

2021-2022

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Evaluation du régime cétogène

--

Assessment of the ketogenic diet

Loiselle Stéphane |

Né le 02/06/1986 à Le Mans (72)

Sous la direction du Pr Larcher |

Membres du jury

Pr Richomme Pascal | Président

Pr Larcher Gérald | Directeur

Pr Vincent PROCACCIO | Membre

Dr Ifrah Guillaume | Membre



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

Soutenue publiquement le :

27/09/2022 à 14h

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Stéphane LOISELLE
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **16 / 06 / 2022**



LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Géraud	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

Mise à jour 05/11/2021



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFJF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine

Mise à jour 05/11/2021



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
PIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine

Mise à jour 05/11/2021

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je souhaite témoigner ma reconnaissance.

En premier lieu j'adresse mes remerciements au Professeur Gérard Larcher. En tant que Directeur de cette présente thèse, il m'a guidé dans mon travail. Je tiens à le remercier pour ses conseils, corrections ainsi que pour sa bienveillance.

Je souhaite également remercier le Professeur Pascal Richomme qui a accepté de présider le jury de cette thèse, ainsi que le Professeur Vincent Procaccio et le Docteur Guillaume Ifrah qui ont accepté de faire partie du jury.

Je désire également exprimer ma reconnaissance envers Mélanie Chevallier pour ses relectures mais également pour ses conseils et son soutien quotidien.

Table des matières

Liste des abréviations	11
1. Introduction.....	14
2. Régime cétogène.....	20
2.1. Définition	20
2.2. Historique.....	22
2.3. Recommandations alimentaires	24
2.3.1. Aliments autorisés et exemple de plans de repas	27
2.3.2. Influence de la nature des apports en acides gras dans le régime cétogène	30
2.4. Durée de suivi du régime cétogène	31
2.5. Adhésion au régime cétogène	32
2.6. Régimes stimulant la cétogenèse	34
2.6.1. Régimes riches en lipides et pauvres en glucides	34
2.6.2. Autres régimes stimulant la cétogenèse.....	36
2.7. Effets secondaires	37
2.8. Mises en garde et contre-indications	39
2.9. Equilibre des micronutriments	40
3. Voies métaboliques impliquées dans le régime cétogène.....	43
3.1. Métabolisme lipidique	44
3.1.1. Lipolyse adipocytaire	44
3.1.2. Traversée des parois mitochondriales des acides gras.....	45
3.1.3. Bêta-oxydation.....	46
3.2. Métabolisme des corps cétoniques	46
3.2.1. Principe	46
3.2.2. Les corps cétoniques.....	48
3.2.3. Cétogenèse	49
3.2.4. Cétolyse.....	50
3.2.5. Régulation du métabolisme des corps cétoniques	51
3.2.6. Conséquence des troubles du métabolisme cétonique	55
3.3. Métabolisme glucidique	56
3.3.1. Glycogénolyse	56
3.3.2. Néoglucogenèse.....	57

3.4.	Activités physiologiques, non énergétiques liées à la céto-genèse.....	61
3.4.1.	Activité des corps cétoniques	61
3.4.2.	Activité des métabolites de la céto-genèse et de la céto-lyse	64
4.	Propriétés physiologiques des régimes céto-gènes	66
4.1.	La satiété	66
4.2.	La perte de poids.....	68
4.3.	Impact sur les paramètres glycémiques	70
4.4.	Diminution de la résistance à l'insuline	70
4.5.	Action sur l'équilibre lipidique	72
4.6.	Régulation de l'inflammation	73
4.7.	Action sur la différenciation cellulaire intestinale.....	74
4.8.	Efficience énergétique du métabolisme céto-gène et action sur le stress oxydant 75	
4.9.	Action sur l'excitabilité neuronale	76
4.10.	Action sur le métabolisme de BDNF	77
5.	Intérêt du régime céto-gène sur la santé.....	79
5.1.	Le diabète.....	79
5.1.1.	Définition.....	79
5.1.2.	Symptômes	80
5.1.3.	Prévalence et épidémiologie.....	80
5.1.4.	Causes	82
5.1.5.	Complications.....	83
5.1.6.	Traitements.....	84
5.1.7.	Le régime céto-gène dans le diabète de type II	85
5.1.8.	Initiation du régime céto-gène.....	89
5.1.9.	Efficacité chez les personnes âgées	90
5.1.10.	Cas du diabète de type I :.....	91
5.2.	Autres Pathologies	92
5.2.1.	Pathologies métaboliques :.....	92
5.2.2.	Troubles endocriniens.....	100
5.2.3.	Risques de pathologies cardiovasculaires.....	101
5.2.4.	Pathologies neurologiques :.....	104
5.2.5.	Troubles psychiatriques :	116

5.2.6. Maladies digestives inflammatoires	122
5.2.7. Le régime cétogène dans le traitement du cancer	124
6. Discussion	129
6.1. Place du régime cétogène dans la population générale.....	129
6.2. Le régime cétogène dans une démarche de soin	135
6.3. Exemple du diabète de type II	140
6.4. Place de la nutrition dans une démarche de soin	145
6.5. Perspectives	152
Bibliographie	156
Annexes I : Menus adaptés au régime cétogène.....	178
Annexe II : composition lipidique des principaux corps gras [267] :.....	180
Annexe III : Démarche éthique et moral dans la prise en charge nutritionnelle [255].....	181

Liste des abréviations

5-HT	5-HydroxyTryptamine
AcAc	AcétoAcétate
ADA	American Diabetes Association
AMPK	Protéine Kinase activé par l'AMP
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail
BDNF	Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BNM	Besoins Nutritionnels Moyen
β OHB	Bêta-Hydroxybutyrate
CoA	Coenzyme A
COX	Cyclooxygénase
CPT-I	Carnitine Palmitoyl-Transférase I
DNL	<i>De Novo Lipogenesis</i>
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
FFAR3	Free Fatty Acid Receptor 3
FGF	Facteur de Croissance des Fibroblastes
FOXO3A	Forkhead Box O3A
GABA	Acide Gamma-AminoButyrique
GLUT	Transporteur de Glucose
GLUT1DS	Syndrome de Déficience du Transporteur de Glucose de Type 1
GPR109A	Récepteur Couplé à la Protéine G
GSK3- β	Glycogène Synthase Kinase 3 β
HDAC	Histone Déacétylase
HDL	Lipoprotéine de Hautes Densité

HFLC	Riche en Lipides Pauvre en Glucides
HMG	HydroxyMéthylGlutaryl
HMGCS2	3-HydroxyMéthylGlutaryl-CoA Synthase mitochondriale
HOMA-IR	Hemostasis of Model Assessment-Insulin Resistance
HSL	Lipase Hormono-Sensible
IG	Index Glycémique
IMC	Indice de masse corporelle
IGF	Facteur de Croissance de l'Insuline
IL	Interleukine
iSGLT2	Inhibiteur du Cotransporteur Sodium-Glucose 2
K2P	Canaux Potassiques à Deux Domaines Pores
LDL	Lipoprotéines de Faible Densité
LGIT	Régime à faible index glycémique
MAD	Régime Atkins Modifié
MCT	Transporteurs MonoCarboxylate
mTOR	Cible Mécanistique de la Rapamycine
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide
NF- κ B	Facteur Nucléaire kappa B
NLRP 3	NOD-like Receptor Protein 3
PCOS	Syndrome des Ovaires Polykystiques
PER2	Period Regulator Circandian 2
PDH	Pyruvate Déshydrogénase
PNNS	Programme National de Nutrition et de Santé
PPAR	Récepteur Activé par les Proliférateurs de Péroxysomes
PSA	Antigène Spécifique Prostatique

PTM	Modifications Post-Traductionnelle
SCOT	Succinyl-CoA Transférase
SII	Syndrome de l'Intestin Irritable
SIRT	Silent mating type Information Regulator Two homolog
TCM	Régime à Triglycéride à Chaine Moyenne
TG	Triglycéride
TNF- α	Facteur de Nécrose Tumoral- α
TrkB	Récepteur de Tyrosine kinase B
TSA	Trouble du Spectre de l'Autisme
WBISI	WholeBody Insulin Sensitivity Index

1. Introduction

Dans les pays occidentaux, la prospérité économique de la seconde moitié du XX^{ème} siècle a permis une amélioration du niveau de vie et a engendré de profondes modifications de la société. Ces progrès ont été accompagnés par d'importantes modifications dans les habitudes alimentaires : c'est l'émergence de l'alimentation dite de type occidental. Cette forme de diète est caractérisée par une forte consommation de viande rouge, d'aliments transformés, de céréales raffinées, de produits laitiers riches en graisses, de desserts transformés sucrés, d'aliments frits, de boissons riches en sucre et d'œufs [1]... Ce type d'alimentation tend à privilégier des aliments de mauvaise qualité nutritionnelle : ils ont une faible densité en micronutriments malgré une forte densité calorique et n'induisent pas une satiété satisfaisante. S'ajoute à cela la pratique du grignotage qui est relativement répandue dans cette forme d'alimentation. Ce type de diète est riche en graisses et en glucides, deux macronutriments dont la consommation excessive est corrélée à une augmentation du risque de pathologies. A ce propos, les aliments transformés concentrent ces problèmes et leur forte consommation est un enjeu de premier plan. Ce modèle alimentaire a engendré une déconnection entre apports caloriques et besoins nutritionnels. C'est autant la qualité nutritionnelle que la quantité qui sont délétères pour la santé. L'étude américaine intitulée National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) montre qu'aux USA, la consommation calorique moyenne chez les hommes âgés de 20 à 74 ans est passée de 2453,4 kcal/j en 1975 à 2564,5 kcal/j en 2010 et chez les femmes de 1539,9 kcal/j en 1975 à 1803,1 kcal/j en 2010. Cette progression est largement due à l'augmentation de la consommation de glucides [2]. En parallèle de ces nouvelles habitudes alimentaires, la croissance du nombre d'emplois de bureau dont une grande partie correspond à des tâches assises associées à une augmentation du temps passé devant les écrans, a induit une élévation de la sédentarité [3] et donc une diminution des dépenses énergétiques pour les humains.

Les maladies non transmissibles comptaient pour 88 % des causes de décès en France en 2016 [4]. Ainsi, les cancers, les maladies cardiovasculaires, les pathologies respiratoires et le diabète sont notamment les plus fréquentes de ces pathologies. Pourtant, il est estimé qu'en Europe, 80 % des maladies cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, des diabètes de type

Il et 30 % des cancers peuvent être évités en s'attaquant aux facteurs de risques majeurs [5]. Parmi ces facteurs, il y a des causes génétiques qui participent à la survenue de ces pathologies mais sont en général environnementaux comme la consommation de tabac, d'alcool, le surpoids, la sédentarité et une mauvaise alimentation... En Europe de l'Ouest, excepté les deux premiers facteurs, l'augmentation de leur prévalence est préoccupante.

Concernant les pathologies non transmissibles, le diabète illustre bien ce problème. Le nombre de cas ne cesse d'augmenter : alors qu'en 1980 on estimait à 108 millions le nombre de malades, ce qui représentait 4,7 % des adultes entre 20 et 79 ans, en 2009 cette pathologie est passée à 285 millions d'individus et à 463 millions en 2019 soit 9,3 % de la même classe d'âge. Si bien qu'en 2040, l'International Diabete Federation (IDF) estime à 700 millions le nombre d'individus touchés. La dynamique du nombre de cas est telle qu'il est fait référence à une « épidémie » de diabète comme si le problème était infectieux. Pour les pays du monde entier, l'importance de cette prévalence n'est pas sans conséquence : la charge économique que fait peser cette pathologie ainsi que ses comorbidités sur les systèmes de santé est estimée à 727 milliards de dollars par an. Si l'on prend en compte les coûts des impacts directs et indirects du diabète, le retentissement économique global est encore plus important : on estime le montant au niveau mondial pour l'année 2015 à 1310 milliards de dollars [6].

Ainsi, la diminution des facteurs de risques à l'origine de ces pathologies constitue un enjeu sanitaire majeur. Or, il existe un lien fort entre ces facteurs de risques et les comportements hygiéno-diététiques. Dès lors, l'étude de la relation entre l'alimentation, l'activité physique et le métabolisme est déterminant pour comprendre, prévenir et traiter ces pathologies. La discipline scientifique qui explore l'influence des aliments et des comportements alimentaires sur l'organisme est appelée nutrition. La diététique est un domaine complémentaire à la nutrition. Elle étudie les pratiques alimentaires qui sont bénéfiques pour la santé et débouchent sur l'établissement de recommandations alimentaires. L'association des diététiciens de langue française définit la diététique ainsi : « **Diététique** : pour Hippocrate (Ve siècle avant Jésus-Christ) la diététique est un art, celui du bien vivre, donc du bien manger, pour conserver la santé et assurer son équilibre. De même, la diététique moderne est destinée à soigner les maladies du savoir-vivre. C'est le comportement dans son ensemble, corps et âme, qui est en cause. Tout cela constitue une entreprise thérapeutique qui touche au plus profond et qui engage l'être même. La diététique est, aujourd'hui, une discipline qui étudie la valeur nutritive des aliments et détermine les régimes

alimentaires (Petit Larousse 2005) » [7]. Dès la Grèce ancienne, la médecine hippocratique établit un rapport entre alimentation et santé. La diététique occupait une place essentielle dans la prise en charge du patient. En 1747, les recherches du médecin anglais James Lind montrent comment les aliments peuvent directement corriger un état pathologique en parvenant à traiter les marins touchés par le scorbut [8] grâce à la consommation d'agrumes. Ce n'est que plus tard qu'il sera établi que cette maladie grave était provoquée par une carence alimentaire : un déficit en vitamine C. Plus tard, les travaux d'Ansel Keys tels que « *seven countries study* » [9] ont mis en évidence l'influence primordiale du mode de vie sur la santé. Depuis, les liens entre le développement d'un grand nombre de maladies comme le diabète de type II [10], les maladies cardiovasculaires, le syndrome métabolique, l'obésité, les cancers et une mauvaise alimentation ont été établis [11].

L'ensemble des connaissances acquises grâce à la nutrition permet d'établir un certain nombre de consensus dans les recommandations alimentaires. En France, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES) édicte des recommandations nutritionnelles au niveau national. Elles sont mises à jour en fonction des découvertes. Selon les avis et les rapports de l'ANSES relatifs aux différents programmes nationaux de nutrition et de santé (PNNS) mis en place depuis 2001, les recommandations actuelles dans la composition de la ration alimentaire quotidienne sont de 40 à 55 % en glucides, de 35 à 40 % en lipides et de 10 à 20 % en protéines. Il est précisé que les apports caloriques journaliers recommandés sont pour un homme adulte de 2400 à 2600 kcal/j et entre 1800 et 2200 kcal/j pour une femme selon leur activité. Parmi ces apports alimentaires, les lipides et les glucides ont principalement un rôle dans le métabolisme énergétique. Ces recommandations sont complétées de surcroît par des indications en apports maximaux journaliers selon la nature des macronutriments ingérés. Par exemple, les acides gras saturés ne doivent pas représenter plus de 12 % des apports totaux. Quant aux sucres simples dits rapides, il est déconseillé d'avoir un apport en glucose supérieur à 100 g par jour, soit 400 kcal c'est à dire moins de 15 % des apports journaliers. A ces données sur les macronutriments s'ajoutent des recommandations sur les besoins nutritionnels moyen (BNM) en micronutriments. Ces derniers ont principalement un rôle fonctionnel dans le métabolisme.

Malgré ces recommandations, le nombre de cas liés aux maladies métaboliques est en constante augmentation. La mise en évidence d'un lien entre la consommation d'aliments à fort

index glycémique et certaines maladies métaboliques est à l'origine de l'intérêt que l'on accorde aux régimes réduisant drastiquement les apports glucidiques, partant du principe que l'excès de glucides serait à l'origine de bon nombre de perturbations physiologiques. La restriction glucidique permettrait ainsi de prévenir et de soigner des pathologies comme l'obésité, le diabète, les dyslipidémies mais aussi de prévenir les comorbidités associées, notamment celles qui sont cardiovasculaires.

Ainsi à contre-courant des recommandations nutritionnelles habituelles, le régime cétogène préconise une restriction des d'apports alimentaires en glucides entre 20 et 50 g par jour au maximum. Il fait partie de la catégorie des régimes s'appuyant sur un apport majoritaire en graisses et faible en glucides, également appelé régime « high fat, low carb » (HFLC). Il renverse le paradigme selon lequel les glucides doivent être la source énergétique principale et indispensable du corps. Cela induit un état de stress hypoglycémique, simulant biochimiquement l'état de jeûne.

Une des conséquences de la limitation stricte des apports alimentaire en glucides est que la concentration sanguine en insuline diminue alors que celle du glucagon augmente, ce sont deux hormones clés dans la régulation du métabolisme énergétique. Ainsi, le métabolisme bascule vers une fourniture énergétique dépendant principalement de la bêta-oxydation des acides gras. Au sein des mitochondries hépatiques, la stimulation de la bêta-oxydation entraîne un afflux massif d'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA). Ce dernier participe habituellement à l'entrée dans le cycle de Krebs. Or la capacité du cycle de Krebs est ici freinée par un manque en oxaloacétate dû à la réorientation de celui-ci vers la néoglucogenèse pour parer au déficit des apports en glucose. Cela induit un goulot d'étranglement qui a pour conséquence une augmentation d'acétyl-CoA dans la matrice mitochondriale. L'acétyl-CoA ne s'accumule pas car il est orienté vers la cétogenèse mitochondriale et produit des corps cétoniques. Leur synthèse exerce un double effet : d'une part de signal métabolique et d'autre part de substrat énergétique pour les tissus extra-hépatiques. En tant que substrat énergétique, les corps cétoniques libérés dans la circulation générale par le foie seront captés par les organes dont le cerveau qui est pourtant glucodépendant, pour être métabolisés via le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire et fournir ainsi de l'énergie, les corps cétoniques agissent également comme un signal de raréfaction des apports alimentaires en glucides, induisant une adaptation de l'organisme à ces conditions.

Le régime cétogène a été utilisé dans une optique thérapeutique dès 1921 par Russel Wilder pour traiter des enfants épileptiques. Les contraintes que cette diète impose ont entraîné un abandon de ce régime lorsque de nouveaux traitements sont apparus. A partir des années 90, face au problème des épilepsies résistantes aux traitements, un regain d'intérêt est apparu pour le régime cétogène. Les études ont montré une relative efficacité intéressante [12]. Une méta-analyse portant sur dix-neuf études a démontré que le régime cétogène a diminué les crises épileptiques de 50 % chez 60 % des patients et de 90 % chez 30 % d'entre eux [13]. Ses propriétés reposeraient sur une modification du métabolisme énergétique avec des répercussions neurologiques. D'autres études ont tenté d'observer son intérêt dans d'autres maladies neurologiques où le métabolisme énergétique est fréquemment perturbé. Ainsi le régime cétogène a été évalué dans le cadre de la maladie d'Alzheimer [14], de la sclérose latérale amyotrophique, de la maladie de Parkinson, de la maladie de Huntington, des migraines [15]... Pour les mêmes raisons, l'étude de l'usage du régime cétogène a été étendue aux pathologies psychiatriques comme la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité [16]...

L'attention portée sur le régime cétogène est en constante augmentation ces dernières années. Pour illustrer ce propos, une recherche réalisée sur internet dans les bases de données du type PubMed avec le terme « ketogenic diet » a renvoyé à 33 articles scientifiques pour l'année 2000, 58 pour 2005, 107 pour 2010, 233 pour 2015 et 566 pour 2020. Cette augmentation s'explique par un souci d'élucider les mécanismes physiologiques induits par ce régime, le besoin d'évaluer la pertinence de ses effets métaboliques et la difficulté d'établir de manière fiable l'intérêt de ce régime dans bon nombre de pathologies concernées par ce régime.

Ainsi, les propriétés inhibitrices que pourraient avoir les corps cétoniques sur certains mécanismes inflammatoires ont conduit à mener des études sur le rôle du régime cétogène dans le cadre de pathologies inflammatoires telles que le syndrome de l'intestin irritable et les polyarthrites rhumatoïdes inflammatoires. Une évaluation de ce régime a également été étendue à certains cancers. D'autres domaines sont concernés, aussi divers que le syndrome des ovaires polykystiques, l'ischémie, l'optimisation de la performance sportive...

L'attention au régime cétogène ne se cantonne pas au milieu de la recherche médicale, bien au contraire. Lors d'un sondage réalisé aux USA auprès de 5586 personnes interrogés, 86,6 % de ces personnes connaissaient le régime cétogène et 17 % avaient essayé ce type de diète. Dans un

sondage similaire, 7 % des hommes et 10 % des femmes ont suivi ce régime au Royaume-Uni, des chiffres analogues ont été rapportés en Finlande [17]. Ainsi, il est attendu que le recours au régime cétoène augmente chez les patients atteints de maladies comme les cancers ou diabètes, particulièrement dans le cadre d'une initiative personnelle. Ces pratiques non encadrées posent problème en termes de santé publique pour plusieurs raisons :

- ce régime alimentaire restrictif n'est encore pas bien appréhendé dans ses effets
- une grande partie des recherches menées dans ce domaine sont récentes, il y a un important manque de recul
- bon nombre de questions sur son efficacité et son profil de sécurité subsistent
- les études présentent des résultats contradictoires.

Ainsi la recommandation de ce régime à des patients est sujet à controverse. Le réseau National Alimentation Cancer Recherche (NACRe) s'est clairement positionné en 2017 contre son utilisation dans le traitement du cancer. Reprenons ses propos : « *Malgré une médiatisation importante du jeûne et des régimes restrictifs, l'analyse globale des connaissances scientifiques disponibles, en particulier cliniques, ne permet pas de conclure à l'intérêt de ces régimes en prévention des cancers ou au cours des traitements de cancers* » tout en précisant les risques qu'encourent les patients : « *chez les patients atteints de cancer, la perte de poids et de masse musculaire observée dans les études cliniques* » [18]. On peut rajouter que l'absence d'une classe d'aliments due à ce régime a pour conséquences de limiter pour le patient la variété des aliments consommés avec en corollaire le risque de carence en certains nutriments. De plus, un régime riche en lipides soulève des questions quant au risque de déséquilibre du profil lipidique du patient avec des conséquences métaboliques non négligeables au niveau cardio-vasculaire et hépatique.

Dans le cadre de cette thèse, nous chercherons à faire l'état des lieux du régime cétoène afin de cerner ses effets biochimiques et physiologiques et ainsi d'évaluer la balance bénéfice-risque de ce régime pour la santé. Il pourra alors être utile de redéfinir les recommandations alimentaires préconisées par ce régime.

2. Régime cétogène

2.1. Définition

Le régime cétogène appartient à la catégorie des régimes restrictifs en glucides et est très pauvre en glucides. Selon E.C. Westman *et al.* [19], un régime est considéré comme très pauvre en glucides lorsque les apports sont limités entre 20 et 50 g de glucides par jour en fonction des individus. Si l'apport glucidique journalier est entre 50 et 150 g, le régime est alors dit pauvre en glucides, des effets physiologiques sont notés à partir de ce niveau de restriction mais celle-ci n'est pas suffisante pour induire la synthèse des corps cétoniques. En effet, par un effet de seuil, la faible biodisponibilité en glucose sanguin induit une modification du ratio des concentrations entre l'insuline et le glucagon circulant. L'organisme tend alors à mobiliser les lipides et à les oxyder afin de produire de l'énergie. Ceci aboutit à la production d'acétyl-CoA qui sera orienté vers la production de corps cétoniques. Cliniquement cela conduit à la présence détectable de ces corps cétoniques dans le sang et les urines d'où le nom de régime cétogène.

Le principe général du régime cétogène est simple : la limitation stricte des apports glucidiques. Mais cette simplicité est une raison pour laquelle il existe un nombre important de variations autour du régime cétogène qui consistent en : avec ou sans indication calorique journalière, apport plus ou moins riche en protéines, avec ou sans aliments d'origine animale, avec ou sans indications sur le profil des lipides autorisés, etc. L'absence d'une définition claire de ce régime en fait un objet de controverse d'autant qu'il comporte une forte hétérogénéité, on en vient à utiliser le pluriel pour le désigner. En effet, il est courant de parler « des régimes cétogènes ». Ses déclinaisons font qu'il peut être plus ou moins équilibré avec des conséquences variées sur la santé. Dès lors, cette hétérogénéité rend compliqué l'étude des effets physiologiques de cette diète, la comparaison des études réalisées sur ce régime et l'évaluation de son intérêt ainsi que de ses effets bénéfiques sur la santé.

Une approche thérapeutique de l'alimentation se doit de respecter la santé des patients. Pour ceux qui suivent cette diète, il est envisagé que les menus soient établis avec pour objectif de nourrir le patient de manière équilibrée, c'est-à-dire qu'ils doivent apporter suffisamment de

calories mais aussi que les nutriments indispensables (acides aminés essentiels, vitamines...) et adaptés (privilégier les sources d'acides gras oméga-3 aux acides gras saturés...) soient apportés. De plus, une telle alimentation ne doit pas provoquer d'effets secondaires significatifs aussi bien à court qu'à long terme. L'objectif de ces menus sera donc d'optimiser les conditions de suivi du régime cétogène. Les effets induits par le régime cétogène sont dus soit à un ou à une combinaison des quatre facteurs suivants : déficit en glucides, stimulation du métabolisme lipidique, stimulation de la sécrétion des corps cétoniques et modification du microbiote intestinal. La stimulation de la synthèse des corps cétoniques est centrale dans ce régime, ils sont au cœur des propriétés attribuées à celui-ci.

Le régime cétogène n'a souvent pas de directives concernant l'apport calorique journalier alors qu'il est pourtant utilisé pour la perte de poids. Cette absence de limite est liée à l'effet de satiété qu'il provoque. Larosa [20] montre en 1980 que les personnes suivant le régime cétogène ne remplacent pas nécessairement le déficit d'apport en glucides par d'autres nutriments, ils subissent donc une réduction des apports caloriques totaux. Ainsi, la proportion des autres macronutriments dont les protéines ingérées augmente mécaniquement. L'absence de sensation de faim provoqué par le régime cétogène provient du pouvoir satiétogène des corps cétoniques et des protéines qui est plus important que celui des glucides [21].

Dans le régime cétogène, les acides gras répondent à 70 % aux besoins énergétiques journaliers. Leur source provient de la lipolyse adipocytaire et des apports alimentaires. Les corps cétoniques apportent 20 % des besoins énergétiques journaliers. Ils sont synthétisés à partir de l'acétyl-CoA issu de la dégradation des acides gras non estérifiés, eux-mêmes issus de la dégradation des triglycérides ou des acides aminés cétoformateurs issus de la dégradation des protéines. Enfin, environ 10 % des apports caloriques sont issus du glucose issu de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatiques (cycle glucose-alanine de Felig, glycérol).

Avec cette alimentation restrictive en glucides, il est utile de distinguer l'apport glucidique net de l'apport total. L'apport total compte l'ensemble des glucides ingérés alors que l'apport net correspond aux glucides effectivement absorbés par l'organisme. En effet parmi ceux ingérés, une partie n'est pas digérée de façon efficiente par le système digestif humain ou ne peut pas franchir la barrière intestinale comme les fibres alimentaires. De plus, il existe des polyols associés aux glucides qui ont une faible incidence sur la glycémie. Or ces deux éléments sont pris en compte dans le calcul des apports totaux en glucides.

2.2. Historique

Un régime alimentaire limitant les apports en glucides n'est pas une pratique récente. Cette diète n'était alors pas volontaire mais aurait été courante avant l'émergence de l'agriculture car l'accès aux aliments riches en glucides (amidon des céréales) pouvait être inconstant et que les réserves glucidiques de l'organisme, le glycogène, sont limitées et rapidement épuisées. Les lipides deviennent alors la source d'énergie de l'organisme mais ceux-ci ne peuvent être catabolisés par les organes glucodépendants. D'où l'importance de maintenir la glycémie par néoglucogenèse et de stimuler la production des corps cétoniques. Ces derniers constituent une source énergétique alternative pour le cerveau même si ce dernier est glucodépendant. De plus, les corps cétoniques sont également utilisés au niveau périphérique et ils permettent ainsi une épargne du glucose au profit des organes glucodépendants (globules rouges). Ainsi cette capacité d'adaptation du métabolisme énergétique en fonction de l'accès aux ressources alimentaires permettait la survie. Ce mode d'alimentation est ancestral puisque utilisée par des peuplades dont le régime alimentaire reposait principalement sur les protéines (viande issue de la chasse) et pour qui l'accès aux glucides lents (amidon) issus des végétaux était extrêmement limité. C'est le cas des Inuits [22] qui se sont ainsi adaptés à un régime cétogène, leur cerveau fonctionnant principalement avec les corps cétoniques. Ceci est moins vrai maintenant avec l'introduction d'une alimentation occidentalisée.

En Europe, au XIX^e siècle a émergé l'hypothèse d'une relation entre le surpoids et la consommation d'aliments sucrés riches en amidon. En 1825 d'abord, Brillat-Savarin remarque dans l'ouvrage *La physiologie du goût* la propension des personnes obèses interrogées à consommer beaucoup de féculents. En 1844, le Dr Dancel [23] montre lors d'une conférence sur l'obésité à l'Académie des sciences l'intérêt d'un régime pauvre en glucides et riche en protéines pour traiter les personnes en surpoids. En 1856, le Dr Harvey fait le constat que les féculents sont utilisés pour engraisser les animaux. Il suggère qu'un régime déficitaire en glucides pourrait être utile pour limiter la formation de la graisse. En 1862, William Banting, un patient du Dr Harvey perd 25 kg en 9 mois en suivant un régime pauvre en glucides. Sa *Lettre sur la corpulence* fera connaître ce type de régime à travers l'Europe, popularisé sous le nom de régime Banting [24].

Dès l'Antiquité, il a été rapporté l'utilisation du jeûne pour traiter l'épilepsie. Bien plus tard, en 1911, Guelpa et Marie publient un article montrant l'efficacité du jeûne intermittent pour traiter l'épilepsie. Par la suite, les travaux de Geyelin en 1921 sur l'utilisation du jeun dans ce contexte ont confirmé cette observation. La même année, à partir des travaux de Geyelin, Russel Wilder émet l'hypothèse que les effets observés sont liés à la cétonémie. Or, il était déjà connu depuis longtemps qu'un régime riche en lipides et en protéines mais pauvre en glucides était efficace pour stimuler la cétonogenèse. Ainsi, il était possible de reproduire les effets thérapeutiques du jeûne pour traiter les enfants épileptiques avec un régime pouvant être suivi durant une longue période. A partir de cette hypothèse, Wilder réalise une seconde étude en 1921 qui examine les effets du régime cétogène chez trois patients épileptiques. Entre 1923 et 1927 plusieurs études scientifiques confirment cette hypothèse et démontrent l'efficacité du régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie. Il a en particulier été utilisé chez les enfants épileptiques résistants aux traitements par le phénobarbital et les bromides. L'utilisation du régime cétogène est alors répandue jusqu'en 1938 et le début de l'emploi de médicaments antiépileptiques comme la diphenylhydantoïne [25, 26]. L'utilisation de ce régime se répand de nouveau à la fin du XXème siècle afin de traiter les épilepsies résistantes aux traitement sous l'impulsion de résultats de nouvelles études qui étaient notamment randomisées [12].

Les régimes pauvres en glucides et riches en lipides se sont popularisés dans les années 70, principalement dans l'optique d'une perte de poids comme les régimes préconisés par le Dr Atkins dans son livre publié en 1972 « Dr. Atkins' Diet Revolution ». En fait, ces régimes promouvant les lipides étaient à cette époque à contre-courant du dogme établi par les travaux d'Ansel Keys. Ce dernier avait alors mis en évidence dans une première étude en 1953 [27] l'influence négative sur la santé de la consommation excessive d'acides gras saturés apportés par l'alimentation. Dans les années 60, ces résultats ont été par la suite corroborés dans son étude épidémiologique publiée sous le nom de *Seven countries study* [9]. Ainsi, les lipides étaient alors perçus comme néfastes pour la santé, provoquant obésité, cancers et maladies cardio-vasculaires. Cependant, depuis une vingtaine d'années et à la suite à d'études reposant sur de nouveaux essais cliniques, il y a eu un regain d'intérêt pour les régimes riches en lipides et pauvres en glucides, d'abord dans le champ de l'épilepsie et de la perte de poids puis par la suite dans d'autres domaines de la santé.

2.3. Recommandations alimentaires

Le régime cétogène est un régime restrictif pour lequel il est indispensable de limiter les apports journaliers en glucides entre 20 et 50 g en fonction des individus, afin de stimuler la cétogenèse par le foie. Ainsi, les aliments autorisés sont tous les aliments contenant très peu de glucides assimilables alors que les aliments contenant des sucres rapides, les féculents, les céréales et les fruits seront strictement limités voir proscrits. Les apports en légumes sont encouragés mais dépendent de leur teneur en glucides : les légumineuses sont en général trop riches en glucides tandis que la laitue ou les fanes de betterave par exemple sont pauvres en glucides et offrent des apports intéressants en fibres alimentaires.

Dans le régime cétogène, les lipides constituent la majorité des apports caloriques. Les effets des lipides sur la santé dépendent de leur nature, celle-ci est caractérisée par leur composition chimique. Ainsi les apports des différents lipides doivent être adaptés en fonction de leurs propriétés. Les principaux lipides alimentaires sont les triglycérides (graisses) constitués d'acides gras associés à du glycérol. Les acides gras sont des acides carboxyliques à chaîne aliphatique plus ou moins longue et portant plus ou moins des doubles liaisons. Ils sont classés en trois catégories selon la présence ou pas de doubles liaisons : les acides gras saturés, les acides gras monoinsaturés et les acides gras polyinsaturés. Leur nature exerce une grande influence sur le métabolisme lipidique. Des apports excessifs selon la catégorie en acides gras peuvent entraîner un déséquilibre du métabolisme lipidique exposant à des troubles cardio-vasculaires graves.

Les acides gras saturés sont constitués d'une chaîne carbonée sans double liaison. Les graisses animales sont une source importante de ce type d'acide gras mais certains végétaux en sont également riches tels que l'huile de coco et l'huile de palme. Une forte consommation de ces acides gras saturés est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire, de dyslipidémies et de diabète. Ces acides gras sont classés en fonction de la longueur de leur chaîne carbonée qui conditionne leurs propriétés, leurs fonctions, voire leur nocivité. Ainsi, les acides gras saturés à chaîne moyenne provenant de l'huile de coco sont moins délétères pour la santé que ceux issus des graisses saturées animales [28].

Les acides gras monoinsaturés possèdent une double liaison sur la chaîne carbonée. Les acides gras oméga-9 sont les acides gras monoinsaturés les plus importants et l'acide oléique est le plus abondant parmi eux. Ils peuvent être d'origine animale ou végétale. Le remplacement des acides gras saturés par des oméga-9 diminue les risques de troubles cardiovasculaires.

Les acides gras polyinsaturés possèdent plusieurs doubles liaisons. Les acides gras oméga-3 et oméga-6 sont les acides gras polyinsaturés les plus importants. L'acide alpha-linolénique et l'acide linoléique sont respectivement les précurseurs des autres oméga-3 et oméga-6. Ces deux acides gras sont qualifiés de strictement essentiels c'est-à-dire qu'ils sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme et le corps humain ne peut pas les synthétiser. Ils proviennent exclusivement de l'alimentation. Les voies métaboliques de ces deux familles d'acides gras polyinsaturés sont connectées mais ont des fonctions opposées. C'est pourquoi, le ratio des apports entre oméga-6 et oméga-3 est important pour la santé. Il devrait être au maximum de 4/1, cependant dans les régimes occidentaux il est de 20/1 en moyenne. Le déséquilibre de ce ratio augmente les risques de maladies cardio-vasculaires, de cancers et de maladies inflammatoires [28, 29]. Il est tout de même préférable d'avoir des apports suffisant en oméga-6 plutôt que de les remplacer par des acides gras saturés par exemple. Mais plus encore qu'une modulation des apports en oméga-6, ce sont les apports en oméga-3 qu'il faut privilégier afin qu'ils soient satisfaisants. Les poissons gras sont de bonnes sources d'oméga-3. De plus ces derniers favorisent également la synthèse des lipoprotéines de haute densité (HDL), qui possèdent un effet cardioprotecteur.

Les acides gras *trans* issus de procédés industriels, leur consommation n'est pas recommandée en raison de leur impact sur la santé. Ces graisses proviennent d'un processus industriel d'hydrogénation d'huiles végétales riches en acides gras insaturés dans le but d'augmenter le degré de saturation des acides gras ce qui a pour effet de solidifier ces huiles appelés margarines, plus pratiques d'emploi en agro-alimentaire. Or, au niveau des doubles liaisons des acides gras, il existe naturellement une isomérisation de type *cis* mais le procédé industriel d'hydrogénation des huiles végétales provoque l'apparition d'une isomérisation *trans* au niveau des doubles liaisons. Ces acides gras *trans* contenus dans les margarines s'avèrent nocifs pour la santé : ils perturbent le bilan lipidique en favorisant la synthèse de LDL (lipoprotéine de faible densité)-cholestérol au détriment du HDL (lipoprotéine de haute densité)-cholestérol, ils induisent également une inflammation systémique [31] et une résistance à l'insuline. Ces effets

nocifs sont perceptibles même à faible concentration. C'est pourquoi, les acides gras *trans* sont maintenant interdits dans certains pays comme les Etats-Unis. La recommandation générale est d'éviter la consommation de ces margarines ou huiles de friture que l'on retrouve très souvent dans les aliments transformés, ce que l'on préconise également dans le régime cétogène.

Les apports en protéines doivent être suffisants pour prévenir toute fonte musculaire et offrir une sensation de satiété satisfaisante. Les apports minimum quotidiens recommandés sont de 0,8 g de protéines par kg de masse corporelle et il est conseillé en général entre 1,2 et 1,5 g par kg de corporelle. Pour les personnes en surpoids, il est recommandé de prendre en compte dans le calcul l'excès de masse adipeuse en prenant comme référence le poids corporel ajusté établi à partir du poids corporelle idéal de l'individu [32]. L'apport maximal en protéines dépend des indications de suivi du régime cétogène. Si l'on souhaite limiter la néoglucogenèse comme dans le cas de l'épilepsie, il doit être faible mais suffisant pour assurer les besoins. Dans les autres cas, les apports en protéines doivent restés limités car une trop grande consommation de protéines peut devenir toxique pour les reins. De même, ces apports protéiques doivent également être adaptés à l'âge du patient et à son activité physique. Au niveau qualitatif, il faut veiller à ce que les apports en acides aminés essentiels soient assurés car ils ne peuvent être synthétisés par l'organisme. Ces acides aminés essentiels sont au nombre de dix : la lysine, la thréonine, la méthionine, la valine, l'isoleucine, la leucine, la phénylalanine, le tryptophane, histidine et partiellement l'arginine.

En ce qui concerne les apports liquides, les boissons sucrées sont à proscrire, contrairement à l'eau et aux infusions qui sont à privilégier. Il est important de s'hydrater suffisamment pour limiter les risques de calculs rénaux que peut induire le régime cétogène.

Lors du démarrage d'un tel régime, il est conseillé que le patient soit accompagné par un diététicien et qu'il suive un programme d'éducation hygiéno-diététique afin qu'il connaisse au mieux les aliments qu'il ingère et ainsi qu'il respecte la diète de façon rigoureuse. Dans un premier temps, il est conseillé au patient de peser ses aliments afin qu'il établisse des repaires entre le volume et la quantité de glucides ingérés. Cette donnée est établie en se référant à des tableaux associant poids et contenu en glucides en fonction des aliments. C'est par la pratique que le patient acquiert une meilleure connaissance des consignes alimentaires à respecter. Par la suite la préparation des repas devient plus intuitive. Il est important que celle-ci ne soit pas trop complexe et que l'alimentation soit suffisamment diversifiée sans quoi cela peut conduire à une

désaffection du régime. Il est également primordial de veiller à avoir une alimentation suffisamment diversifiée pour prévenir les risques de carences en vitamines et en oligo-éléments. Ce risque est par nature augmenté dans le cadre des régimes restrictifs puisqu'ils imposent une diminution de la diversité des sources alimentaires. C'est un risque d'autant plus important dans le cadre du régime cétogène qu'il touche une classe importante d'aliments.

2.3.1. Aliments autorisés et exemple de plans de repas

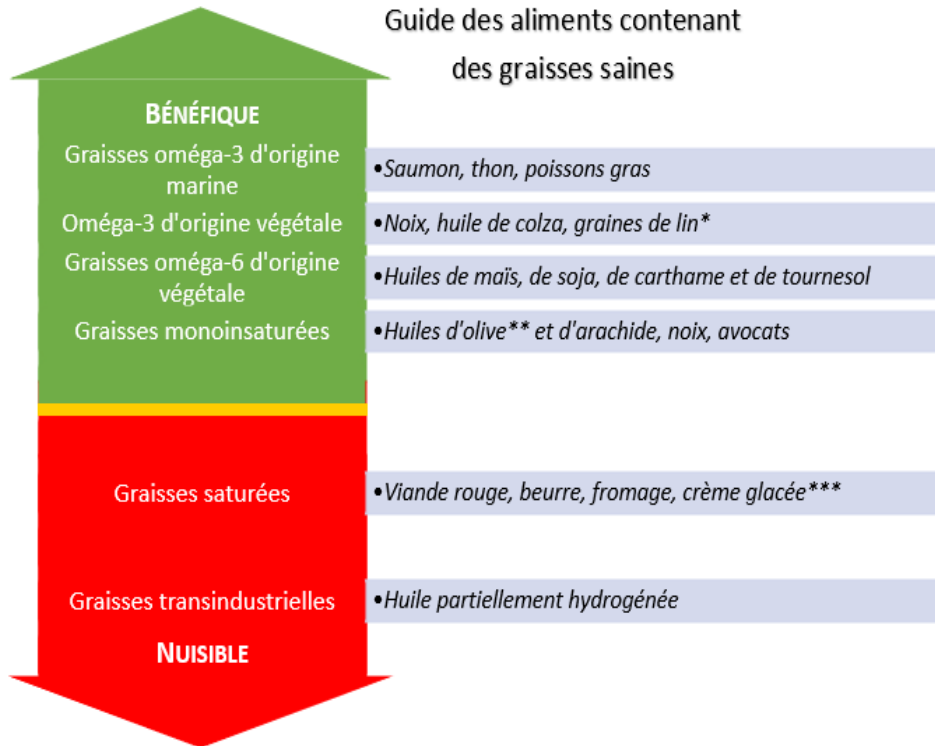
Suivre un régime alimentaire spécifique nécessite de connaître et de comprendre les exigences et les recommandations établies pour celui-ci. La recommandation d'un aliment s'effectue en fonction de sa composition nutritionnelle en corrélation avec la portion consommée. L'image de la pyramide alimentaire peut s'appliquer au régime cétogène où les aliments riches en lipides sont à la base de la pyramide et les aliments riches en glucides sont à la pointe. Pour induire la cétogenèse, il est nécessaire de respecter de façon rigoureuse les apports glucidiques journaliers autorisés en prenant en compte l'ensemble des aliments. Ainsi les aliments riches en glucides seront à limiter strictement, voir à éliminer afin de ne pas dépasser le seuil glucidique autorisé. Cela concerne les produits sucrés, les sodas, les jus de fruits, les légumineuses, les féculents, les fruits riches en glucides. Les fruits ne sont pas tous à bannir, certains fruits peu riches en glucides sont compatibles avec cette diète comme le melon, la pastèque, les framboises, les fraises, alors que les fruits séchés ne sont pas recommandés car les sucres y sont concentrés. Les aliments apportant des fibres sont importants pour le transit et le microbiote intestinal. Ils ont également la capacité de diminuer l'index glycémique des aliments. Ainsi, il est recommandé d'inclure des aliments comme les épinards, les blettes, le chou-fleur, les asperges...

Les apports lipidiques constituent la majeure partie de l'alimentation dans le régime cétogène. Leur recommandation est effectuée en fonction de leurs propriétés et de leurs effets sur la santé. Les aliments ne sont pas composés d'un type de lipide mais d'une combinaison de différentes familles de lipides. La composition lipidique d'un aliment peut varier en fonction de paramètres agroalimentaires tels que la manière avec laquelle les animaux sont nourris. Un bon

exemple est l'œuf de poule : si une poule est nourrie avec une alimentation riche en graines de lin, la part des acides gras omega-3 contenus dans l'œuf est multiplié par quatre [33].

Les aliments riches en acides gras polyinsaturés sont à privilégier dont certains sont indispensables à l'organisme. En premier lieu, les aliments riches en oméga-3 tels que les poissons gras et leurs œufs, les fruits de mer, l'huile de colza, la salade mâche, les épinards, les graines de chia, les graines de lin, etc. Les aliments riches en oméga-6 sont les noix de Grenoble, les graines de tournesol, le soja... Le soja et ses dérivés ont également comme atout d'être une source végétale intéressante de protéines. Les acides gras monoinsaturés, également bénéfiques pour la santé, sont présents dans les avocats, les olives, les cacahuètes, les amandes, les noisettes... Les amandes sont également une source de protéines végétales intéressantes. Enfin, les aliments riches en acides gras saturés, sans être priorisés, doivent être inclus car ils permettent de diversifier les apports caloriques. L'huile de coco avec ses acides gras à chaîne moyenne est une source intéressante pour varier les apports lipidiques. La quantité d'acides gras saturés d'origine animale est à surveiller et ne doit pas être excessive compte tenu de leur effet néfaste sur le bilan lipidique. Les viandes de bœuf, de porc ou les produits laitiers en sont une source importante. Toutefois, les aliments d'origine animale constituent une source intéressante de protéines qui apportent des acides aminés essentiels et des vitamines B12 dont la carence est un risque dans les régimes végétariens. Afin de simplifier ces recommandations et de donner des repères aux patients, des guides visuels ont été créés (fig. 1).

Lors de l'établissement des menus, hormis la stricte limitation des apports glucidiques, les recommandations alimentaires sont plutôt des lignes directrices que des injonctions, à l'exception de besoins spécifiques pour certaines pathologies. Une approche de type orthorexique est contreproductive et peut nuire à l'adhésion au régime. Des exemples de plans de repas peuvent être fournis aux personnes suivant un régime (tableau I). Il est intéressant de prendre en compte dans la mesure du possible la filière, la fraîcheur et la préparation des aliments car ils peuvent influencer leur composition en nutriments. Enfin, les apports qui sont à surveiller sont fonction de la portion de l'aliment ingérée : l'impact nutritionnel du plat principal sera toujours plus important que celui de l'assaisonnement.



* Les aliments riches en acides gras oméga-3 d'origine végétale peuvent jouer un rôle essentiel dans le régime alimentaire lorsque l'apport en oméga-3 provenant des fruits de mer est faible. Si les sources d'oméga-3 provenant des fruits de mer sont abondantes dans le régime alimentaire, les oméga-3 d'origine végétale peuvent ne pas apporter autant de bénéfices.

** L'huile d'olive extra-vierge est riche en antioxydants et présente probablement d'autres avantages pour la santé.

*** Les huiles de coco et de palme sont riches en graisses saturées, mais elles n'ont peut-être pas les mêmes effets nocifs sur la santé que les graisses saturées provenant de la viande rouge et du beurre.

Figure 1 : Guide visuel de recommandations pour les graisses alimentaires (figure adaptée de D. Mozaffarian

[34])

Tableau I : Exemple de plan de repas appliqué dans le régime cétogène sur 3 jours [35]

Repas	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Petit-déjeuner	Œufs brouillés au fromage et bacon accompagnés d'épinards	Pancakes au cream cheese	Porridge au lin moulu et cannelle
Encas	Amandes	Houmous avec du céleri	Fromage à effiloche
Déjeuner	Filet de maquereau saisi à l'huile d'olive	Chili pauvre en glucides	Courge spaghetti
Encas	Avocat	Yaourt à la grecque	Graines de citrouille
Dîner	Steak accompagné de brocolis	Saumon accompagné d'asperges	Champignons Portabella farcis aux haricots noirs
Dessert	Gelée sans sucre avec de la crème fouettée	Soufflé citron aux graines de pavot pauvres en glucides	Barres fudge au beurre de cacahuète

2.3.2. Influence de la nature des apports en acides gras dans le régime cétogène

En nutrition, les acides gras sont regroupés en trois familles principales : les saturés, les monoinsaturés et les polyinsaturés. Les acides gras saturés sont souvent pointés du doigt dans la dyslipidémie. L'étude de l'influence des familles de lipides dans les régimes pauvres en glucides permet d'établir des lignes directrices sur la qualité des acides gras à recommander dans le cadre du régime cétogène. Une étude comparative a été réalisée entre deux régimes riches en acides gras soit saturés soit insaturés. Les glucides comptaient pour 20 % des apports et le régime était peu cétogène à la fin des 6 semaines d'étude (concentration moyenne < 300 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ de βOHB). L'étude a inclus 18 participants en surpoids avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen de $26,4 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$. A la fin de celle-ci, la résistance à l'insuline n'a pas été altérée, la concentration en insuline à jeun a diminuée alors que la concentration en glucose est restée stable et la

concentration en triglycérides a fortement diminuée. De plus, la quantité de triglycérides hépatiques ainsi que la clairance hépatique à l'insuline ont été améliorées, ces paramètres biologiques sont corrélés. En outre, des modifications du protéome vers un phénotype non-diabétique ont été également observées comme une augmentation de la sécrétion d'adiponectine dont la concentration est diminuée en cas d'insulino-résistance, une augmentation d'ApoA4 qui est impliquée dans la clairance plasmatique des triglycérides et une augmentation des protéines anti-inflammatoires. Le cholestérol total, le LDL et HDL n'ont pas été modifiés dans le groupe consommant des acides gras saturés alors que dans l'autre groupe le LDL et le cholestérol total ont été diminués et le HDL est resté stable. L'inhibition de la DNL a également été obtenue dans le cadre de la prise des acides gras polyinsaturés. Ainsi les régimes riches en acides gras polyinsaturés mais aussi ceux riches en acides gras saturés ont montré des effets positifs sur les métabolismes glucidique et lipidique et ce malgré l'absence de perte de poids. Globalement, ces effets ont été bénéfiques sur le plan cardiovasculaire, hépatique et métabolique, de plus le régime polyinsaturé a montré des effets supplémentaires dans le cadre de la dyslipidémie et dans la prévention de la stéatose hépatique [36].

2.4. Durée de suivi du régime cétogène

Le régime cétogène peut être suivi durant quelques semaines ou à vie, en fonction du contexte médical. Dans de nombreux cas, l'arrêt peut se faire de façon spontanée sans risque d'effets secondaires directs. Certaines variations du régime prévoient une période de transition entre un régime cétogène strict et un régime pauvre en glucides. Ainsi par exemple le régime Atkins modifié consiste dans un premier temps à limiter strictement les apports glucidiques, puis à les réintroduire progressivement. La limite est atteinte lorsque le patient commence à reprendre du poids. Ainsi, le régime est alors moins restrictif et plus facile à équilibrer.

Si le but du régime cétogène est uniquement une perte de poids rapide, un suivi sur une période de six mois peut être suffisant, la perte de poids améliorant intrinsèquement de nombreux paramètres physiologiques. Dans cette optique, le maintien de la perte de poids après le régime cétogène est capital et ce quel que soit le régime suivi par la suite. Le patient doit s'attendre à une reprise du poids liée à la reconstruction de son stock de glycogène s'il poursuit

un régime non cétogène. Dans l'optique de prévenir l'hypertriglycéridémie, le diabète et la reprise de poids, il peut être intéressant de poursuivre le régime cétogène, surtout s'il est bien tolérée et n'induit pas de carences. Dans le cadre du traitement de l'épilepsie chez les enfants et adolescents, la durée du régime est souvent de deux ans. Par la suite, une réintroduction des glucides peut être effectuée. Si, lors de la transition vers une alimentation classique, une recrudescence des crises d'épilepsies est manifeste, il peut être intéressant de poursuivre le régime cétogène. Dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives, la poursuite du régime doit être adaptée à la réponse thérapeutique, à l'évolution de la pathologie et à la tolérance du patient au régime.

Les causes d'arrêt du régime sont liées à des problèmes d'intolérance ou à une mauvaise réponse à celui-ci. Dans ce cas, il est souhaitable de voir avec le patient si des adaptations du régime sont possibles ou si un autre type de régime est nécessaire. Il faut régulièrement faire le point avec le patient sur son régime car les contraintes imposées peuvent conduire à une lassitude du patient et à l'arrêt spontané de sa diète. Enfin, pour prévenir tout risque cardiovasculaire, la surveillance biologique du patient est importante. Si le régime s'avère mal équilibré (trop riche en graisses animales), il peut devenir néfaste pour l'équilibre lipidique du patient.

2.5. Adhésion au régime cétogène

L'instauration d'un régime dans une perspective de santé pose la question de l'adhésion à celui-ci. Le rapport à l'alimentation est une notion fortement personnelle. Chez un individu, il est établi par des déterminants sociaux-culturels, son histoire et ses goûts propres. La problématique d'adhésion d'un individu à un régime dépend de caractéristiques telles que :

- La perception de l'importance des enjeux pour sa santé
- L'efficacité thérapeutique ressentie de la diète
- Les effets secondaires
- Le suivi médical des participants au régime
- Les contraintes sociales imposées par le régime
- La complexité du régime
- Les connaissances culinaires

- Les connaissances nutritionnelles
- Le pouvoir de satiété du régime
- Le plaisir alimentaire ressenti
- La capacité économique d'accès aux aliments recommandés
- La facilité d'accès aux aliments recommandés
- Les sollicitations externes à transgresser le régime (publicité...)
- Le contexte culturel et religieux individuel

Chaque régime sera accepté en fonction de la sensibilité des individus à chacun de ces paramètres. L'une des difficultés du régime cétoène est qu'il requiert un suivi extrêmement rigoureux : un seul écart peut diminuer, voir entraîner une perte de l'effet recherché pour une période de plusieurs jours. De plus, il impose de fortes contraintes sociales, son suivi peut être complexe et certains patients le trouvent parfois peu savoureux.

Une étude suédoise donne un aperçu de l'adhésion qu'a le régime cétoène lorsqu'il est proposé aux patients dans le cadre d'une prise en charge diététique ainsi que le taux d'abandons dans le temps. Elle a évalué sur une période de quatre ans le taux d'adhésion au régime cétoène pour des patients ayant un diabète de type I. Le recrutement s'est effectué sur le volontariat au sein d'une clinique, soit 300 patients atteints de diabète de type I. Des cours ont été proposés aux patients sur leur pathologie. Au début de l'étude 48 patients se sont montrés volontaires pour suivre ce régime. Après 4 ans, 13 patients (27 %) étaient considérés comme très adhérents, 10 autres (21 %) comme partiellement adhérents au régime. Ces patients ont montré un taux de HbA1c de $6,4 \pm 0,8$ % pour les groupes adhérents, alors que pour le groupe non-adhérent ce taux était de $7,4 \pm 0,9$ % démontrant un déséquilibre dans leur glycémie pour ces derniers. Ainsi, il est à noter que les personnes qui ont suivi le régime cétoène durant ces 4 ans constituaient seulement 7,6 % des effectifs de la clinique [37]. Pourtant, au vu des bénéfices, cela constitue un indice en faveur d'une mise en place à plus grande échelle de ce type régime.

2.6. Régimes stimulant la cétogenèse

2.6.1. Régimes riches en lipides et pauvres en glucides

Il n'y a pas un régime cétogène mais plusieurs dont les proportions en nutriments varient comme indiqué dans la figure 2.

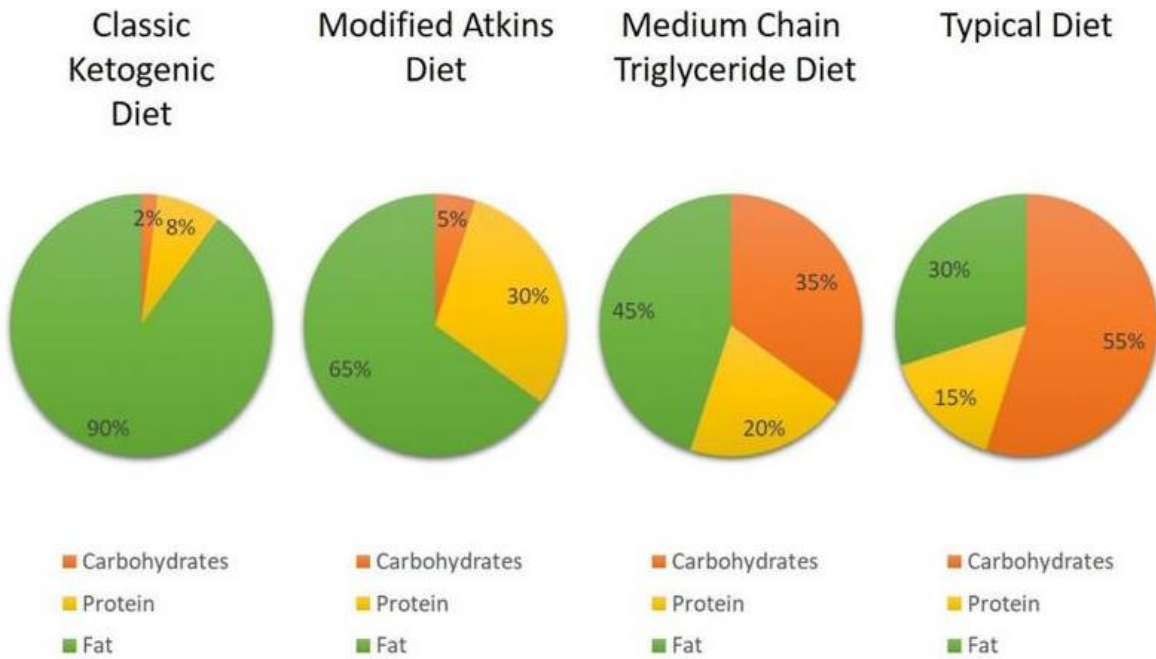


Figure 2 : Répartition des nutriments entre les principaux régimes cétogènes extrait de McDonald [38]

a) Régime cétogène classique, lipidique à longue chaîne (LCT) :

Dans ce régime, les apports des lipides et des autres macronutriments sont établis sous la forme d'un ratio. En général celui-ci est de 4/1 ou 3/1. Dans le régime avec un ratio 4/1, 90 % des apports caloriques proviennent des lipides. Cette forme de régime est utilisée notamment dans le traitement des enfants épileptiques. Plus le ratio est important, meilleure est la stimulation de la cétogenèse et plus l'effet antiépileptique attendu est efficace mais moins le régime est toléré. Dans le cas de l'épilepsie chez l'enfant, cette diète est initiée en milieu hospitalier, sous étroite surveillance et nécessite un suivi diététique. Tous les apports sont pesés, calculés et adaptés en fonction de l'âge du patient. L'alimentation est totalement centrée sur l'ingestion de lipides, les

principaux aliments consommés sont le beurre, la crème fraîche, la mayonnaise et les huiles (colza ou olive). Les caractéristiques de ce régime compliquent son adhésion, c'est pourquoi il est rarement conseillé aux adultes et il est généralement tourné vers les enfants et adolescents. En contrepartie de ces contraintes, l'effet thérapeutique du régime est optimisé.

b) Régime Atkins modifié (MAD) :

C'est un régime qui repose sur une forte consommation de lipides et de protéines. Il se base sur les principes du régime Atkins mais il ne se concentre plus sur l'objectif de perte de poids qui était la raison d'être initialement de cette diète. Les apports caloriques, lipidiques et protéiques ne sont pas mesurés. Seuls les apports glucidiques journaliers sont contrôlés afin d'assurer la cétogenèse. Lors de l'initiation, les apports glucidiques sont limités à 10 g de glucides par jour. Par la suite en fonction de l'indication du régime une réintroduction progressive des glucides est effectuée jusqu'à 100 g par jour dans le but de faciliter l'adhésion au régime et de diversifier l'alimentation. Si une prise de poids est observée, il faut alors diminuer les apports glucidiques quotidiens. L'adaptation au régime est ainsi individualisée. Afin d'assurer la cétogenèse, la limite maximale est en générale à 50 g de glucides par jour.

c) Régime lipide à chaîne moyenne (TCM) [39] :

Ce régime promeut la consommation des acides gras à chaîne moyenne, c'est-à-dire dont la chaîne carbonée est longue de 6 à 12 atomes de carbone. Les acides gras à chaîne moyenne sont soit apportés par supplémentation alimentaire sous forme d'un mélange d'huiles riches en triglycérides à chaînes moyennes ou d'huile de coco et d'huile de palmiste. Les acides gras à chaîne moyenne sont métabolisés plus facilement par l'organisme que ne le sont les acides gras à chaîne longue et ils ne sont pas stockés dans les triglycérides des adipocytes. Ils induisent la cétogenèse plus rapidement et génèrent plus de corps cétoniques par calorie que les acides gras à chaîne longue. Cependant, les TCMs ont le désavantage d'être moins bien tolérés au niveau digestif que les lipides à chaîne longue, c'est pourquoi ils sont souvent introduits progressivement dans l'alimentation. Les apports lipidiques alimentaires peuvent être constitués en totalité des

TCMs ou d'un mélange de TCMs et d'acides gras longue chaîne (LGTs). Dans cette forme de diète, la part des lipides peut être limitée à 60 % des apports alimentaires journaliers ce qui permet une plus grande part d'apports en glucides ainsi qu'en protéines. Elle est ainsi plus diversifiée et savoureuse que le régime cétogène lipidique à longue chaîne.

d) Régime à faible index glycémique (LGIT) :

Ce type de régime ne se concentre pas seulement sur l'apport quotidien en glucides mais aussi sur leur index glycémique (IG) en privilégiant les glucides à faible IG. En prenant en compte la nature des glucides, les apports journaliers autorisés pourront être légèrement supérieurs à ceux du régime cétogène classique. Ainsi, les recommandations journalières sont de 40 à 60 g par jour. Ces apports glucidiques ne sont pas calculés au gramme près mais selon la notion de portion. Cela simplifie la préparation des repas mais demande une bonne connaissance des index glycémiques des glucides en fonction des aliments ingérés. Par exemple, l'apport concomitant de fibres d'un aliment diminue l'IG : l'IG des carottes crues est plus faible que celui des carottes cuites. C'est pourquoi, lorsque des glucides sont ingérés, il est recommandé de les associer avec d'autres aliments afin de diminuer l'IG.

2.6.2. Autres régimes stimulant la cétogenèse

a) Régime très faible en calories :

Dans ce cas, les apports caloriques sont limités à 800 kcal/jour. Le très faible apport calorique induit la synthèse des corps cétoniques, sans toutefois que leur concentration sanguine atteigne celle des régimes cétogènes standards. Paradoxalement, l'adhésion à ce régime est souvent meilleure que celle des régimes limités à 1200 Kcal/j dits faiblement caloriques qui n'induisent pas de corps cétoniques ce qui diminue l'effet de satiété. Ce type de régime n'est pas adapté aux enfants et adolescents. Le principal objectif de ce régime est le traitement du surpoids et de ses comorbidités par un déficit important des apports caloriques par rapport aux dépenses énergétiques.

b) Diète par restriction énergétique intermittente :

Cette forme de diète implique une alternance de périodes de jeûne partiel et d'alimentation normale. Il existe de nombreuses variations de cette forme de régime : le jeûne intermittent périodique, le jeûne en jours alternés et l'alimentation par temps restreint. Dans les deux premiers cas les jours de diète sont soit totalement jeûnés soit les apports caloriques sont limités à moins de 25 % des apports caloriques journaliers habituels. Ces régimes peuvent se répéter sur plusieurs semaines. Dans le jeûne intermittent périodique, la durée est supérieure à 24 h. Dans le jeûne à jours alternés, les jours de régime sont alternés avec des jours d'alimentation habituelle et il est fréquent que deux jours dans la semaine soient consacrés au régime. Enfin, l'alimentation par temps restreint consiste à limiter les temps de repas dans la journée. Un schéma courant est celui de ménager une fenêtre de 8 h suivie de 16 h de jeûne. La diète par restriction énergétique intermittente n'est pas à proprement parler un régime cétogène puisqu'il ne se base pas spécifiquement sur une restriction glucidique journalière. Ce principe permet de bénéficier de certaines propriétés du jeûne continu tout en étant mieux accepté et donc suivi de façon pérenne et dont les effets sont moins délétères. En fonction du type de jeûne et de l'individu qui le suit, ce régime induit plus ou moins la synthèse de corps cétoniques. L'avantage de ce type de régime est qu'il évite la restriction totale des glucides grâce aux jours où l'alimentation est normale, ce qui offre une variété dans les menus appréciée par les personnes et évite une lassitude vis-à-vis de la diète.

2.7. Effets secondaires

Le régime cétogène modifie de façon importante l'alimentation afin d'induire des effets physiologiques bénéfiques dans le traitement de certaines pathologies. Cependant, certains patients ne supportent pas bien ce régime et ressentent des effets indésirables pouvant conduire à l'arrêt de celui-ci. Ainsi, il peut provoquer des troubles digestifs tels que la constipation, des douleurs abdominales, des nausées et des diarrhées. Les effets secondaires des régimes cétogènes suivis par les enfants soignés pour épilepsie sont les plus sourcés car ils sont initiés et suivis en milieu hospitalier. Les effets secondaires les plus fréquemment relatés sont la constipation, la léthargie, l'anorexie, les nausées, la déshydratation, l'acidose, la prise progressive de poids et les troubles gastro-intestinaux. L'halitose est un effet qui résulte directement de l'élimination respiratoire de l'acétone, un des trois corps cétoniques produits mais qui ne persiste pas dans le sang du fait de sa grande volatilité. Les effets secondaires moins communs comprennent la dyslipidémie, la néphrolithiase, l'hypoprotéinémie, des déficits en minéraux, une augmentation du déséquilibre redox et des déficits en carnitine. La dyslipémie peut induire des comorbidités telles que la stéatorrhée hépatique et des troubles cardiovasculaires. Dans de rares cas, cela peut provoquer un allongement de l'intervalle QT au niveau de l'électrocardiogramme, une augmentation des infections, une pancréatite, un déficit en sélénium et des fractures osseuses [40]. La formation des calculs rénaux fait partie des effets secondaires du régime cétogène les plus fréquents. La fréquence de leur survenue est de 5,8 % chez les enfants et de 7,9 % chez les adultes avec un temps de survenue moyen de $3,7 \pm 2,9$ années après le début du suivi du régime. Ces calculs sont à 48,7 % liés à l'acide urique, à 36,5 % d'origine calcique et à 27,8 % un mélange de ces deux types [41].

Afin de limiter les effets secondaires liés au régime cétogène, des mesures de prévention peuvent être prises. Ainsi, lors de l'initiation de la cétogenèse, il est constaté une augmentation de la perte urinaire de sodium et d'eau en réponse à une baisse de l'insulinémie. En réaction, il peut apparaître un stress surrénalien qui augmente notamment le niveau d'aldostérone. L'aldostérone agit sur les reins afin d'augmenter la réabsorption et restaurer l'équilibre sodique, mais ce faisant augmente la perte de potassium. Une hypokaliémie peut provoquer des crampes, des spasmes musculaires et de l'arythmie cardiaque. Pour contrebalancer ce problème, il faut veiller à compenser cette perte de sels par des apports alimentaires adéquats. Pour les personnes sans hypertension, il est recommandé 4 à 5 g de sodium par jour (1 à 2 g de plus que les recommandations habituelles) et 4 g de potassium par jour [22, 31, 40]. Il a également été

observé que l'apport de citrate par voie orale permet de limiter les risques de formation de calculs rénaux [43]. Il peut être intéressant pour les patients les plus à risques de former des calculs de restreindre les apports en acide oxalique alimentaires afin de limiter ce risque. De même, une augmentation des apports en huiles riches en triglycéride à moyenne chaîne (TCM) et en acides gras insaturés pourraient prévenir les problèmes de dyslipémies. En ce qui concerne les personnes suivant un régime cétogène riche en TCM, ils doivent les introduire de façon progressive dans leur alimentation afin de diminuer les troubles digestifs. Enfin, les déficits en sélénium et en carnitine peuvent être évité par une supplémentation à l'aide de compléments alimentaires.

2.8. Mises en garde et contre-indications

Pour certaines versions du régime cétogène, l'apport en protéines peut être élevé et constituer un risque de problèmes rénaux pour les individus comme les patients diabétiques, les personnes âgées et les individus en surpoids. La microalbuminurie est le signe d'une atteinte rénale. On a montré qu'une diminution d'apport en protéines animales de 0,10 g/kg entraîne une diminution de 11,1 % de la microalbuminurie. De plus, une baisse de 10 % de la protéinurie est corrélée à une baisse de 11 % du risque d'insuffisance rénale de stade terminal [44]. Plus précisément, on a montré qu'une forte consommation de protéines induisait une augmentation de la pression artérielle. Ce phénomène est lié à certains acides aminés qui altèrent l'équilibre acido-basique au profit d'un excès d'acidité pour les reins. La réponse rénale consiste dans ce cas à augmenter l'excrétion d'ammoniaque ce qui a pour effet d'augmenter la pression artérielle avec des répercussions sur les reins comme la perte de néphrons [45].

Le régime cétogène est généralement bien toléré mais il ne peut être suivi dans les cas de maladies du métabolisme lipidiques congénitales telles que les déficits en : acyldéshydrogénases, 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne et longue, bêta-oxydation mitochondriale, pyruvate carboxylase, carnitine, carnitine palmitoyltransférases I et II, carnitine translocase et lors de porphyries. D'autres facteurs de risques sont à prendre en compte tels que la formation de calculs rénaux, les dyslipidémies sévères, certaines pathologies hépatiques sévères, les retards de croissances, les reflux gastro-œsophagiques sévères, certaines

cardiomyopathies, les acidoses métaboliques chroniques et les patients suivant un traitement à base d'inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2 (iSGLT2) [46].

2.9. Equilibre des micronutriments

L'alimentation est une source essentielle des micronutriments et leurs apports doivent être suffisants pour répondre aux besoins physiologiques. C'est pourquoi des recommandations sont établies par les autorités sanitaires. Toutefois, les besoins de certains micronutriments peuvent dépendre du type de régime adopté, ce dont les recommandations ne tiennent pas compte. D'autre part, dans le cas du régime cétogène, les personnes qui l'ont adopté diminuent souvent leurs portions journalières grâce à son pouvoir de satiété. De plus, la restriction en glucides du régime impose de fait de supprimer de l'alimentation les céréales et les fruits. Ainsi, la diminution des portions alimentaires combinée à la suppression de certains aliments peut être à l'origine de carences en micronutriments. Dans une méta-analyse concernant différents régimes restrictifs en glucides, il a été démontré que les apports alimentaires en thiamine (vitamine B1), folate (vitamine B9), magnésium, calcium, fer et iode étaient tous diminués. Les apports de ces nutriments sont inférieurs aux apports recommandés.

En ce qui concerne les diminutions des apports en magnésium et en thiamine, elles sont corrélées avec la perte de poids fréquente liées à ce régime. Sur ce point, un apport insuffisant en magnésium augmente les risques de survenue de diabète de type II entre 17 et 22 %. En ce qui concerne la thiamine, les céréales complètes figurent parmi les aliments qui fournissent les apports les plus importants, si bien qu'il a été rapporté chez un patient de sévères déficits en thiamine à la suite de ce type de diète prolongée qui a provoqué une neuropathie optique [47]. D'autre part, un cas d'encéphalopathie de Wernicke associé à un béribéri (déficit en vitamine B1) avec symptômes cardiaques a été rapporté chez un jeune homme restreignant ses apports en glucides durant plusieurs mois.

En outre, les femmes en âge de procréer constituent une population qui requiert une attention particulière. Chez elles, les déficits en folates et iode peuvent porter atteinte au développement neuronal du fœtus. Toutefois, certaines études rapportent une augmentation des taux de folates sanguins malgré une diminution des apports de cette vitamine. Ceci pourrait

s'expliquer par une augmentation des apports en folates dus au microbiote intestinal qui compenseraient ainsi le déficit des apports alimentaires [48]. S'ajoutent le risque de carence en fer qui est déjà un problème relativement fréquent chez les femmes et qui provoque des anémies.

Autre risque, des carences en calcium et en iode sont observés en restreignant les produits laitiers pour limiter les glucides. Une carence du premier peut aggraver les risques d'ostéoporose ce qui est particulièrement préoccupant chez les femmes de plus de 50 ans et une du second peut causer des troubles importants, l'iode étant impliqué dans de nombreux processus physiologiques. A l'opposée, les régimes restrictifs en glucides ont montré une augmentation chez les patients des apports en vitamine B12, en vitamine E, en zinc et en sélénium [17]. Enfin, pour les autres vitamines, les études sur le régime cétogène ont observé une variation normale, dépendante des recommandations sur les apports en fruits ou en légumes. Dans certains cas, il est signalé une réduction des apports en caroténoïdes et en vitamine C.

Au vu de ces résultats, les recommandations nutritionnelles ne peuvent simplement se baser sur celles de l'alimentation traditionnelle car les adaptations métaboliques requièrent des besoins en micronutriments spécifiques mais également que les aliments privilégiés dans le régime cétogène proposent des profils en micronutriments différents. Cependant, il s'avère complexe d'établir des recommandations spécifiquement adaptées au régime cétogène. Ainsi, des études à long terme sur un nombre important de patients s'avèrent nécessaires étant donné les grandes variations de réponse individuelle associée à l'alimentation.

En cas de carences liées au régime, des ajustements alimentaires peuvent être réalisés par des apports adéquats sous forme d'aliments ou de compléments alimentaires. Par exemple, pour la thiamine les besoins sont de 1,3 mg par jour pour un adulte, ils peuvent être apportée par une consommation de jambon sec découenné, dégraissé qui contient environ 1,2 mg de thiamine par 100 g ou par des graines de tournesol contenant 1,98 mg pour 100 g. En cas de carence en calcium, les produits laitiers sont la principale et la meilleure source de celui-ci. Cependant, il est conseillé d'éviter le lait et les yaourts car ils contiennent des glucides, mais de plutôt préférer le fromage surtout ceux à pâte dure. De même pour la vitamine D, il est recommandé de se tourner vers les poissons gras, le jaune d'œuf et le fromage pour les personnes qui ne s'exposent pas suffisamment au soleil [32]. Si une personne ne peut absorber ces aliments, des compléments alimentaires peuvent être proposés. Chez les enfants, certains protocoles hospitaliers instaurent

une supplémentation systématique en vitamine D et en calcium afin de ne pas perturber la croissance [49].

3. Voies métaboliques impliquées dans le régime cétogène

La stricte restriction des apports glucidique induit une importante adaptation du métabolisme énergétique. Les connaissances sur le fonctionnement énergétique du métabolisme du système nerveux en période de jeûne ont été initiées par les travaux de Cahill *et al.* [50] au début des années 60. Ces expériences ont étudié l'utilisation des corps cétoniques, le β -hydroxybutyrate (β OHB) et l'acétoacétate (AcAc) par le système nerveux en l'absence de glucose exogène.

Lorsque les apports glucidiques sont limités, les réserves de glycogènes sont mobilisées afin de maintenir l'homéostasie glucidique. Les lipides deviennent alors la source d'énergie principale de l'organisme. Cependant, le système nerveux central est gluco-dépendant, ne pouvant avoir accès aux acides gras car ils ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, le système nerveux central utilise le glucose provenant des réserves de glycogène et de la néoglucogenèse. Ce mécanisme a lieu quotidiennement lors du jeûne nocturne dans le cadre d'une alimentation standard. Dans le cadre d'un jeûne ou du régime cétogène, après 3, 4 jours sans apport de glucides alimentaires, les réserves glucidiques s'épuisent. Le système nerveux central requiert dans ce cas une autre source énergétique nécessaire à son fonctionnement.

Parallèlement l'augmentation de la dégradation des lipides produit des acides gras non estérifiés qui rejoignent le foie pour être dégradés par la bêta-oxydation mitochondriale aboutissant à une forte production d'acétyl-CoA. L'augmentation de ce dernier inhibe par rétrocontrôle la pyruvate déshydrogénase (PDH), enzyme clé de ce processus, empêchant la transformation du pyruvate en acétyl-CoA. Cela a pour effet de limiter la consommation d'oxaloacétate, issu de la dégradation du glucose et donc déficitaire dans le régime cétogène, alors qu'il est nécessaire à l'acétyl-CoA pour entrer dans le cycle de Krebs. La quantité d'acétyl-CoA tend alors à augmenter, il est orienté vers la production des corps cétoniques ou cétogenèse [36]. Ces derniers sont excrétés hors du foie à destination des tissus périphériques qui vont les utiliser comme source énergétique, y compris le système nerveux central puisque ces corps cétoniques peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE).

La glycémie, bien que réduite est maintenue à un niveau physiologique grâce à la néoglucogenèse. Celle-ci s'effectue à partir de trois sources : le cycle des Cori qui recycle notamment le lactate, les acides aminés glucoformateurs et le glycérol libéré par la lyse des triglycérides [51]. En complément des acides gras, les corps cétoniques circulants sont privilégiés comme source énergétique par la majorité des organes, notamment les muscles par inhibition de la voie AKT [52]. Ainsi, le glucose est épargné pour assurer des fonctions métaboliques qui ne peuvent être remplies par les corps cétoniques, principalement la voie des pentoses phosphates. Cette dernière mène à la biosynthèse du ribose, nécessaire à synthèse de l'ADN et du NADPH + H⁺, cofacteur clé de la biosynthèse des lipides [53]. Le glucose est également préservé pour les organes glucodépendants [47] comme le cerveau, en complément des corps cétoniques, et surtout pour les cellules dépourvues de mitochondries, ne pouvant ainsi réaliser l'oxydation complète du glucose comme les érythrocytes, les cellules du cristallin de l'œil et de la rétine.

La régulation de ce métabolisme est sous la dépendance de mécanismes hormonaux dont l'insuline en est le régulateur principal. Ainsi la diminution des apports glucidiques induit une baisse du taux d'insuline et en réaction une augmentation du taux de glucagon, d'adrénaline ainsi que du taux de cortisol. L'augmentation de ces dernières stimule les voies métaboliques aboutissant à l'oxydation des lipides. Ainsi, il est à noter que lorsque la cétogenèse est active, le coefficient respiratoire est d'environ 0,7 alors qu'il est plus proche de 1 en cas d'alimentation riche en glucides.

3.1. Métabolisme lipidique

3.1.1. Lipolyse adipocytaire

Dans les conditions physiologiques où la cétogenèse est active, les acides gras provenant des adipocytes sont à la source de la majorité des acides gras libres. La lipolyse désigne la voie métabolique par laquelle les triglycérides sont hydrolysés en trois molécules d'acides gras et en glycérol. Cette mobilisation des réserves lipidiques au niveau des adipocytes a lieu durant le jeûne, lors de restriction glucidique ou d'effort physique prolongé (endurance). La lipolyse est activée par le glucagon et l'adrénaline, et inhibée par l'insuline principalement par action sur la

triglycéride lipase hormono-dépendante (HSL) présente au niveau du tissu adipeux. La forme active de HSL se lie à la goutte lipidique au sein d'un adipocyte puis clive une molécule de triglycérides en une molécule de diglycérides et d'un acide gras. Le diglycéride est de nouveau clivé et libère une molécule de monoglycéride et d'acides gras. Enfin, sous l'action d'une monoacylglycérol hydrolase, l'étape se répète une dernière fois et libère une molécule de glycérol et le dernier acide gras [54].

3.1.2. Traversée des parois mitochondriales des acides gras

Les acides gras non estérifiés (AGNE) sont captés depuis la circulation sanguine par les cellules des tissus. Dans le cytosol, ils sont ensuite activés en se liant à une molécule de coenzyme A pour donner des acyls-CoA. L'entrée dans la mitochondrie exige la succession de trois étapes. Dans la première étape, le coenzyme A de l'acyl-CoA est remplacé, sous l'action de la carnitine palmitoyl-transférase I (CPT I), par une molécule de carnitine, ce qui produit une molécule d'acylcarnitine. Cette dernière traverse alors la membrane mitochondriale externe. CPT I est une protéine membranaire intégrale de la membrane mitochondriale externe, c'est une enzyme clé fortement régulée. Il en existe deux isoformes : L-CPT I (présente dans le foie, les reins, les ilots de Langherans...) et M-CPT I (présente dans les muscles squelettiques, le cœur, le tissu adipeux). Ainsi, l'acylcarnitine qui se retrouve dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie doit traverser la membrane interne pour atteindre la matrice mitochondriale. Ceci est réalisé grâce à l'action de l'acylcarnitine translocase. Enfin, intervient au niveau de la matrice la carnitine palmitoyl-transférase II (CPT II) pour l'échange du résidu carnitine avec une molécule de coenzyme A, de manière à reformer l'acyl-CoA et régénérer la carnitine [54].

Ce mécanisme de transport membranaire n'est pas nécessaire aux acides gras à chaîne moyenne qui peuvent le contourner. Cette propriété est mise à profit dans le régime TCM.

3.1.3. Bêta-oxydation

La bêta-oxydation est une source d'énergie importante pour l'organisme et dans les hépatocytes, un préalable à la céto-genèse. Elle correspond à une voie de dégradation par oxydation des acyls-CoA (acides gras activés) en plusieurs molécules d'acétyl-CoA au sein des mitochondries. Les acétyl-CoA ont ensuite la possibilité soit d'entrer dans le cycle de Krebs ce qui nécessite la disponibilité en oxaloacétate soit d'être orientés vers la céto-genèse. Le fonctionnement du cycle de Krebs va produire du GTP et des coenzymes réduits comme NADH + H⁺ et FADH₂. Ces deux derniers devront être ré-oxydés au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale entraînant la production d'ATP. Pour chaque acide gras saturé comportant n carbones, la bêta-oxydation produira n/2 molécules d'acétyl-CoA selon (n/2-1) cycles. Chaque cycle se déroule en quatre étapes :

- déshydrogénation par action de l'acyl-CoA déshydrogénase sur l'acyl-CoA avec formation de trans-déhydroacyl-CoA et réduction d'un coenzyme FAD en FADH₂.
- hydratation par action réversible de l'énoyl-CoA hydratase sur trans-déhydroacyl-CoA donnant un β-hydroxyacyl-CoA.
- oxydation grâce à la β-hydroxylase-CoA déshydrogénase sur la β-hydroxyacyl-CoA couplée à la réduction du NAD⁺ en NADH + H⁺, générant une molécule de β-cétoacyl-CoA
- thiolase grâce à une β-cétothiolase transformant le β-cétoacyl-CoA en une molécule d'acétyl-CoA et une molécule d'acyl-CoA raccourcie de deux atomes de carbone.

3.2. Métabolisme des corps cétoniques

3.2.1. Principe

Le métabolisme des corps cétonique comprend deux parties : la céto-genèse et la céto-lyse. La céto-genèse est une voie métabolique physiologique normale et continue. Elle est négligeable après les repas, mais est stimulée après le jeûne de la nuit, voire plus encore si le jeûne se prolonge comme dans les états de privation alimentaire ou d'efforts sportifs à long terme. C'est

également une part considérable du métabolisme énergétique chez le nouveau-né dont le régime est riche en lipides. L'épuisement des réserves glucidiques provoque une diminution de la sécrétion d'insuline et une augmentation de la sécrétion de glucagon orientant le métabolisme énergétique vers la mobilisation des lipides dont les triglycérides du tissu adipeux et une augmentation de la bêta-oxydation des acides gras dans les mitochondries aboutissant à une forte production d'acétyl-CoA. Au niveau hépatique, le cycle de Krebs est ralenti par manque d'oxaloacétate, issu de la dégradation du glucose qui est manquant. Sans oxaloacétate, les nombreuses molécules d'acétyl-CoA ne peuvent entrer dans le cycle de Krebs et sont donc orientées vers la cétonogénèse. Celle-ci va se dérouler au niveau mitochondrial et donner trois corps cétoniques dans le foie : l'acétoacétate, le β -D-hydroxybutyrate et l'acétone. Ceux-ci sont hydrosolubles et diffusent dans la circulation systémique pour être soit rapidement éliminée par les poumons comme l'acétone du fait de sa volatilité soit captés par les organes extra-hépatiques comme l'acétoacétate et le β -D-hydroxybutyrate. Ce dernier est alors transformé en acétoacétate et grâce à deux enzymes clés, la CoA transférase (cycle de Krebs) et une thiolase, l'acétoacétate est transformée en acétoacétyl-CoA qui est scindée en deux molécules d'acétyl-CoA dans les mitochondries. L'acétyl-CoA rejoindra le cycle de Krebs permettant la production d'ATP au sein de ces organes. Pour le cerveau qui est un organe glucodépendant, les deux corps cétoniques peuvent traverser la barrière hématoencéphalique et pourront donc être utilisés à des fins énergétiques. Ils constituent alors une source énergétique alternative aux glucides. Chez l'homme, le foie peut produire plus de 300 g de corps cétoniques par jour ce qui peut contribuer pour 5 à 20 % de la dépense énergétique journalière.

C'est le biochimiste Hans Krebs qui le premier a parlé de cétose physiologique afin de la distinguer de l'acido-cétose qui peut survenir de manière pathologique dans le cadre d'un diabète de type I [55]. Alors que la cétonémie post-prandiale est inférieure à $0,1 \text{ mmol.L}^{-1}$, après un jeûne de plusieurs jours, la cétonémie peut atteindre des concentrations de 7 à 8 mmol.L^{-1} sans modifier le pH sanguin : c'est l'état de cétose physiologique. Dans le cas d'une acido-cétose diabétique non contrôlée, la cétonémie dépasse les 20 mmol.L^{-1} ce qui acidifie le pH sanguin. Un test par bandelette urinaire permet de détecter leur présence car il est estimé que 10 à 20 % des corps cétoniques sont éliminés dans les urines [54].

Dans la circulation sanguine, les corps cétoniques sont captés par les transporteurs de monocarboxylates (MCT). Les MCT appartiennent à la famille des transporteurs de support de

soluté 16 (SLC16). Ce sont des protéines transmembranaires qui assurent le transport du L-lactate, du pyruvate, des acides gras à chaîne courte et des corps cétoniques ainsi que certains médicaments (aspirine, acide valproïque, simvastatine [56]) dans un grand nombre de tissus et particulièrement au niveau du tissu neuronal [57]. Ce système de transport est indépendant de celui du glucose, de sorte que ceux-ci ne se concurrencent pas. Leurs affinités pour les différents substrats divergent en fonction du type de transporteur MCT tout comme leur répartition tissulaire. Leur expression varie en fonction de l'âge et est stimulée par le régime cétogène ainsi que le jeûne [55, 56]. Chez l'homme, il a été montré une relation linéaire entre l'augmentation plasmatique de β -D-hydroxybutyrate et son oxydation au niveau du cerveau jusqu'à une concentration $\approx 2 \text{ mmol.L}^{-1}$ soit jusqu'à douze fois les concentrations observées dans des conditions physiologiques normales [60]. Jusqu'à présent les MCTs 1-4 sont les mieux étudiés. Seuls ceux-ci ont jusqu'à présent montré une activité de cotransport membranaire entre monocarboxylate et protons avec un mécanisme symport et une stœchiométrie équimolaire [61]. MCT1 a une affinité relativement faible avec les corps cétoniques, comme pour MCT4 qui est encore plus faible alors que MCT2 possède une affinité plus grande.

Le MCT7 possède aussi une activité de transport des corps cétoniques. Celle-ci a été suggérée par l'étude d'un modèle de stéatose hépatique chez le poisson zèbre induit par un gène *slc16a6a* non fonctionnel. Il a été démontré que l'introduction d'un gène orthologue humain *MCT7* permettait de corriger ce trouble métabolique. Ainsi, cela suggère un rôle de MCT7 dans la régulation de l'homéostasie des corps cétoniques dont l'excrétion hépatique préviendrait de la stéatose hépatique [62]. Le β -D-hydroxybutyrate est également transporté via le transporteur monocarboxylate sodium dépendant (SMCT1).

3.2.2. Les corps cétoniques

L'acétoacétate (AcAc), l'acétone et le β -hydroxybutyrate (β OHB) constituent les corps cétoniques, leur structure chimique est illustrée dans la figure 3. D'un point de vue chimique, seules les deux premières molécules sont des cétones, le β -hydroxybutyrate ayant une fonction alcool à la place (β -hydroxy-). L'acétoacétate est le corps cétonique central, c'est à partir de celui-ci que sont synthétisés les autres corps cétoniques. Le β OHB est le corps cétonique le plus

abondant dans l'organisme, il est synthétisé après réduction de l'acétoacétate [63]. L'acétone est un corps cétonique à trois carbones, très volatil, il n'est pas reconverti en acétyl-CoA mais éliminé par voie respiratoire. Il a une odeur caractéristique qui peut se sentir dans l'haleine du patient et provoquer ainsi une halitose. Dans les conditions physiologiques normales, la concentration en corps cétoniques dans la circulation sanguine est très basse ($< 0,3 \text{ mmol.L}^{-1}$) comparée au glucose ($\approx 4 \text{ mmol.L}^{-1}$). Le ratio entre le βOHB et l'AcAc est respectivement de 5 pour 1. L'AcAc et le βOHB sont des molécules à quatre carbones, elles peuvent notamment être assimilées à des précurseurs de l'acétyl-CoA pouvant franchir la barrière hémato-encéphalique par un transporteur spécifique, les transporteurs de monocarboxylates (MCT). Les corps cétoniques n'ont pas uniquement une fonction énergétique, ils peuvent également avoir un rôle de signalisation cellulaire [49, 60].

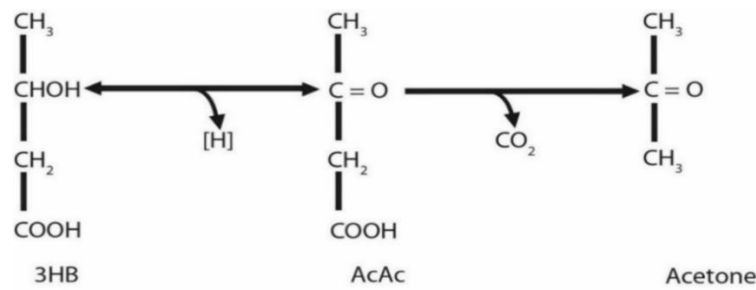


Figure 3 : Structures et relation chimiques des corps cétoniques (adapté de Fukao [54]).

3.2.3. Cétogenèse

La cétogenèse se définit par la synthèse des corps cétoniques à partir de l'acétyl-CoA issu de la bêta-oxydation des acides gras et du catabolisme des acides aminés dits cétoformateurs (Leucine, Lysine). Cette voie métabolique est majoritairement hépatique, mais pas uniquement, les astrocytes sont également dotés de cette capacité [64]. Les corps cétoniques sont hydrosolubles et peuvent diffuser dans le sang vers les organes extra-hépatiques. La cétogenèse a lieu lorsque le rapport entre le glucagon et l'insuline est élevé ce dernier étant un inhibiteur puissant à la cétogenèse. Ainsi c'est un phénomène physiologique habituel qui se déroule principalement entre les repas et en période de jeûne. Dans ces situations, la bêta-oxydation des acides gras est alors une voie énergétique importante. Elle génère une grande quantité de molécules d'acétyl-CoA. L'incorporation des acétyl-CoA dans le cycle de Krebs est dépendant de

l'oxaloacétate. La synthèse de ce dernier s'effectue à partir du glucose qui est limité en période de jeûne. De plus, l'oxaloacétate est réservé prioritairement à la néoglucogenèse hépatique. Si la concentration en oxaloacétate est insuffisante, le cycle de Krebs est ralenti au sein du foie. La céto-genèse est une voie métabolique de dérivation qui permet d'exporter les acétyls-CoA vers d'autres cellules capables de les oxyder en relais du glucose.

La céto-genèse (fig. 4) est réalisée au niveau de la matrice mitochondriale hépatique et son activité est proportionnelle à celle de la bêta-oxydation. A la suite du transport des chaînes d'acides gras à travers les membranes mitochondriales et de leur bêta-oxydation, des molécules d'acétyl-CoA sont synthétisées. La β -cétotiolase mitochondriale (T2) associe de manière réversible deux molécules d'acétyl-CoA pour synthétiser une molécule d'acétoacétyl-CoA et libérer une molécule de coenzyme A. L'isoforme mitochondriale de la 3-hydroxyméthylglutaryl-CoA synthase (HMGCS2) catalyse la combinaison entre l'acétoacétyl-CoA (AcAc-CoA) et une nouvelle molécule d'acétyl-CoA pour former l'hydroxyméthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) [54].

L'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A lyase (HMGCL) clive l'HMG-CoA et libère une molécule d'acétoacétate et d'acétyl-CoA. L'acétoacétate est ensuite réduit par la D- β OHB déshydrogénase (BDH1) en D- β -hydroxybutyrate (D- β OHB) dans une réaction quasiment équilibrée et réversible avec le couple $\text{NAD}^+/\text{NADH} + \text{H}^+$.

Le mécanisme par lequel les corps cétoniques sont exportés hors de la mitochondrie ne sont pas connus. L'AcAc et le D- β OHB sont libérés par les cellules dans la circulation générale par les transporteurs monocarboxylates (MCT1-4 et MCT7) pour être captés et oxydés dans les tissus extra-hépatiques. La concentration des corps cétoniques circulants est plus importante que celle dans les tissus extra-hépatiques, ce qui indique un transport par gradient descendant [63].

3.2.4. Céto-lyse

Les corps cétoniques sont captés au niveau des tissus extra-hépatiques par les transporteurs MCT puis métabolisés en acétyl-CoA qui entre dans le cycle de Krebs (fig. 4). L'enzyme BDH1 des mitochondries extra-hépatiques catalyse l'oxydation des D- β OHB en les convertissant en AcAc. Ensuite l'AcAc est activé en acétoacétyl-CoA par la succinyl-CoA transférase (SCOT) suite à l'échange d'un CoA avec une molécule de succinyl-CoA du cycle de

Krebs. Les hépatocytes sont dépourvus de l'enzyme SCOT, c'est ce qui empêche la métabolisation des corps cétoniques au niveau hépatique. Puis l'acétoacétyl-CoA est scindée par la β -cétotiolase T2 qui libère deux molécules d'acétyl-CoA. L'acétyl-CoA peut alors entrer dans le cycle de Krebs et participer à la production d'énergie.

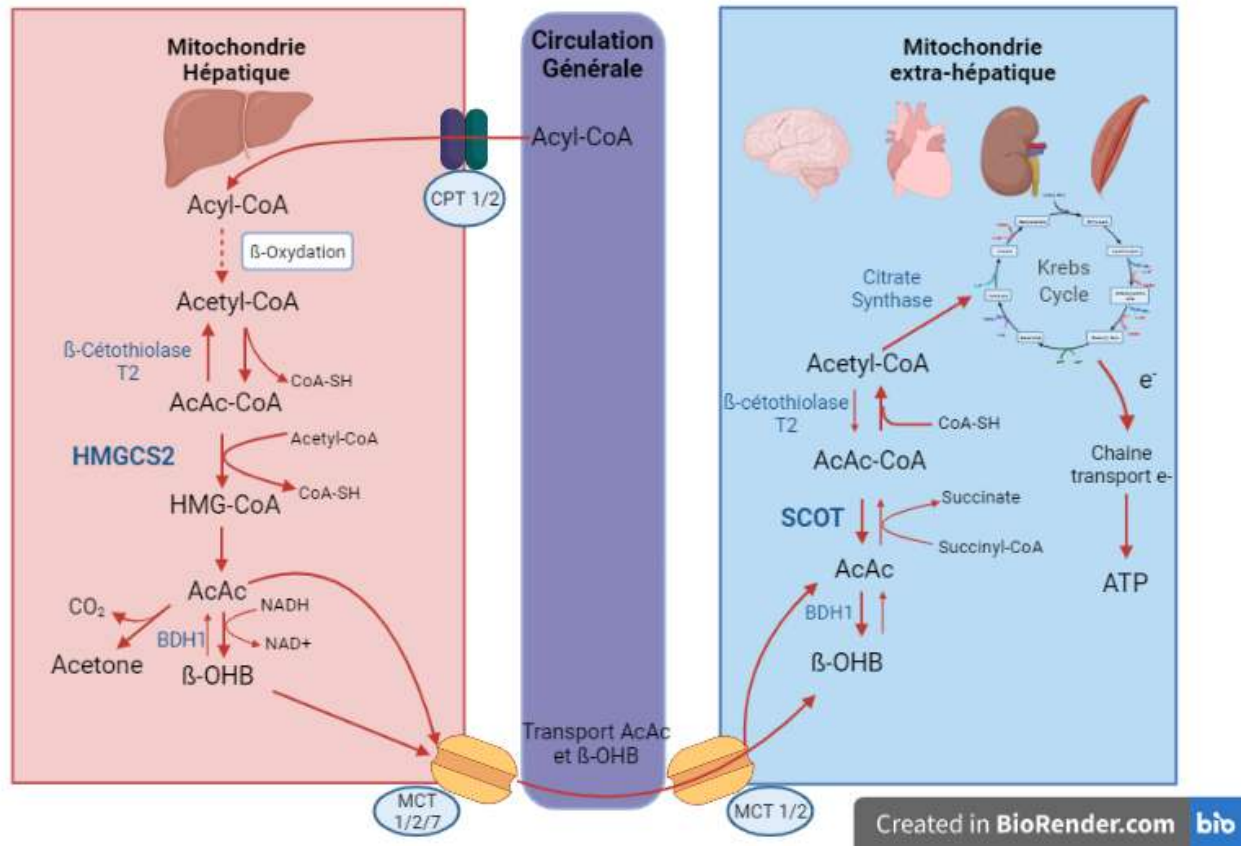


Figure 4 : Métabolisme des corps cétoniques : cétogénèse hépatique et cétolyse extra-hépatique, créée avec BioRender.com

3.2.5. Régulation du métabolisme des corps cétoniques

La régulation du métabolisme des corps cétoniques est un système complexe, sous régulation hormonale et qui se déroule sur plusieurs niveaux. En période post-prandiale, avec un régime classique, la concentration en glucose circulant est importante, ainsi l'insulinémie est élevée, la bêta-oxydation et la cétogénèse sont fortement diminuées. En revanche, la biosynthèse des triglycérides ainsi que la glycogénogénèse sont stimulées. En période de jeûne, la glycémie

tend à s'abaisser, l'insulinémie est diminuée alors que la concentration de glucagon dans le sang est à son tour élevée. La lipolyse est stimulée, augmentant la concentration en acides gras libres circulants ce qui stimule la bêta-oxydation et donc la cétonèse. La cétose est un phénomène physiologique normal. Dans des conditions physiologiques normales la concentration des corps cétoniques est inférieure à $0,3 \text{ mmol.L}^{-1}$, cependant elle peut dépasser les 4 mmol.L^{-1} en cas de jeûne. Dans certains cas, la cétonémie peut dépasser les 20 mmol.L^{-1} , notamment dans l'acido-cétose diabétique non contrôlée. Cet état de cétose pathologique peut survenir dans les cas de diabète insulino-dépendant ou de troubles de la cétolyse, lors d'un jeûne prolongé, d'un régime pauvre en glucides ainsi que lors d'efforts musculaires d'une durée importante, dans ce dernier cas s'ajoute une stimulation de la cétonèse par la sécrétion d'adrénaline. La cétonèse s'emballe mais la cétolyse n'a pas la capacité de cataboliser cet excès de corps cétoniques, ce qui provoque une hypercétonémie et donc une acidose pouvant conduire à un coma acido-cétoïque. A l'opposé, en l'absence d'apports glucidiques, un trouble de la bêta-oxydation ou une trop faible cétonèse peuvent conduire à une hypoglycémie hypocétonique. La régulation de la cétonèse est un mécanisme physiologique primordial. Les principales enzymes qui subissent une régulation sont pour la cétonèse, l'HMGCS2 et pour la cétolyse, la SCOT.

a) Régulation de la cétonèse par régulation du métabolisme lipidique

La bêta-oxydation des acides gras est un préalable à la synthèse des corps cétoniques. Les mécanismes de régulation de la bêta-oxydation impactent donc la cétonèse. La lipolyse adipocytaire et la traversée par les acides gras de la double membrane mitochondriale depuis le cytosol sont deux étapes clés de la régulation de l'oxydation des acides gras. La source principale d'acides gras non estérifiés provient des adipocytes. Aussi, la lipolyse adipocytaire est fortement dépendante de l'activité de la triglycéride lipase hormonosensible (HSL) dont l'activité est régulée par un mécanisme de phosphorylation/déphosphorylation. Cette enzyme est activée par le glucagon et les catécholamines β -adrénergiques via la voie de l'AMP cyclique (AMPC) mais elle peut être inhibée par l'insuline via l'activation d'une phosphodiesterase type 3B qui interfère en diminuant la synthèse d'AMPC et via l'activation d'une protéine phosphatase-2A. L'activité de l'HSL est donc augmentée à distance des repas quand la concentration en insuline est basse et que la concentration en acides gras circulants est augmentée. L'entrée des acides gras dans les

mitochondries est un mécanisme en trois étapes séquentielles. C'est la première étape qui en détermine la cinétique. En effet, l'enzyme carnitine palmitoyl-transférase I (CPTI) est l'enzyme clé de ce processus car la plus lente. Son activité est régulée par le malonyl-CoA, précurseur de la lipogenèse *de novo* et inhibiteur allostérique de cette enzyme. Or, la concentration en malonyl-CoA dépend de l'activité de deux enzymes : l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et la malonyl-CoA décarboxylase (MCD). L'ACC induit la carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA, elle est inhibée par une protéine kinase AMP dépendante (AMPK). Cette dernière est elle-même activée lors d'une déplétion de l'ATP cellulaire, ce qui freine les processus de synthèse coûteux sur le plan énergétique comme la lipogenèse [54]. Quant à la MCD, c'est une enzyme dont l'activité est stimulée par le glucagon, elle catalyse la formation d'acétyl-CoA à partir de malonyl-CoA.

b) Régulation de la cétogenèse par le pyruvate

En cas de manque en glucides, la disponibilité en oxaloacétate diminue et empêche l'acétyl-CoA mitochondrial d'entrer dans le cycle de Krebs. Ce dernier est alors orienté vers la cétogenèse. Lorsque la glycémie augmente, le pyruvate issu de la glycolyse pourra être transformé en oxaloacétate par la pyruvate carboxylase mitochondriale. De ce fait, on peut dire que le pyruvate a une activité anti-cétogénique puisqu'en fournissant de l'oxaloacétate, il favorisera l'entrée de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs. Ainsi, le taux de cétogenèse n'est pas uniquement déterminée par la concentration hépatique en acétyl-CoA et donc par la bêta-oxydation hépatique.

c) Régulation de la cétogenèse par HMGCS2

HMGCS2 est la principale enzyme de régulation de la cétogenèse car elle en catalyse la première étape irréversible. Son expression est fortement régulée et s'effectue principalement au niveau hépatique. Son activité est modifiée dans des situations de diabète, de jeûne, de suivi d'un régime cétogène et par l'âge. Cette régulation s'effectue aussi bien par un contrôle de l'expression de *Hmgcs2* que par des mécanismes de modification post traductionnelle (PTMs).

En ce qui concerne l'expression de *Hmgcs2*, un mécanisme épigénétique du type méthylation de la région flanquante en 5' de *Hmgcs2* la régule. L'expression de *Hmgcs2* est

dépendante du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes α (PPAR α), inhibé par l'insuline et augmenté par les glucocorticoïdes [65]. Autre voie de régulation, la *period regulator circadian 2* (PER2) hépatique, est un oscillateur circadien majeur qui stimule indirectement l'expression de *Hmgcs2* [66]. Par ailleurs, la transcription de *Hmgcs2* est stimulée par l'enzyme forkhead transcriptional factor 2 (FOXA2) [67], ainsi que par PPAR α et sa cible FGF21 (fibroblast growth factor). Elle est stimulée en cas de jeûne ou de suivi d'un régime cétogène.

Les PTMs régulent l'activité de l'enzyme HMGCS2 soit par succinylation, ce qui a pour conséquence d'inhiber son activité soit par phosphorylation ce qui augmente son activité *in vitro*. La succinylation des résidus lysines de HMGCS2 dans les mitochondries hépatiques est due à l'activité des déacylases sirtuines 3 et 5 (SIRT3 et SIRT5) dépendantes du NAD⁺. Quant à la phosphorylation, l'analyse quantitative du phosphoprotéome hépatique a montré que HMGCS2 est l'une des protéines les plus phosphorylées en fonction de l'âge, du statut diabétique et de l'obésité [66].

d) Régulation de la cétogenèse par SCOT

L'expression de SCOT varie en fonction de l'âge, de l'organe, du surpoids, du diabète, de la prise de certains médicaments [68] et de l'état cétogénique. Son activité est nulle au niveau des hépatocytes, alors qu'elle est maximale au niveau du muscle cardiaque, elle est à 70 % de cette capacité au niveau des reins, 10 % dans le cerveau et 5 % au niveau des muscles squelettiques. De même, son activité évolue en fonction de l'âge : elle est plus importante chez le nourrisson comparé à l'adulte et au nouveau-né [54].

SCOT peut être également régulé par certaines substances exogènes. Ainsi, le pimozide a montré une activité inhibitrice de SCOT dans un modèle de rat en surpoids et diabétique. Enfin, une forte concentration en corps cétoniques de manière prolongée inhibe SCOT, dans un mécanisme qui semble lié à une isoforme de PPAR [65]. Ainsi, dans les épisodes d'acidocétoses diabétiques, l'écart entre l'activité de la cétogenèse hépatique et celle de la cétolyse extra-hépatique est aggravé par l'inhibition de l'activité de SCOT par l'hypercétonémie. L'ensemble des mécanismes de régulation de SCOT ne sont pas encore totalement élucidés.

L'enzyme SCOT est également régulée par des mécanismes du type PTMs : l'acétylation de SCOT et la nitration des résidus de tyrosines de SCOT diminuent la production d'acétyl-CoA à partir de l'acétoacétyl-CoA dans différents modèles d'études chez la souris. L'acétylation de SCOT est également diminuée par l'activité de SIRT3. Enfin, la nitration des résidus tryptophane augmente l'activité de SCOT.

3.2.6. Conséquence des troubles du métabolisme cétonique

Les troubles du métabolisme des corps cétoniques sont des maladies génétiques rares mais potentiellement graves. Les conséquences pour les patients sont différentes selon qu'il s'agit d'une altération de la cétogenèse ou de la cétolyse.

Les patients atteints par des troubles de la cétogenèse sont à risque d'épisodes d'hypoglycémie hypocétosique qui surviennent principalement dans l'enfance, particulièrement dans un contexte de jeûne ou de déficit des apports alimentaires. Les déficits en HMGCS2 mitochondriale et en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase ont été diagnostiqués chez l'humain et peuvent être à l'origine de ces troubles. Un déficit en HMGCS2 se caractérise par des épisodes d'hypoglycémie, une hépatomégalie (stéatose) et une encéphalopathie aiguë. Certains traits de cette pathologie ressemblent à ceux observés en cas de troubles de l'oxydation des acides gras [69]. L'excès d'acétyl-CoA dans la mitochondrie est exporté dans le cytosol sous forme de citrate, substrat précurseur de la lipogenèse. Cette stimulation de la lipogenèse est en partie à l'origine de la stéatose hépatique [63]. Dans les cas de déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase, la voie de synthèse des corps cétonique à partir des acides aminés cétoformateurs comme la leucine est également altérée. Environ 25 % des patients touchés par ce déficit sont atteints de retard mental. Enfin, chez les patientes atteintes par ce déficit, les grossesses peuvent être à risque pour la mère ou pour le fœtus car la grossesse est cétogénique au niveau métabolique.

Les patients atteints par une altération de la cétolyse risquent une accumulation de corps cétoniques dans la circulation sanguine, lorsque leur sécrétion est stimulée comme en cas de jeûne, d'activité sportive prolongée ou de suivi d'un régime cétogène. Le risque est une acidocétose métabolique sévère et potentiellement mortelle. Cette pathologie peut être provoquée par une altération de MCT 1, de SCOT et de la cétothiolase mitochondriale T2. Pour

les deux premiers cas, les phénotypes hétérozygotes pour les gènes codant ces enzymes présentent des risques d'acidocétose métabolique sans qu'ils soient systématiques. Il a été montré que les souris SCOT-knockout (KO) présentent une létalité importante due à une hypoglycémie hypercétonique dans les 48 heures après leur naissance. Lorsque le déficit en SCOT est limité aux neurones ou aux myocytes squelettiques, cela induit des troubles lors du jeûne mais qui ne sont pas létaux. Chez l'humain, un déficit en SCOT provoque chez les nourrissons des acidocétoses sévères causant des épisodes de léthargie, des vomissements et des comas [63]. Quant à la cétothiolase T2, en plus de son rôle dans la cétogénèse et la cétolyse, elle est impliquée dans une étape du catabolisme de l'isoleucine [69]. Une étude française montre que chez les enfants déficitaires en cette enzyme, 23 % présentent des troubles neurologiques et particulièrement des signes extrapyramidaux. Toutefois, ces troubles semblent être plutôt corrélés au métabolisme de l'isoleucine qu'à celui des corps cétoniques. Quatre-vingts pourcent des enfants touchés par ce trouble ont été diagnostiqués après un premier épisode d'acidocétose sévère et 61 % ont nécessité une prise en charge hospitalière dans des unités de soins intensifs [70].

Le traitement en cas de décompensation des troubles de la cétogénèse et de la cétolyse est l'apport de glucose par voie intra-veineuse afin de freiner l'oxydation des acides gras et stopper la cétogénèse. Il est alors important d'agir urgemment dans ces pathologies potentiellement mortelles.

3.3. Métabolisme glucidique

3.3.1. Glycogénolyse

Le glycogène est la forme de stockage des glucides de l'organisme animal. Aussi, la glycogénolyse désigne la mobilisation sous l'action d'une phosphorylase des réserves de glycogène hépatique et musculaire. Cette réaction de dépolymérisation du glycogène est stimulée par le glucagon. Elle entraîne la libération de molécules de glucose-1-phosphate, qui sont ensuite converties en glucose-6-phosphate. Celui-ci est utilisé directement dans le cytoplasme musculaire ou excrété par le foie dans la circulation générale sous forme de glucose.

Quand les apports glucidiques sont suffisants, les prises alimentaires rythment la balance entre néoglucogenèse et glycogénolyse. Les réserves de glycogène sont limitées et rapidement épuisées (48 h) en cas de restriction des apports en glucides comme dans le jeûne ou le régime cétogène.

3.3.2. Néoglucogenèse

La néoglucogenèse est la synthèse *de novo* par l'organisme de glucose à partir de substances non-glucidiques : acides aminés glucoformateurs, pyruvate, lactate et glycérol. Avec la glycogénolyse, la néoglucogenèse assure l'homéostasie de la glycémie à distance des repas. Après l'épuisement des réserves de glycogène hépatique au bout de 24 à 48 h sans apports glucidiques [19], la néoglucogenèse devient la source exclusive de glucose nécessaire à maintenir la glycémie, en particulier pour les organes glucodépendants.

a) A partir du pyruvate

Le pyruvate est le produit de la glycolyse, c'est une molécule de trois carbones. Dans la néoglucogenèse, deux molécules de pyruvate sont nécessaires pour former une molécule de glucose. La néoglucogenèse consiste à inverser les étapes de la glycolyse sauf pour trois étapes qui devront être contournées car irréversibles. La première étape du contournement se déroule en plusieurs phases. Le pyruvate cytoplasmique est d'abord exporté vers les mitochondries et forme l'oxaloacétate grâce à la pyruvate carboxylase. Cette réaction consomme de l'ATP. Puis l'oxaloacétate ne pouvant retraverser les parois mitochondriales est transformé en malate sous l'action de la malate déshydrogénase mitochondriale. Ensuite, le malate est transporté vers le cytoplasme par un système de navette puis sous l'action de la malate déshydrogénase cytosolique, il reforme l'oxaloacétate qui sous l'action de la phosphoénolpyruvate carboxykinase et du GTP donne le phosphoénolpyruvate. Le deuxième contournement concerne l'étape du fructose 1,6 biphosphate en fructose 6 phosphate qui pourra se réaliser grâce à la fructose 1,6 biphosphatase. Enfin la troisième étape irréversible concerne la déphosphorylation du glucose-

6-phosphate en glucose sous l'action de la glucose-6-phosphatase présente exclusivement au niveau hépatique et rénale.

b) A partir du lactate (Cycle des Cori)

Le cycle des Cori (fig. 5) décrit un mécanisme biochimique où le lactate produit à l'issue de la glycolyse est recyclé au niveau hépatique pour reformer du glucose.

A l'issue de la glycolyse est formé du pyruvate. Une réaction de fermentation lactique induit la synthèse de lactate et permet de régénérer du NAD^+ à partir du $\text{NADH} + \text{H}^+$ produit lors de la glycolyse. Le lactate est ensuite émis dans la circulation sanguine puis capté au niveau hépatique. Puis dans les hépatocytes, il est oxydé en pyruvate qui par néoglucogenèse sert à la synthèse de glucose. Cette réaction consomme six molécules d'ATP issu de la bêta-oxydation hépatique. Ensuite, le glucose est excrété dans la circulation où il est capté au niveau tissulaire pour être de nouveau glycolysé. Ce mécanisme permet de recycler les excès de lactate produit notamment lors d'un effort physique.

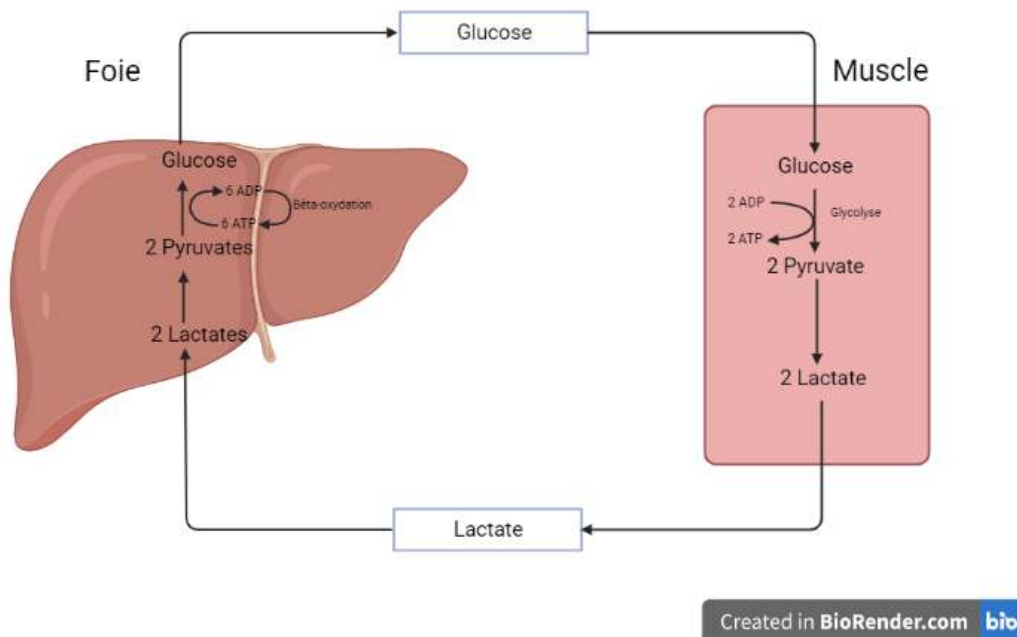


Figure 5 : Le cycle des Cori créée avec BioRender.com

c) A partir des acides aminés glucoformateurs

En cas d'absence d'apports glucidiques, les acides aminés glucoformateurs participent à la néoglucogénèse. Ainsi lors d'un jeûne, l'organisme puise dans ses réserves protéiques afin d'assurer ce rôle. Cela entraîne l'utilisation des acides aminés composants les protéines des muscles et des organes. Cette dégradation des protéines tissulaires devient problématique en cas de jeûne prolongé et s'arrête pour ne pas menacer le fonctionnement des organes. Dans le cas du régime cétogène, les apports alimentaires en acides aminés, s'ils sont suffisants, compensent les besoins protéiques. Il n'y a donc pas de problèmes de perte de masse sèche comme dans le cas de régime hypocalorique ou de jeûne prolongé.

La première étape de dégradation des acides aminés est une transamination avec perte du groupement amine, induisant la synthèse d' α -cétoacides. Par la suite, ces α -cétoacides sont dégradés selon diverses voies pour aboutir à des intermédiaires de la glycolyse et du cycle de Krebs, qui de cette manière rejoignent la néoglucogénèse pour former du glucose d'où le nom d'acides aminés glucoformateurs (fig. 6).

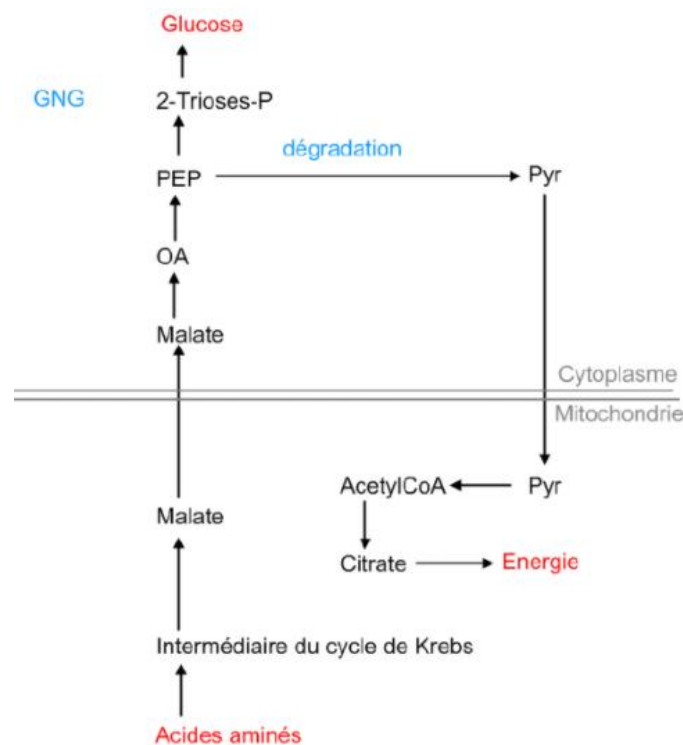


Figure 6 : Voie catabolique des acides aminés aboutissant à la néoglucogénèse [71]

d) A partir de l'alanine

Le cycle glucose-alanine ou cycle de Felig fonctionne sur le même principe que le cycle des Cori : c'est un cycle entre le pyruvate issu de la glycolyse dans les cellules extra-hépatiques qui est transformé en alanine, recyclé par les hépatocytes pour former du glucose par néoglucogenèse.

Lors du catabolisme des protéines musculaires utilisés pour répondre aux besoins énergétiques, la transamination des acides aminés aboutit à la formation d'alanine à partir du pyruvate issu de la glycolyse grâce à l'alanine aminotransférase (ALAT). L'alanine est ensuite transportée vers le foie où la réaction inverse se produit pour former du glutamate et du pyruvate. Le pyruvate prend part à la néoglucogenèse et le glutamate participe quant à lui au cycle de l'urée. Ainsi, le cycle de Felig a la double fonction de débarrasser l'organisme au niveau hépatique du groupement amine (uréogénèse) et de générer des molécules de glucose (néoglucogenèse) qui sont ensuite excrétées dans la circulation générale et captées par les organes périphériques. Le rendement de ce cycle est plus faible que celui du cycle des Cori, notamment à cause de l'énergie requise pour l'uréogénèse hépatique [72].

e) A partir du glycérol

Le glycérol est un substrat de la néoglucogenèse. Il est issu de la lipolyse des triglycérides et capté de la circulation sanguine par le foie. La première étape pour rejoindre la néoglucogenèse est la phosphorylation d'un radical hydroxyle du glycérol. Cette réaction est suivie par une oxydation en dihydroxyacétone phosphate. Ensuite, une isomérase catalyse selon une réaction réversible la formation de glyceraldéhyde-3-phosphate. Ce dernier est un produit intermédiaire de la glycolyse. Il se combine avec le dihydroxyacétone-phosphate pour former du fructose-1,6-bisphosphate. De là, sont poursuivies les étapes de la néoglucogenèse jusqu'à la formation de glucose-6-phosphate.

3.4. Activités physiologiques, non énergétiques liées à la cétonèse

La cétonèse est parfois assimilée à une voie de débordement de l'oxydation des acides gras permettant d'éviter une accumulation d'acétyl-CoA au niveau hépatique, ainsi qu'une source énergétique alternative pour les organes glucodépendants. Cependant, il a été montré que les corps cétoniques avaient des interactions avec de nombreuses voies métaboliques, notamment dans le jeûne, principalement pour le β OHB dont la concentration sanguine est la plus importante [73]. Ainsi, on a montré que les corps cétoniques pouvaient servir de messagers dans certaines voies pour signaler au métabolisme une restriction alimentaire. La cétonèse a également une influence sur les concentrations en acétyl-CoA, en succinyl-CoA et sur le rapport $\text{NADH} + \text{H}^+/\text{NAD}^+$. Ces molécules participent à certaines modifications épigénétiques en tant que cofacteurs [67].

3.4.1. Activité des corps cétoniques

Les modifications post-traductionnelle (PTM) sont un mécanisme clé de la régulation épigénétique.

On a montré que le β OHB inhibe l'histone déacétylase de classe I (HDACs), ce qui provoque une augmentation de l'acétylation des histones promouvant l'activité du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) ainsi que des protéines Forkhead box O3A (FOXO3A) et la métallothionéine 2 (MT2). BDNF est une protéine impliquée dans le développement, la maintenance et la plasticité du système nerveux central et périphérique [74] ainsi que dans le métabolisme glucidique [75]. FOXO3A et MT2 sont impliquées dans des processus physiologiques ayant pour finalité la réduction du stress oxydatif de l'organisme. FOXO3A active notamment la catalase et la superoxyde dismutase mitochondriale [73]. Une concentration relativement importante en β OHB est nécessaire pour augmenter le taux d'acétylation : la demi-concentration maximale en β OHB inhibitrice de HDAC1 est de $5,3 \text{ mmol.L}^{-1}$, de $2,4 \text{ mmol.L}^{-1}$ pour HDAC3 et de $4,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ pour HDAC4. Elle est de $48,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ pour HDAC6, largement plus que les concentrations circulantes de β OHB atteintes physiologiquement. De même, si AcAc peut inhiber

HDAC, les concentrations nécessaires sont supérieures aux concentrations physiologiques [70, 73].

FOXO3A est fortement impliqué dans les voies métaboliques de l'autophagie [52]. Certaines hypothèses suggèrent que ces mécanismes de stimulation de l'autophagie et de protection contre le stress oxydant expliqueraient les propriétés du β OHB dans l'amélioration de la survie des neurones en cas de carences en nutriments. De plus, le β OHB provoque des modifications épigénétiques des résidus lysines des histones. Des gènes différents ont été altérés par la β -hydroxybutyrylation des lysines d'histones. Un jeûne prolongé ou une acidocétose diabétique induite par la streptozotocine augmente au niveau des histones la β -hydroxybutyrylation [63].

Les corps cétoniques possèdent un rôle de molécules effectrices sur les récepteurs couplés à la protéine G. Ainsi, durant le jeûne ou durant le régime cétogène, le β OHB inhibe l'activité du système sympathique par une action antagoniste sur un récepteur couplé à la protéine G 41 (GPR41 également nommé free fatty acid receptor 3 (FFAR3)), inhibant ainsi le signal des acides gras à chaîne courte et contrôlant de ce fait la dépense énergétique, contribuant au maintien de l'homéostasie métabolique et diminuant le rythme cardiaque [74, 75]. L'AcAc montre une activité agoniste de GPR43, également appelé FFAR2. Ceci aurait pour effet une régulation du métabolisme énergétique en cas de jeûne ou de restriction glucidique ce qui induit une perte de poids et une diminution des triglycérides par stimulation de la lipoprotéine lipase plasmatique [79]. De plus, GPR43 est impliqué à la fois dans les mécanismes de régulation de l'insuline et du glucagon [77].

L'une des voies de signalisation de β OHB les mieux étudiées est celle impliquant le récepteur GPR109A, aussi connu sous le nom de HCAR2, qui est exprimée dans les tissus adipeux et certaines cellules du système immunitaire. Le L- β OHB et le D- β OHB ainsi que le butyrate sont les seuls ligands endogènes connus du récepteur GPR109A. Aussi, le suivi d'un régime pauvre en glucides et riche en lipides, le jeûne ou un épisode d'acidocétose permet de dépasser le seuil d'activation de GPR109A. Or, l'activation de GPR109A inhibe l'adénylcyclase, diminuant l'AMPc, jugulant ainsi la HSL et établissant ainsi un rétrocontrôle négatif sur la cétogenèse. La stimulation sympathique peut s'opposer à cet effet par son action d'activation de la lipolyse. D'autre part, la stimulation de GPR109A induit la sécrétion de l'adiponectine [52] dont la concentration est inversement corrélée au risque de diabète de type II [81]. Celle-ci active l'AMPK. La stimulation par la niacine, agoniste exogène du récepteur GPR109A, a montré une efficacité dans les

dyslipidémies ainsi que la réduction des lésions athérosclérotiques, cependant ces effets n'ont pas été démontrés avec le β OHB. Il est à noter que les macrophages et les monocytes expriment en abondance GPR109A, suggérant un rôle du β OHB dans la réponse inflammatoire par un mécanisme de signalisation. A ce sujet, les corps cétoniques ont montré une activité plutôt anti-inflammatoire. Cependant à haute concentration comme dans l'acidocétose diabétique, ils auraient un effet pro-inflammatoire. Le β OHB et l'acide nicotinique exogène sont à l'origine d'un effet anti-inflammatoire en s'opposant au tumor necrosis factor alpha (TNF α) ou aux lipopolysaccharides (LPS) en diminuant les niveaux de protéines pro-inflammatoires comme l'inducible nicotric oxide synthase (iNOS) ou la cyclooxygénase-2 (COX2), les cytokines secrétées (TNF α , interleukine IL-1 β , IL-6...) et en inhibant la translocation du facteur nucléaire κ B (NF- κ B) [63]. Toutefois, à haute concentration une étude sur des cellules bovines a montré que le β OHB pouvait stimuler NF- κ B et ainsi être pro-inflammatoire [78]. Enfin, le β OHB peut inhiber un autre mécanisme pro-inflammatoire, en supprimant l'activation de l'inflammasome NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) en bloquant l'efflux de potassium cytosolique. Ainsi, une réduction de l'activation de caspase-1 et de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18 a été observée [66].

Concernant l'activité des corps cétoniques sur le stress oxydatif, une concentration millimolaire de D- β OHB ou de L- β OHB a montré une capacité à piéger les espèces réactives de l'oxygène (ERO). Cependant d'autres études contradictoires suggèrent que l'exposition à des concentrations élevées de corps cétoniques suscite un stress oxydant. En effet, chez différents modèles animaux, une concentration élevée de β OHB ou d'AcAc a induit une sécrétion d'oxyde nitrique, une peroxydation des lipides, une expression réduite de la superoxyde dismutase, de la catalase et de la glutathion peroxydase. Toutefois en pratique, le régime cétogène ou l'administration de β OHB exercent une neuroprotection dans des modèles d'accident vasculaire cérébral ischémique, de maladie de Parkinson. Une étude *in vivo* sur des souris nourries avec un régime cétogène (87 % kcal de graisses et 13 % de protéines) a montré des changements profonds dans l'hippocampe, avec une augmentation des capacités de la glutathion peroxydase et des capacités antioxydantes totales. Ainsi de façon globale, les études tendent à montrer un effet d'atténuation du stress oxydant par les corps cétoniques [63].

Le β OHB a également montré un rôle sur la régulation de l'appétit et la satiété. Les mécanismes proposés impliqueraient à la fois des mécanismes de signalisation et de stress

oxydant. Chez le rat, il a été montré qu'une perfusion intracérébroventriculaire de β OHB diminue la prise alimentaire et le poids corporel en réduisant directement la signalisation orexigène centrale et périphérique [82]. En outre, Per2 active indirectement le gène *Cpt1a* et régule indirectement *Hmgcs2*. Chez les souris Per2 knockout, il a été observé une perte de capacité d'anticipation alimentaire ce qui provoquait une prise de poids. Celle-ci a été partiellement restaurée par l'administration de β OHB par voie systémique. La sécrétion par les astrocytes de corps cétoniques semble également induire une régulation de l'appétit [64]. Cependant certaines études expliqueraient la perte de poids observée dans les régimes cétogènes par d'autres mécanismes. Ainsi, malgré des niveaux de leptines et l'activité de gènes régulant le comportement alimentaire inchangés par rapport à un groupe témoin nourri par un régime standard, les rongeurs nourris par un régime cétogène isocalorique ont vu leurs dépenses énergétiques augmenter.

Par ailleurs, une partie de l'AcAc est converti en AcAc-CoA sous l'action de l'acétoacétyl-CoA synthétase (AACS) dans le cytosol. Cette enzyme est fortement exprimée dans le cerveau chez l'humain et le rat [60]. Cet AcAc-CoA cytosolique peut être aiguillé vers la biosynthèse de stérol par l'HMGCS1 cytosolique ou être clivé par une des deux thiolases cytosoliques (ACAT1 et ACAT2) en acétyl-CoA ou encore être carboxylé en malonyl-CoA et contribuer à la synthèse d'acides gras. Si la pertinence physiologique de ces phénomènes reste à déterminer, dans des conditions expérimentales, il a été montré que cette voie pouvait fournir 50 % des lipides et plus de 75 % du cholestérol nouvellement synthétisés [63]. Cette voie de production des lipides est futile, mais elle pourrait avoir une fonction dans la régulation de la bêta-oxydation.

3.4.2. Activité des métabolites de la cétogenèse et de la cétolyse

L'acétyl-CoA, le succinyl-CoA et le NAD⁺, métabolites de la cétogenèse, sont impliqués dans la modulation de l'activité de nombreuses voies métaboliques. L'acétyl-CoA et le succinyl-CoA sont des substrats de nombreuses PTMs et le NAD⁺ est un cosubstrat des sirtuines, enzymes régulatrices de nombreuses réactions métaboliques. Ainsi, une fonction notable de l'acétyl-CoA est de servir comme substrat à l'acétylation des histones. Aussi, dans les mitochondries, une grande partie des protéines sont acétylées par des mécanismes non enzymatiques. L'acétyl-CoA

ne pouvant franchir directement les membranes lipidiques, il est donc retenu dans les différents compartiments cellulaires. Par ailleurs, la concentration en acétyl-CoA est fortement régulée car il est impliqué dans un large spectre de modifications cellulaires en plus de sa fonction dans le métabolisme énergétique. Les mécanismes assurant l'homéostasie cellulaire de l'acétyl-CoA sont nombreux : son taux de formation, son oxydation dans le cycle de Krebs, sa conversion sous forme de corps cétoniques, l'efflux mitochondrial par la carnitine acétyltransférase (CrAT) ou son exportation vers le cytosol après une conversion en citrate ou sa libération par l'ATP citrate lyase (ACLY). Ainsi, la dynamique de l'acétylation des lysines des histones est directement contrôlée par la concentration en acétyl-CoA. Les corps cétoniques contribuent aux pools compartimentés de celle-ci. Dans le foie, la synthèse des corps cétoniques contrebalance la production considérable d'acétyl-CoA issue de la bêta-oxydation des acides gras au niveau des mitochondries. Ainsi, cela pourrait expliquer pourquoi l'acétylation de la lysine des histones hépatiques reste inchangée pendant le jeûne par rapport à l'induction dans d'autres tissus par le β OHB. Dans les tissus extra-hépatiques, le métabolisme des corps cétoniques élève la concentration en acétyl-CoA mitochondrial induisant la production d'ATP, l'acétylation des résidus lysines des protéines mitochondriales, ainsi que ceux des histones [60, 73].

A l'opposé, la déacétylation et la désuccinylation sont réalisées par différentes lysines déacétylases et désuccinylases qui utilisent des cofacteurs comme le zinc (HDAC nucléocytoplasmique) ou le NAD^+ (SIRT3 et SIRT5). Ainsi, la céto-genèse et la céto-lyse par leur influence sur le profil de l'acétylprotéome, du succinylprotéome et de l'équilibre redox du $\text{NADH} + \text{H}^+/\text{NAD}^+$ ont un rôle supplémentaire et indirect sur la régulation de processus métaboliques. En comparaison du métabolisme glucidique, la céto-lyse au niveau de la mitochondrie consomme moins de NAD^+ pour produire de l'ATP, préservant ainsi le NAD^+ nécessaire à l'activité des sirtuines. De plus, la céto-lyse nécessite comme métabolite du succinyl-CoA, ce qui diminue la succinylation des protéines [76].

4. Propriétés physiologiques des régimes cétogènes

Le suivi d'une alimentation respectant les principes du régime cétogène a pour caractéristiques :

- La stimulation de la synthèse de corps cétoniques
- La stricte limitation des apports glucidiques
- La stimulation du métabolisme lipidique
- L'adaptation de la flore intestinale au régime

Ces caractéristiques du régime cétogène sont à l'origine des propriétés physiologiques et des effets métaboliques qui lui sont attribués.

4.1. La satiété

Une des caractéristiques du régime cétogène est sa teneur importante en protéines, bien qu'en valeur absolue la quantité ne soit pas plus élevée que dans un régime classique. Les protéines sont les nutriments alimentaires ayant le pouvoir de satiété le plus important [21]. Ainsi, une étude de Veldhorst *et al.* [83] a montré que la prise d'un régime riche en protéines induit une augmentation de la sensation de satiété en comparaison à un régime classique. Cependant, dans le cadre du régime cétogène, la teneur en protéines seule ne saurait expliquer son effet sur la satiété. Ainsi, dans cette même étude, il a été mis en évidence que la sensation de satiété était bien plus importante avec un régime riche en protéines et en lipides, et en l'absence d'apports en glucides qu'avec un régime riche en protéines et en glucides. Une des explications avancées serait liée à l'oxydation des lipides : lorsque l'oxydation des acides gras est diminuée, l'appétit est augmenté. Inversement, l'augmentation de l'oxydation des acides gras semble réduire l'appétit. Ceci serait dépendant de l'activité d'une enzyme, la carnitine palmitoyl transférase-1, qui contribue à l'entrée des acides gras dans la mitochondrie pour qu'ils subissent la bêta-oxydation. Sa stimulation s'avère inhiber l'envie de s'alimenter [83].

De plus, le β OHB possède lui-même des propriétés satiétogènes comme ceci a pu être démontré dans une étude de Arase *et al.* [84]. Celle-ci a consisté à infuser du β OHB au niveau

intracérébroventriculaire dans des modèles de rat de phénotype obèse. Dans ce contexte, le β OHB a provoqué une diminution de l'appétit et une perte de poids aussi bien avec des régimes riches en lipides que riches en glucides. Il a également été mis en évidence que les corps cétoniques étaient capables de réguler l'appétit par leur action sur les neurones de l'hypothalamus ventromédian sensibles au métabolisme. En effet, il a été observé chez un groupe de rats suivant un régime riche en lipides une plus faible réalimentation dans les 3 à 6 h après la prise alimentaire que dans le groupe suivant un régime pauvre en lipides. Dans le premier groupe, la concentration en β OHB dans l'hypothalamus ventromédian ainsi que le ratio des concentrations en β OHB entre l'hypothalamus ventromédian et le sérum étaient plus élevés par rapport à l'autre groupe. D'autre part, la concentration d'acides gras libres dans le premier groupe est également plus forte dans le sérum mais plus faible dans l'hypothalamus que dans le second groupe. Ainsi, cela suggère la capacité des régimes riches en lipides à diminuer l'apport calorique (effet satiétogène) en conséquence de la production de corps cétoniques par les astrocytes à partir des acides gras libres [85]. Ce mécanisme exige que la voie de la leptine (hormone de la satiété) ne soit pas défectueuse [64]. Une autre hormone est impliquée dans la diminution de l'appétit dans le régime cétogène : la cholécystokinine. Sa sécrétion est augmentée avec le régime cétogène. Toutefois, il contribue également à la sécrétion de certains métabolites stimulant l'appétit comme le GABA et l'AMPK [86].

Une étude de Johnstone *et al.* [87] s'est intéressée sur la sensation de faim et d'appétit entre un régime très faible en glucides (4 %) et un autre avec des apports modérés (30 %) dans le cadre de deux régimes *ad libitum* riches en protéines (30 % des apports énergétiques). Il s'est avéré que seul le premier a induit la production de corps cétoniques par l'organisme. L'étude portait sur 70 personnes obèses avec un protocole d'étude croisé randomisé. L'apport énergétique était plus faible et la perte de poids plus importante avec le régime pauvre en glucides. L'apport calorique était respectivement de 1731 kcal/j contre 1900 kcal/j et la perte de poids était de 6,34 kg contre 4,35 kg. De plus, les patients qui suivaient le régime pauvre en glucides ont indiqué avoir moins faim comparativement à ceux qui suivaient l'autre régime. Si la palatabilité d'un régime peut être à l'origine de la diminution de l'appétit, ici les participants ont trouvé les deux régimes semblables à ce sujet. Ainsi, avec un apport de 30 % en protéines, un régime cétogène réduit la quantité en gramme de nourriture ingérée ainsi que la sensation de faim beaucoup mieux qu'avec un régime non cétogène pour lequel l'apport en glucides est

modéré. La sensation de satiété est un atout du régime cétogène qui facilite son adhésion. Cependant, l'ensemble des mécanismes expliquant le pouvoir satiétogène du régime cétogène ne sont encore totalement élucidés. Par exemple, PER2, régulateur majeur du rythme circadien, semble tenir un rôle dans l'anticipation de la prise alimentaire par modulation indirecte de l'expression de *Hmgcs2*, ce mécanisme étant perturbé chez les souris knockout du gène *Per2* dans les hépatocytes et dont l'activité est restaurée en cas d'apports en β OHB [63].

4.2. La perte de poids

Le surpoids est un facteur de risque majeur de nombreuses pathologies métaboliques comme le diabète, les troubles cardiovasculaires, les inflammations chroniques... Ainsi la perte de poids est capitale pour limiter le risque de survenue de ces pathologies. Dans le modèle de balance énergétique, la perte de poids est liée à la différence entre les apports caloriques et les dépenses énergétique [83]. Cependant, ce modèle n'explique pas bien la perte de poids observée dans le cadre du régime cétogène : en effet celle-ci est souvent supérieure avec un régime cétogène qu'avec un régime classique isocalorique. Aussi, face à cette observation certains proposent le modèle glucides-insuline [88]. Selon ce modèle la prise de poids serait dû à une hyperinsulinémie qui induit une accumulation des graisses dans les adipocytes et une inhibition de la mobilisation de ces graisses. De plus, les macronutriments disponibles dans la circulation sanguine sont diminués par l'hyperinsulinémie ce qui provoque un signal métabolique de sensation de faim entraînant une hausse des apports caloriques et à l'obésité. Le régime cétogène en diminuant la sécrétion d'insuline améliore la mobilisation des lipides périphériques ce qui induit une perte de poids et une inhibition de l'appétit.

Une étude randomisée sur vingt semaines a été menée en comparant les besoins énergétiques requis pour conserver le poids perdu à la suite d'un régime comportant soit 60 soit 40 ou 20 % de l'énergie totale fournie sous forme de glucides. Cette étude a montré que le régime le plus pauvre en glucides requerrait entre 200 et 300 kcal/j de plus que le régime le plus riche afin de permettre le maintien du poids montrant un accroissement de la dépense énergétique [89]. Le nombre de calories requises était plus importante chez les individus ayant vu leur taux d'insuline diminué le plus ce qui est conforme au lien glucide-insuline. Cependant ce modèle est

également très contesté. Par exemple il semble que chez les individus obèses la concentration en glucose et en acides gras libres circulants sont à des niveaux égaux ou plus élevés que la normale [90] et ne semble donc pas à l'origine de l'augmentation de l'appétit. Ainsi, la perte de poids est liée à un grand nombre de processus hormonaux et épigénétiques complexes qui sont encore mal compris.

Parmi les explications sur la perte de poids induite par le régime cétogène, il y a l'augmentation de la dépense énergétique. A cause de la restriction en glucides, la néoglucogenèse est un processus nécessaire afin de maintenir la glycémie à un taux suffisant pour les organes glucodépendants et également pour assurer les besoins de la voie des pentoses phosphates. Ces voies sont coûteuses sur le plan énergétique. Ainsi, la dépense énergétique de la néoglucogenèse représente 33 % de l'énergie que fournit le glucose produit. Ce surcoût représente 81 kcal/j chez les patients sans surpoids, ce qui est modeste mais participe à une perte de poids [46]. Par ailleurs, un autre mécanisme explique l'importante perte de poids la première semaine du régime : celle due à la diminution des stocks de glycogène musculaire et hépatique, ce qui correspond à environ à 500 g. Cette perte de glycogène s'accompagne d'une perte hydrique, chaque gramme de glycogène est associé à trois, quatre grammes d'eau. Ainsi, la perte totale estimée est entre 1,6 et 2,5 kg [82].

La perte de poids doit être autant qualitative que quantitative afin d'améliorer la composition corporelle. Une perte de poids due à une élimination des lipides au niveau des tissus adipeux viscéraux et musculaires améliore la sensibilité à l'insuline, alors qu'une perte de masse sèche peut induire des problèmes fonctionnels. Lors d'une étude sur 8 semaines comparant le régime cétogène et un régime pauvre en lipides, le régime cétogène a induit une perte de poids plus importante que l'autre régime particulièrement au niveau des tissus adipeux viscéraux et musculaires tout en préservant la masse sèche [91].

De plus la sensation de satiété engendrée par le régime cétogène contribue à la diminution des apports caloriques journaliers. Aussi, une perte de poids est fréquemment observée. A six mois, elle est fréquemment supérieure à celle d'un régime amaigrissant standard. Ainsi, une étude a montré qu'après six mois, le groupe de patients suivant le régime pauvre en glucides a perdu 12 kg contre 6,5 kg chez ceux suivant le régime standard [92]. Toutefois, il est fréquent que des études sur des périodes plus longues entre les deux types de régimes rapportent une

convergence dans les pertes de poids observées chez les participants, souvent à partir de douze mois.

4.3. Impact sur les paramètres glycémiques

Le régime cétogène en limitant les apports glucidiques a une influence importante sur la glycémie. Ainsi, un groupe de patients diabétiques a été soumis à tour de rôle durant 24 heures à un régime standard, à un régime cétogène et à un jeûne de 72 h afin de comparer les profils glycémiques moyens. Il n'a été observé des pics de glycémie post-prandiaux que dans lorsque les patients suivaient le régime standard. Lorsque ces patients suivent un régime cétogène, les variations de glycémies post-prandiales sont présentes mais limitées (fig. 7) [93]. La concentration sanguine en glucose après la nuit à jeun est fonction de la diète : elle est de 10,9 mmol.L⁻¹ lorsque le groupe a suivi le régime standard, de 8,9 mmol.L⁻¹ dans le groupe suivant un régime cétogène et de 7,1 mmol.L⁻¹ dans le dernier groupe. Les concentrations en insuline et en glucagon n'étaient pas significativement modifiées. La diminution de la glycémie à jeun est vraisemblablement liée à un épuisement des réserves en glycogène et une baisse de la néoglucogénèse.

4.4. Diminution de la résistance à l'insuline

La perte de poids est un élément important de la diminution de la résistance à l'insuline. Les adipocytes sécrètent des adipokines dont l'adiponectine et la perte de poids induit la sécrétion de cette dernière [36]. Il a été montré qu'un niveau élevé d'adiponectine est corrélé à un risque plus faible de développer un diabète de type II ce qui est probablement lié aux récepteurs 1 et 2 de l'adiponectine [81]. Celle-ci existe sous deux isoformes, une de haut poids moléculaire qui semble être l'isoforme active et une autre l'isoforme de bas poids moléculaire. Le ratio entre les deux est un indicateur de la résistance à l'insuline [94]. Dans une étude menée chez 29 adolescents d'un âge compris entre 12 et 14 ans, il a été comparé les bénéfices d'un régime cétogène par rapport à un régime hypocalorique sur une durée de six mois. Il a été montré

que les deux régimes avaient permis une perte de poids de plus de 10 % de la masse corporelle des participants, mais un plus grand pourcentage de participants a fini l'étude en intégrant le groupe suivant le régime cétogène (75 % contre 60 %). Il est intéressant de noter que les deux régimes ont permis une diminution de l'insuline à jeun ainsi qu'une augmentation du wholebody insulin sensitivity index (WBISI), modèle mathématique évaluant la résistance à l'insuline, il prend en compte l'insulinémie et la glycémie à jeun ainsi que leur concentration moyenne sur 120 minutes après un test de charge en glucose. Enfin, seul le régime cétogène a permis une augmentation significative de la concentration en adiponectine de haut poids moléculaire et de l'index Hemostasis of Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR), autre modèle mathématique basé sur la glycémie et l'insulinémie à jeun qui évalue la fonction des îlots β de Langerhans du pancréas, siège de la sécrétion de l'insuline, montrant un impact plus fort et significatif sur la diminution de la résistance à l'insuline qu'avec l'autre régime [95].

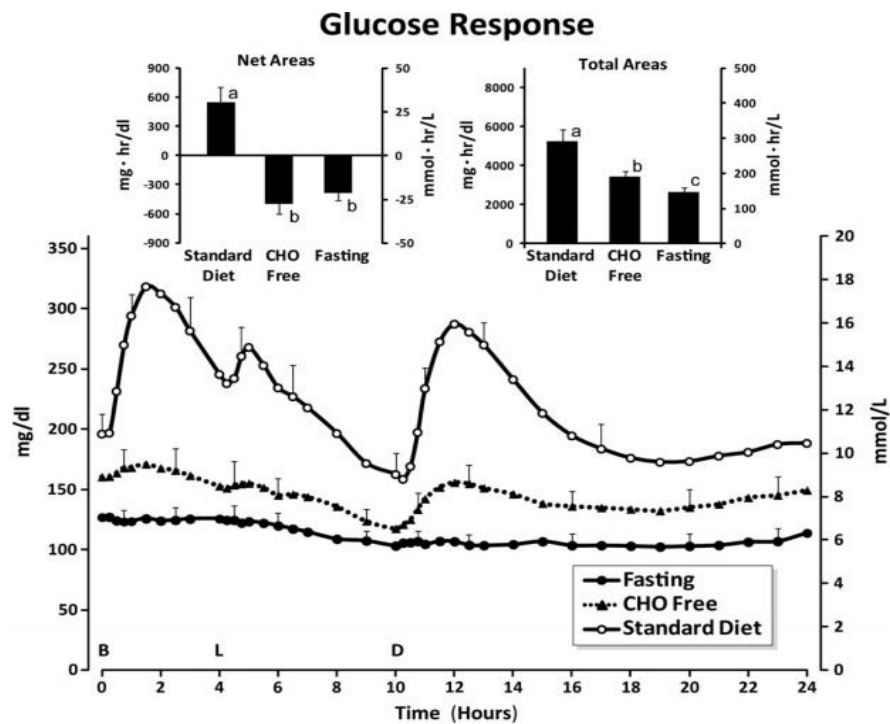


Fig. 1 - 24-h glucose response. The open circle-solid line represents the mean glucose concentration at several time points during the first 24 h of both days during which the standard diet was ingested (i.e. day 1 of each arm of the study). The triangle-dotted line represents the mean glucose concentration during the last 24 h on a carbohydrate-free diet. The closed circle-solid line represents the mean glucose concentration during the last 24 h of the fast (energy-free) diet. B, L, D, indicate the times at which breakfast, lunch, and dinner were ingested. The net area response (Left Insert) indicates the area under the curve using the fasting concentration as baseline. Different letters on bars indicate statistically significant differences (Friedman $P = <0.0012$). The total area response (Right Insert) indicates the area under the curve, using zero as baseline. Different letters on bars indicate statistically significant differences (Friedman: $P = <0.0001$).

Figure 7 : Comparaison des concentrations glycémiques entre un régime standard, un régime cétogène (CHO free) et le jeûne (Fasting) [93]

4.5. Action sur l'équilibre lipidique

Malgré une bonne efficacité sur la perte du poids lors du suivi d'un régime cétogène, le risque d'une modification du bilan lipidique existe. Celui-ci est un marqueur de risque cardiovasculaire. Un taux élevé en cholestérol total, en LDL-cholestérol ou en triglycérides est notamment connu pour être un indicateur important de ce risque. A l'opposé, une concentration d'HDL-cholestérol élevée possède un rôle protecteur, limitant ce risque. Une étude clinique portant sur cent dix-neuf patients volontaires, motivés, hyperlipidémiques et en surpoids a été réalisée afin de comparer les variations des différentes lipoprotéines en fonction de régimes pauvre et riche en glucides. Les participants ont été divisés en deux bras lors de l'étude. Leur indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 34,4 kg/m². Le régime très faible en glucides comprenait une supplémentation nutritionnelle incluant du poisson, de l'huile de bourrache et de lin, riches en acides gras polyinsaturés. Dans le bras régime pauvre en glucides la composition alimentaire estimée était de 97,4 g de lipides dont 36,5 g de graisses saturées et 14,8 g de graisses polyinsaturées, 34,4 g de graisses monoinsaturées pour un apport énergétique de 1475 kcal. Dans l'autre bras, la composition était de 54,3 g de lipides dont 16,6 g de graisses saturées, 11,2 g de graisses polyinsaturées et 17,9 g de graisses monoinsaturées pour un apport énergétique de 1590 kcal. A la fin des six mois de l'étude, le groupe avec le régime pauvre en glucides a perdu 12 kg contre 6,5 kg. Une comparaison a été établie entre les niveaux initiaux des différents marqueurs du profil lipidique avec les niveaux à six mois. Le régime cétogène a présenté une modification significative de la concentration en VLDL de grande taille (-78 %), en VLDL de taille moyenne (-60 %), en VLDL de petite taille (-57 %), de la taille des particules de LDL (+2 %), de la concentration en LDL (-11 %), en LDL de grande taille (+54 %), en LDL de taille moyenne (-42 %), en LDL de petite taille (-78 %), de la taille des particules d'HDL (+5 %) et de la concentration en HDL de grande taille (+21 %). En comparant les deux groupes, celui avec le régime pauvre en glucides a eu une plus forte réduction en VLDL de taille moyenne et de petite taille, en LDL de taille moyenne mais une plus forte augmentation de la taille des particules de VLDL et d'HDL ainsi que de la concentration en LDL de grande taille. Les deux régimes sont bénéfiques en ce qui concerne la composition des lipoprotéines. Le régime cétogène n'a pas diminué le niveau de LDL cholestérol, cependant, la composition de ces lipoprotéines est modifiée et leur taille est augmentée ce qui semble être un

indicateur positif pour diminuer le risque cardiovasculaire. La concentration en triglycérides est fortement diminuée (-47 %) [89, 93].

4.6. Régulation de l'inflammation

Le régime cétogène a des effets sur le système immunitaire. Tout d'abord, les corps cétoniques possèdent une fonction régulatrice de l'inflammation via plusieurs voies métaboliques. Ainsi, l'action du β OHB sur GPR109A, très exprimé sur les macrophages, et sur NLRP3 entraîne une inhibition de plusieurs processus inflammatoires. De plus, le β OHB diminue les concentrations de plusieurs protéines pro-inflammatoires : iNOS, COX2 ainsi que la sécrétion de TNF α , des interleukines IL-1 β et IL-6 et inhibe la translocation de NF- κ B. En inhibant NLRP3, il conduit à une réduction de la libération d'IL-1 β et IL-18 ainsi que de l'activité de la caspase-1.

Les acides gras polyinsaturés sont également impliqués dans la régulation des processus inflammatoires. Les ω -6 arachidoniques sont à l'origine des médiateurs inflammatoires du type eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes) et régulent par ce biais l'activité des cellules inflammatoires, la production de cytokines. Quant aux ω -3, ils agissent comme antagonistes des ω -6 en diminuant la concentration en acide arachidonique disponible pour la synthèse des eicosanoïdes. A ce propos, dans le régime de type « occidental » le ratio ω -6 / ω -3 est parfois supérieur à vingt alors que le ratio recommandé doit être compris entre 1/1 et 4/1, ce qui limite l'activité pro-inflammatoire des ω -6. De plus, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), deux types d'oméga-3, sont à l'origine des résolvines, protectines et marésines, qui sont des médiateurs anti-inflammatoires. Ils inhibent également NF- κ B mais activent PPAR γ [97].

Le microbiote intestinal intervient également dans la régulation des processus inflammatoires par la sécrétion des acides gras à chaîne courte comme le butyrate. Ils sont principalement sécrétés par les bactéries du groupe des *Firmicutes* [98]. Cette propriété des acides gras à chaîne courte est due à leur rôle de modulateur dans la différenciation des lymphocytes T régulateurs. Comme le β OHB, ils ont une action sur GPR109A, ils sont capables de bloquer NF- κ B et induisent une régulation de l'expression de PPAR γ [99]. Toutefois, il est nécessaire de faire attention à ce que les apports en fibres soient suffisamment importants pour

stimuler la synthèse de ces acides gras à chaîne courte par le microbiote. Dans le cadre du régime cétogène, les différentes études sur le microbiote intestinal n'aboutissent pas aux mêmes conclusions. Certaines soulignent la diminution de la diversité du microbiote intestinal avec une augmentation des bactéries pro-inflammatoires [98].

L'obésité induit une inflammation de faible intensité mais chronique. L'instauration de ces mécanismes inflammatoires est complexe et mal connue. Elle est notamment liée au développement et à l'activité du tissu adipeux qui sécrète des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires telles qu'IL-6 qui agissent sur l'activité des lymphocytes T et des macrophages. Aussi, une perte de poids stable dans le temps diminue le processus inflammatoire [97, 98].

4.7. Action sur la différenciation cellulaire intestinale

Wang et *al.* ont montré un effet du métabolisme cétogène dans la régulation de la différenciation cellulaire intestinale. En effet, en cas d'apports en β OHB ou de surexpression de l'enzyme HMGCS2 dans les cellules intestinales, la différenciation cellulaire est stimulée. De plus, l'expression de la protéine HMGCS2 est régulée à la baisse dans les adénocarcinomes colorectaux modérément et peu différenciés. Il a également été montré que la β OHB inhibe la croissance des cellules HT29 et LS174T. En outre, le régime cétogène a provoqué une augmentation de l'expression du caudal-related homeobox transcription factor 2 (CDX2). Ce facteur de transcription spécifique de l'intestin est essentiel pour la différenciation des cellules souches intestinales. Cela suggère que la cétogenèse contribue aussi bien à la différenciation des cellules intestinales qu'à l'inhibition de la croissance anormale de ces dernières. La dérégulation de la différenciation de ces cellules est associée aux maladies inflammatoires de l'intestin et au cancer colorectal [102].

4.8. Efficience énergétique du métabolisme cétogène et action sur le stress oxydant

Le régime cétogène modifie l'expression de nombreux gènes. Une étude utilisant la technologie microarrays a montré que la catégorie la plus importante de gènes exprimés après un suivi chronique du régime cétogène concerne le métabolisme énergétique. Ainsi, il a été observé chez le rat soumis pendant trois semaines à un régime cétogène, une augmentation de 46 % de la densité mitochondriale dans les tissus neuronaux. De plus, les réserves énergétiques étaient augmentées comme une hausse du rapport phosphocréatine/créatine le démontrait. Ainsi, ces données suggèrent que le régime cétogène augmente la production d'énergie dans le cerveau, ainsi le tissu cérébral devient plus résistant au stress métabolique et améliore sa réponse [103].

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont à l'origine du stress oxydant qui peut altérer les lipides, les protéines et les acides nucléiques. Ces altérations sont présentes dans certaines pathologies notamment neurologiques et semblent participer à leur étiologie. La relativement faible concentration en enzymes antioxydantes du tissu neuronal en comparaison des autres tissus le rend particulièrement sensible aux ERO [104]. En cas de dysfonctionnement du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, le taux d'ERO augmente et la quantité d'ATP synthétisée diminue pouvant conduire à la mort cellulaire [105]. Le régime cétogène a montré une capacité à limiter la formation des ERO via une action au niveau du complexe II (succinate déshydrogénase). Cette propriété est liée aux effets du β OHB et du succinate sur le complexe II, augmentant ainsi la respiration mitochondriale et contournant le complexe I, cette réaction est indépendante de $\text{NADH} + \text{H}^+$. L'augmentation de l'activité de SCOT entraîne une augmentation de la concentration de succinate au sein de la mitochondrie. Toutefois, le complexe I semble nécessaire à l'action du β OHB [60].

Le β OHB favorise la synthèse de la manganèse superoxyde dismutase (Mn-SOD) et de la catalase. Ainsi, cela conduit à une réduction du stress oxydant de l'organisme et améliore le renouvellement neurotrophique au niveau du cerveau [60]. On a constaté chez les rongeurs qui consomment des corps cétoniques, des changements dans la production de peroxyde d'hydrogène mitochondrial et une élévation de 4-hydroxy-2-nonéal (4-HNE), produit de la

peroxydation lipidique. Ceci a stimulé la production de glutathion au niveau mitochondrial qui participe (glutathion peroxydase) à diminuer le peroxyde d'hydrogène [16, 37, 101].

4.9. Action sur l'excitabilité neuronale

Afin d'entrer dans le cycle de Krebs, l'acétyl-CoA requiert de l'oxaloacétate. La cétogenèse et la bêta-oxydation sont cataplérotiques pour le cycle de Krebs ce qui entraîne une diminution de la quantité d'oxaloacétate. En conséquence, la réaction de transamination entre l' α -cétoglutarate et l'aspartate se fait au profit de la formation de glutamate. Cette disponibilité accrue de glutamate permet à l'acide glutamique décarboxylase de synthétiser plus de GABA (fig. 8) inhibant ainsi l'hyperexcitabilité et régulant la transmission neuronale [106]. Dans une étude portant sur les effets des acides aminés dans le liquide céphalorachidien d'enfants épileptiques, on a constaté une augmentation des taux de GABA particulièrement chez les enfants répondeurs à l'effet antiépileptique du régime cétogène [105]. Le β OHB possède un effet régulateur sur le transporteur vésiculaire du glutamate (VGLUT2). En outre, le β OHB inhibe, à des concentrations physiologiques atteintes dans le régime cétogène, l'absorption du glutamate par les vésicules. Ainsi, la neurotransmission excitatrice du glutamate s'en trouve réduite [78].

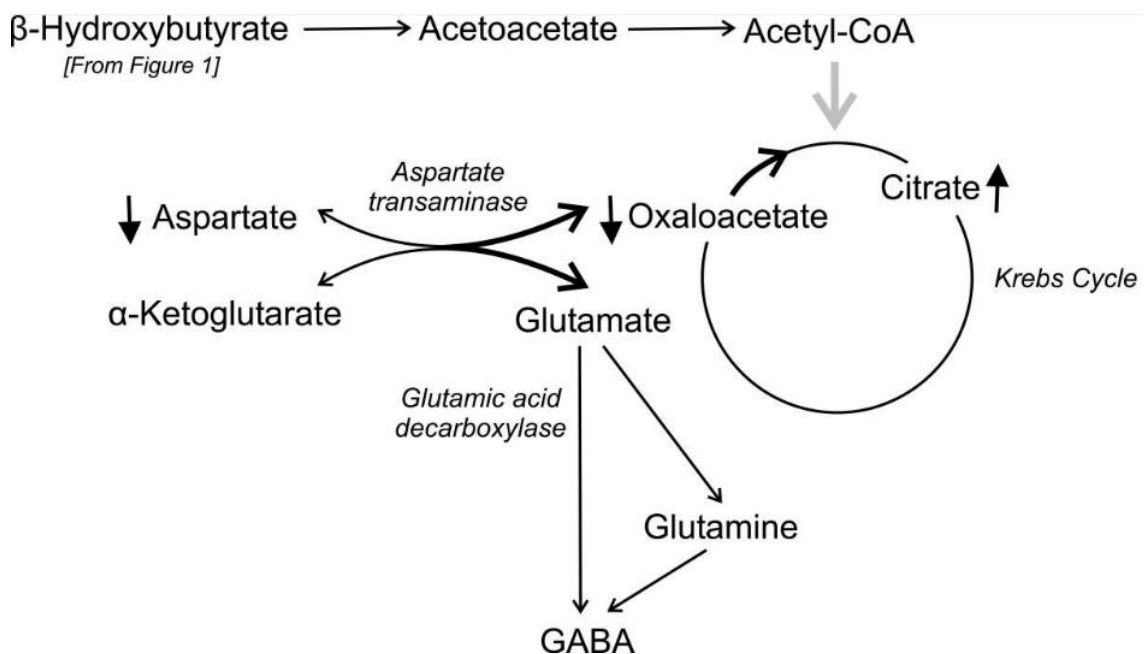


Figure 8 : Interconversion de l'aspartate et de l' α -cétoglutarate en oxaloacétate et glutamate induite par l'aspartate transaminase. extrait de Hartman [107].

Forte *et al.* ont montré que le 2-désoxy-D-glucose, en inhibant la glycolyse, activait la voie des pentoses phosphates au sein des neurones. La stimulation de la voie des pentoses phosphates augmente les niveaux de NADPH + H⁺ ce qui augmente l'activité de la 5 α -réductase (5 α -R) et élève les taux de neurostéroïdes qui sont de puissants modulateurs des récepteurs GABA_A extrasynaptiques. De plus, la glycolyse étant diminuée, cela abaisse l'ATP disponible au niveau cytosolique et ouvre les canaux potassiques sensibles à l'ATP (K_{ATP}) induisant l'hyperpolarisation du neurone diminuant ainsi l'excitabilité et augmentant le seuil épileptique. Dans le régime cétogène, comme pour le 2-désoxy-D-glucose, les corps cétoniques ont montré une capacité à convertir la PDH sous sa forme inactive [60], ce qui ralentit la glycolyse et donc réduit l'ATP disponible au niveau cytosolique. Ainsi, il est supposé qu'un mécanisme similaire à l'action du 2-désoxy-D-glucose puisse se mettre en place [108].

De plus, l'action des corps cétoniques et des acides gras polyinsaturés sur certains transporteurs membranaires (canaux potassiques à deux domaines pore (K2P), Na/K ATPase, canaux sodiques et calciques voltage-dépendants) augmentent le seuil d'activation des crises d'épilepsies et diminuent l'excitabilité neuronale [109]. Enfin, dans le régime TCM, les apports en acides gras à chaîne moyenne sont importants. L'un d'entre eux, l'acide décanoïque possède une action antiépileptique par le biais d'une inhibition puissante des récepteurs α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate (AMPA) qui inhibent les effets excitateurs du glutamate [110].

4.10. Action sur le métabolisme de BDNF

Le jeûne intermittent et l'exercice physique intense ont montré des effets protecteurs contre certaines maladies neurologiques et neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson... Ces propriétés ont notamment été attribuées au BDNF dont la concentration est diminuée dans le cas de ces pathologies. Le BDNF est une neurotrophine qui possède un rôle important dans la neurogenèse, la plasticité cérébrale, les processus de mémorisation et la résistance au stress des neurones [72, 108]. Le mécanisme via lequel l'activité physique et le jeûne stimuleraient la sécrétion de BDNF serait lié au β OHB : ces activités provoquent un stress métabolique qui induit la céto-genèse. Ensuite, le β OHB stimule la

production de BDNF par une cascade de réactions initiées par l'augmentation de la respiration mitochondriale [74].

De plus, le BDNF possède un rôle dans la régulation de l'homéostasie énergétique au niveau central via deux récepteurs : TrkB et p75NTR dont les rôles sont parfois antagonistes. Le premier est un récepteur de forte affinité, il a des effets anorexigènes puissants quand le deuxième augmente l'appétit, évitant ainsi les déficits énergétiques importants, ce récepteur a une faible affinité au BDNF et est plus sensible au précurseur du BDNF, le proBDNF. Autre antagonisme, les récepteurs TrkB augmentent la thermogénèse quand les récepteurs p75NTR la limitent ce qui a également une action sur la dépense énergétique totale [112]. Enfin, le BDNF est impliqué dans les métabolismes lipidiques et glucidiques. En effet, il induit la lipolyse via les voies sympathiques, il augmente ainsi la libération d'acides gras libres et de glycérol ce qui diminue la masse grasse. Dans le cas du métabolisme glucidique il a été montré que des récepteurs TrkB sont présents au niveau du pancréas. Ici, la stimulation de ces récepteurs par le BDNF induit la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans avec pour conséquence la régulation de la glycémie [75]. Ainsi, un lien a été établi entre les troubles du métabolisme du BDNF et les troubles neurodégénératifs chez les patients touchés par le diabète de type II.

5. Intérêt du régime cétogène sur la santé

5.1. Le diabète

5.1.1. Définition

Le diabète est une pathologie métabolique chronique non contagieuse caractérisée par un défaut de régulation de la glycémie dans la circulation sanguine conduisant à une hyperglycémie persistante. Ce trouble est causé par une perturbation du métabolisme de l'hormone chargée de diminuer la glycémie : l'insuline. Ce peut être dû à un trouble de la sécrétion ou à une diminution de la sensibilité périphérique des récepteurs à celle-ci, ces deux étiologies pouvant être combinées. Le glucose tend à s'accumuler dans le compartiment sanguin alors qu'au niveau intracellulaire il est absent et la cellule ne peut pas produire d'énergie. Cette pathologie est souvent à l'origine de complications à long terme : rétinopathies, artériopathies, néphropathies, troubles cardiovasculaires...

Le diabète se définit d'un point de vue biologique par un état d'hyperglycémie soit à tout moment de la journée avec une concentration sanguine en glucose supérieure à 2 g.L^{-1} , avec symptômes, soit par une glycémie à jeun supérieure ou égale à $1,26 \text{ g.L}^{-1}$ (7 mmol.L^{-1}) à deux reprises en l'absence de symptômes. Le taux d'hémoglobine glyquée HbA1c est un marqueur chronique du diabète, il doit être inférieur à 6 % pour une personne en bonne santé. Il existe trois formes principales de diabète : le diabète de type I provoqué par une destruction des îlots de Langerhans du pancréas, cellules sécrétrices de l'insuline. Cette pathologie survient principalement dans l'enfance ou dans l'adolescence. Il est qualifié de diabète insulino-dépendant. La forme majoritaire de diabète est le diabète de type II. Il évolue en deux temps. Dans un premier temps, une insulino-résistance périphérique s'installe progressivement. Afin de compenser ce phénomène, le pancréas va d'abord augmenter sa sécrétion d'insuline mais va finir par s'épuiser ce qui provoque une diminution de la sécrétion de l'insuline. Ainsi, cette forme de diabète est qualifiée de diabète non insulino-dépendant et elle est observée majoritairement chez les adultes de plus de 45 ans. L'âge étant un facteur de risque important, l'augmentation de

l'espérance de vie mondiale combinée à une meilleure survie des personnes touchées par cette pathologie contribuent à une augmentation du nombre de cas depuis les années 80. A ce phénomène s'ajoute la survenue de plus en plus précoce du diabète en raison de l'augmentation de la sédentarité et des cas d'obésité infantile. Enfin, dernière forme du diabète, le diabète gestationnel de la femme enceinte qui est transitoire. Il débute généralement au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse et se résout à la naissance de l'enfant. Dans cette forme de diabète, il y a un risque de macrosomie fœtale qui requiert un accouchement par césarienne pour éviter une éventuelle dystocie des épaules à la naissance. A cela s'ajoutent pour le nouveau-né les risques d'hypoglycémie néonatale, de détresse respiratoire et de développer plus tard de l'obésité [113] et un diabète de type II [114]. Trente à 50 % des mères ayant eu un diabète gestationnel sont à risque de déclarer un diabète de type II dans les cinq ans suivant la grossesse [115].

5.1.2. Symptômes

Les symptômes sont parfois silencieux et peu caractéristiques, c'est pourquoi il est compliqué de diagnostiquer cette maladie. Les symptômes du diabète les plus courants sont une augmentation de la sensation de faim, de la sensation de soif, une perte de poids inexplicée, des urines fréquentes et abondantes. Il est également observé chez certains patients une somnolence excessive, des problèmes de vision trouble et des infections bactériennes ou fongiques plus fréquentes ainsi qu'une plus lente guérison des plaies. Parfois, il est également noté la présence de corps cétoniques dans les urines, de fourmillements ou d'engourdissement au niveau des mains et des pieds. Il est important de prendre en charge cette pathologie le plus tôt possible afin d'éviter les complications du diabète.

5.1.3. Prévalence et épidémiologie

Le diabète représente un problème de santé publique mondial majeur. Selon le rapport de l'international diabetes federation (IDF) publié en 2019, le nombre de personnes entre 20 et 79 ans atteintes par cette maladie est estimé à 463 millions dans le monde, soit 9,3 % de la

population en classe d'âge. Il compte parmi les dix premières causes de décès chez l'adulte au niveau mondial, provoquant 4 millions de décès chaque année. La charge économique que fait peser cette pathologie ainsi que ses comorbidités sur les systèmes de santé est estimée à 727 milliards de dollars par an. Si l'on prend en compte les coûts des impacts directs et indirects du diabète, le coût économique au niveau mondial est encore plus important, il est estimé pour l'année 2015 à 1310 milliards de dollars [6].

En outre, l'épidémie de diabète ne cesse de progresser. Alors qu'en 1980 on estimait à 108 millions le nombre de malades, ce qui représentait 4,7 % des adultes entre 20 et 79 ans, en 2009 cette pathologie touchait 285 millions d'individus et 463 millions en 2019. Si la diffusion du diabète se poursuit ainsi, les perspectives établies par l'IDF sont qu'en 2045 l'augmentation sera de 51 % du nombre de cas soit 700 millions d'individus, c'est à dire 10 % de la classe d'âge. Il est important de considérer que la prévalence est corrélée au niveau de revenus des pays : dans les pays à haut niveau de revenus elle est estimée à 10,4 %, dans les pays à revenus intermédiaires à 9,5 % et dans les pays à niveau de revenus faible à 4,0 %. Les pays dont les revenus augmentent comme la Chine font face à une hausse importante du nombre de cas.

Les causes de la progression du diabète sont multifactorielles. En premier lieu, 90 % des cas de diabètes concernent des diabètes de type II. Cette forme de diabète est liée à l'augmentation du nombre de personnes en surpoids (IMC >25), au vieillissement de la population et au manque d'activité physique de la population. Les pays à haut niveau de revenus sont les plus touchés par cette pathologie intrinsèquement liée au mode de vie. L'adoption d'un mode de vie similaire dit « occidental » dans les pays en développement ainsi que l'augmentation des revenus moyens entraîne son extension. Bien que ce ne soit pas une maladie transmissible, on parle quand même d'épidémie mondiale de diabète compte tenu de sa forte propagation. Le diabète de type I est également en augmentation mais les causes sont à l'heure actuelle mal expliquées. Le meilleur taux de survie des diabétiques grâce à un diagnostic plus précoce et à une meilleure prise en charge de la maladie peut partiellement expliquer cette augmentation des cas. En tant que pathologie silencieuse, on estime à 50,1 % le nombre de personnes atteintes par un diabète non diagnostiqué, ce chiffre serait de 40,7 % en Europe.

En France, pays à revenus élevés, on estime que cette pathologie touche environ 3,30 millions de personnes entre 30 et 79 ans soit 7,3 % de la population. En 2009, selon les données de Santé Publique France, le diabète compte en tant que cause initiale pour 2,1 % des décès et

en cause multiple pour 6,3 % des décès. Le taux de mortalité est plus élevé chez les hommes que les femmes (40,7 versus 22,6 pour 100 000 personnes en taux standardisé). Entre 2001 et 2009, la part des décès liée au diabète est passée de 5,5 % à 6,3 % [116].

En outre, le coût global des soins pris en charge par l'assurance maladie était de 12,5 milliards d'euros en 2007, après avoir connu une augmentation de 80 % par rapport à 2001 (7,1 milliards). Ces montants ont dû fortement augmenter depuis, avec notamment l'autorisation de mise sur le marché de nouvelles classes de médicaments antidiabétiques aux tarifs plus élevés telles que les analogues de la GLP1. Le coût est également important pour le patient, il a été estimé que le reste à charge moyen pour un patient diabétique est de 660 euros par an en 2007 [117], sachant que la prévalence est plus importante chez les personnes aux revenus les plus modestes.

Concernant la prévalence du diabète gestationnel, il représente 8,0 % des grossesses en France. Le nombre de cas est en hausse, ce qui est notamment dû à l'évolution des critères diagnostiques de l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group établis pour mieux prendre en charge cette pathologie. Cette hausse peut également s'expliquer par l'augmentation de surpoids et d'obésité et du nombre de grossesses tardives (après 35 ans), qui sont des facteurs de risques importants. Ainsi, dans le département du Nord-Pas-de-Calais, une étude a montré une augmentation de la prévalence qui est passée de 6,3 % en 1996 à 14 % en 2011 [118]. Si cette hausse est très marquée dans ce département, elle n'est pas aussi importante à l'échelle nationale, car il existe d'importantes disparités régionales et ethniques [115].

5.1.4. Causes

Les causes du diabète de type I sont à l'heure actuelle mal connues. Si certains cas ont une origine génétique, le plus souvent ce n'est pas la cause principale de la maladie. Une hypothèse est que la flore intestinale pourrait être impliquée dans l'initiation de cette pathologie. Sur ce point, l'homéostasie intestinale normale est le résultat d'un équilibre précis entre le microbiote, la perméabilité intestinale et le système immunitaire des muqueuses. Or, un déséquilibre peut contribuer au développement d'inflammations et/ou de réactions auto-immunes. Les bactéries de la classe *Clostridia* sécrètent notamment des mucines et du butyrate, un acide gras à chaîne

courte possédant des propriétés immunomodulatrices. Il a été montré que l'auto-immunité orientée contre les cellules β des îlots de Langerhans est associée à une réduction des espèces produisant du butyrate ainsi que celles produisant du lactate [119].

Il est compliqué de déterminer les causes d'un cas diabète de type II, car celui-ci est dû à une combinaison de causes multifactorielles à la fois environnementales et génétiques. Ainsi, les facteurs de risques du diabète de type II incluent la surcharge pondérale, abdominale particulièrement, l'inactivité physique, les déséquilibres alimentaires, le syndrome métabolique ainsi que l'âge, particulièrement après 40 ans. L'âge est un facteur de risque important, c'est pourquoi 19,9 % des personnes entre 65 et 79 ans seraient touchées. Les comportements hygiéno-diététiques sont souvent le reflet d'un socle de valeurs socioculturelles, qui sont fréquemment corrélées au niveau de revenus. Ainsi, si les pays riches sont les plus touchés, ce sont souvent les personnes avec des niveaux de revenus faibles qui sont les plus à risque, renforcé par le fait que leurs connaissances sur la nutrition sont limitées et que les produits alimentaires néfastes comme les aliments transformés sont devenus très accessibles et peu chers dans ces pays. Sur le plan génétique, plus d'une quarantaine de *loci* ont été mis en évidence pour leur implication dans la majoration du risque de survenue du diabète sans toutefois qu'il ne soit possible d'établir un diagnostic prédictif fiable pour cette pathologie [120].

Les facteurs de risque du diabète gestationnel sont également multifactoriels. L'âge de survenue de la grossesse, particulièrement après 35 ans et le surpoids sont des facteurs favorisant ce type de diabète. Les importantes disparités ethniques et géographiques suggèrent l'influence de ces facteurs mais sont encore mal comprises.

5.1.5. Complications

Les problèmes majeurs causés par le diabète sont liés à l'hyperglycémie quand le diabète n'est pas équilibré. Ces complications se développent graduellement et ne touchent pas tous les diabétiques. A terme, l'hyperglycémie provoque une détérioration des capillaires sanguins, des nerfs et des artères à l'origine de la plupart de ces troubles. Les complications peuvent alors être cardiovasculaires, neuropathiques, rénales, oculaires, auditives et dermatologiques. Il est également observé un ralentissement des capacités de cicatrisation et une augmentation du

risque d'apnée du sommeil et de survenue des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

5.1.6. Traitements

Le diabète est une maladie incurable avec les traitements actuels. Ces derniers soignent les symptômes mais pas la cause du diabète. C'est une maladie exigeante qui nécessite un suivi régulier afin d'établir des adaptations au traitement nécessaires à l'optimisation thérapeutique tout en diminuant les risques d'effets secondaires. Ce suivi s'effectue par la mesure de la glycémie qui explore à un instant t la quantité de glucose circulante et par la mesure de l'hémoglobine glyquée HbA1c qui explore l'équilibre du métabolisme glycémique sur une période de plusieurs mois. Le diabète de type I est insulino-dépendant. Il se soigne avec des injections d'insulines. Les insulines utilisées ont des profils d'activités spécifiques en fonction de leur demi-vie.

Le traitement du diabète de type II dépend du stade de la pathologie. Dans un premier temps des mesures hygiéno-diététiques sont normalement mises en place avec le patient. Si le suivi montre que le diabète n'est pas équilibré, il est proposé au patient des molécules antidiabétiques par voie orale, en monothérapie et si nécessaire en bithérapie. Le médicament privilégié est la metformine qui diminue la résistance périphérique à l'insuline et inhibe la néoglucogenèse ainsi que la glycogénolyse, et retarde l'absorption intestinale du glucose. Si ce traitement est mal toléré, notamment à cause de troubles digestifs, les sulfamides hypoglycémisants ou le répaglinide sont prescrits en seconde intention. Ces médicaments vont stimuler la sécrétion d'insuline au niveau des îlots de Langerhans pancréatiques. En cas de diabète insuffisamment équilibré, une bithérapie est mise en place. Si le traitement n'est pas suffisant et selon le taux d'hémoglobine glyquée du patient, l'association d'un antidiabétique oral pourra être réalisée soit avec un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DDP-4, si HbA1c <1 %) soit avec un analogue du glucagon like peptide (GLP-1, si HbA1c >1 %) ce qui aura pour effet de stimuler la sécrétion d'insuline via les incrétines. Toutefois, si cela est insuffisant, des trithérapies peuvent être mise en place associant les différents modes d'actions évoqués précédemment. Enfin, dans les cas les plus avancés de diabète de type II, la sécrétion d'insuline par le pancréas devenant insuffisante, les injections d'insulines sont dès lors nécessaires et complètent le traitement

souvent à base de metformine pour son effet potentialisateur de l'insuline. On préconise une insuline intermédiaire (NPH) au coucher ou s'il y a un risque hypoglycémique nocturne alors une insuline analogue lente est préférée. Enfin, si malgré cela l'objectif glycémique n'est pas atteint, un schéma thérapeutique basal est appliqué incluant une insuline d'action lente et une insuline d'action rapide ou ultra-rapide avant les repas de la journée. Un autre schéma thérapeutique peut être appliqué selon 1 à 3 injections/jour d'insuline biphasique qui correspond à un mélange d'insuline à action rapide ou ultra-rapide et d'insuline à action intermédiaire ou lente [121]. Une nouvelle classe thérapeutique, les gliflozines sont des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2). Son mécanisme d'action repose sur l'augmentation la glycosurie en diminuant la réabsorption tubulaire du glucose. Ils sont actuellement recommandés en deuxième ou troisième ligne, en monothérapie ou en association. Ils semblent particulièrement intéressants chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou rénale avérée. Toutefois, ils augmentent les risques d'infections urinaires, d'infections génitales et d'acidocétose. A cause de ce dernier point, ce traitement n'est pas recommandé avec le régime cétogène [122].

5.1.7. Le régime cétogène dans le diabète de type II

Le risque de diabète de type II est très faible pour une personne avec un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 21-22 mais augmente cinq fois avec un IMC de 25, 30 fois avec un IMC de 30 et le risque relatif est multiplié par 100 avec un IMC supérieur à 35 [123]. Ainsi, le surpoids est un facteur de risque majeur de diabète de type II. Chez ces individus, une perte de poids modeste de 5 à 10 kg procure des bénéfices cliniques importants tels qu'une amélioration de la glycémie, une diminution de la tension artérielle, une amélioration du profil lipidique, un risque diminué d'apnée du sommeil et une diminution des reflux digestifs [123].

En 1992, Pories *et al.* [124] ont montré qu'à la suite d'une opération de chirurgie bariatrique, une personne diabétique ou pré-diabétique avait retrouvé une sensibilité normale au glucose. Plus tard, une autre étude sur ce sujet a montré qu'une amélioration de l'état diabétique était retrouvée chez 73 % des patients lorsque ceux-ci avaient une perte de poids comprise entre 10 et 15 kg au minimum durant les deux années du suivi [125]. Cependant l'opération chirurgicale engendre des risques et nécessite une prise en charge à vie de

compléments alimentaires. A ce propos, il est à noter que les patients recrutés étaient diagnostiqués diabétiques depuis moins de deux ans. Ainsi, ce traitement ne peut être conseillé qu'à un nombre restreint de patients diabétiques. Dès lors, il s'avère nécessaire de trouver une autre méthode permettant d'obtenir des résultats similaires. La perte de poids physiologique est obtenue par un déficit dans les apports caloriques journaliers et une augmentation des dépenses énergétiques. La hausse de la dépense énergétique est obtenue majoritairement par une augmentation de l'activité physique, la diminution des apports est possible par le suivi de règles alimentaires adaptées : c'est la diète. Les directives cliniques identifient trois objectifs dans la gestion pondérale qui doivent être pris en charge séparément : la perte de poids initial, le maintien à long terme du poids et la réduction des risques pour la santé. Le plus important dans l'efficacité d'un régime bien formulé est l'adhésion du patient à celui-ci et à ce sujet l'absence d'une satiété satisfaisante est la principale raison de l'échec d'un régime [87].

Ainsi, la plupart des régimes ayant pour objectif la perte de poids se concentrent sur la restriction calorique. Le régime cétogène, lui, permet une perte de poids importante sans nécessairement être très hypocalorique et dans certains protocoles le nombre de calories n'est même pas limité, notamment grâce au pouvoir de satiété de ce régime, les patients ont alors la consigne de s'arrêter de manger dès la sensation satiété. C'est donc entre autres ce pouvoir de satiété qui augmente l'adhésion au régime.

Chez les personnes résistantes à l'insuline, une concentration plasmatique d'insuline plus élevée est nécessaire pour maintenir une glycémie normale. Il a été établi une corrélation entre la quantité de poids perdu et l'amélioration de la réponse à l'insuline [126]. Ainsi l'amélioration de la sensibilité à l'insuline permet une amélioration du métabolisme glycémique ce qui est bénéfique pour les patients diabétiques de type II et ce sans augmentation de la concentration plasmatique d'insuline ce qui par conséquent évite l'épuisement compensatoire de la sécrétion par les îlots β . Une perte de poids associée à une diminution du tour de taille est un signe positif d'amélioration de la santé contre le diabète car c'est le tissu adipeux abdominal qui est particulièrement associé aux troubles métaboliques et à l'insulino-résistance.

Le diabète induit une augmentation de la sécrétion d'insuline afin de contrôler la glycémie. L'hyperinsulinisme a directement des conséquences importantes sur la santé. En effet, il a été montré que l'hyperinsulinisme est un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires et est plus fortement corrélé à la calcification des artères coronaires que

l'obésité [127]. La forte limitation des apports glucidiques entraîne une diminution de l'amplitude des pics d'insuline ainsi que de la variation de sa concentration comme montré dans la partie 4.3 [93]. Il a été montré que cette amélioration de la sensibilité à l'insuline dans des cas de patients ne perdant pas de poids (fig. 9) [128].

En plus de la diminution des apports glucidiques, il a été observé dans une étude de six semaines chez des patients suivant un régime cétogène une diminution de la néoglucogénèse hépatique ce qui se traduisait notamment par une diminution de la glycémie à jeun. Dans cette même étude, il a été noté une amélioration de la clairance hépatique de l'insuline ce qui participe à la diminution de la concentration en insuline plasmatique à jeun [34].

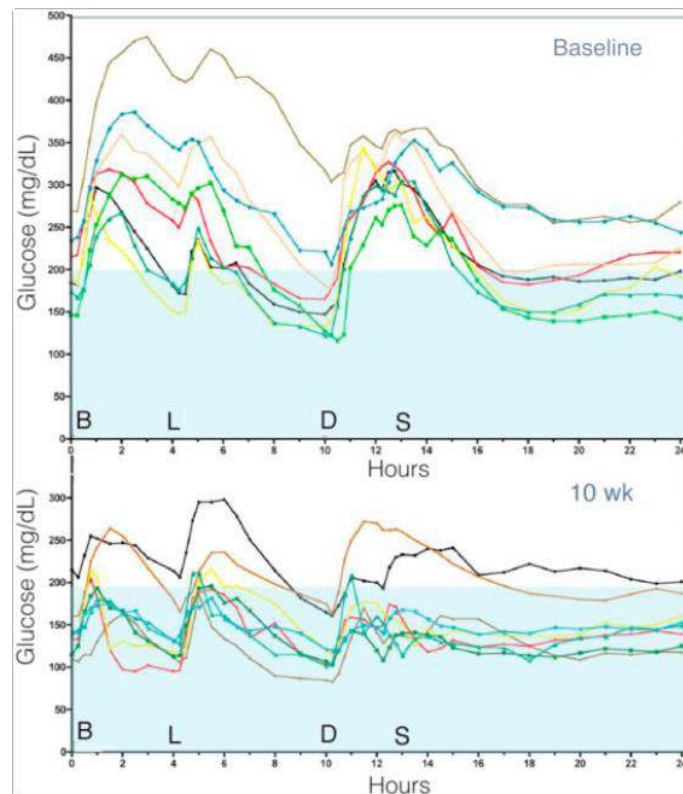


Figure 9: Variations de la glycémie chez huit individus après 10 semaines de régime avec pour objectif le maintien du poids et la limite de 30 % de glucides par jour. Heure d'ingestion du petit-déjeuner (B), du déjeuner (L), du dîner (D) et du goûter (S) [128]

Une étude chez 262 patients suivant un régime cétogène durant 2 ans a relevé une perte de poids moyen de 11,94 kg, supérieure à l'objectif de 10 % de la masse corporelle [130]. Cette

perte de poids était notamment au niveau des tissus adipeux viscéraux. Les marqueurs du diabète ont été améliorés : baisse de la glycémie à jeun ($1,34 \text{ g.L}^{-1}$), de l'insulinémie et de HbA1c. Cette dernière a été diminuée de 0,9 % tout en supprimant 67 % des médicaments contre le diabète (principalement l'insuline et les sulfamides hypoglycémifiants). La résistance à l'insuline, évaluée par les scores de HOMA-IR, a été significativement diminuée. Ainsi, l'étude considère que chez 53,7 % des participants le diabète a été inversé, les patients poursuivaient la prise de metformine et 17,6 % des participants étaient en rémission du diabète de type II et n'utilisaient plus de médicaments. Les résultats du groupe d'intervention ont montré une amélioration de leur état en comparaison du groupe ayant suivi une prise en charge standard [130].

Une étude chez des enfants et des adolescents obèses a évalué la perte de poids et ses bénéfices sur la résistance à l'insuline sur une période de six mois [95]. L'étude a comparé un régime hypocalorique contre un régime cétogène. La perte de poids a été respectivement de 5,7 et 8,0 kg et elle a principalement porté sur la masse lipidique. Ainsi le tour de taille des participants a diminué de 7,4 cm pour le groupe suivant le régime hypocalorique contre 9,2 cm pour le groupe suivant le régime cétogène. De même, la concentration en insuline sanguine a diminué ainsi que les valeurs HOMA-IR et WBISI qui évaluent la résistance à l'insuline. Ainsi, il a été observé une plus grande amélioration de ces paramètres dans le cadre du régime cétogène que pour l'autre régime.

Une méta-analyse réalisée en 2013 à partir d'études dont la durée était de 6 mois au minimum tend à aller dans le sens de ces résultats. Ainsi, le régime cétogène a permis une réduction de l'HbA1c de 0,12 % de plus que pour les autres régimes contrôles sans qu'il n'y ait eu de différence significative sur la perte de poids [131]. Néanmoins, d'autres études ont montré une amélioration de la masse corporelle, ainsi que de la glycémie, de l'insulinémie, de la sensibilité à l'insuline et de l'HbA1c [88, 128, 129].

Un article scientifique a évalué les effets du régime cétogène chez des participants l'ayant respecté durant 44 mois et dont l'initiation a été effectuée lors d'une étude sur le régime cétogène préalable de 6 mois. Une persistance partielle des effets sur le poids et l'hémoglobine glyquée a été observée au terme des 44 mois. À la suite des 6 mois de l'étude initiale, le suivi des patients a été moindre ce qui donne une image plus proche d'un suivi qui serait réalisé hors du cadre de la recherche. Dans cette étude avec un suivi rétrospectif, le poids moyen des patients avant l'étude était de 100,6 kg, après les 6 mois de la première étude, celui-ci était passé à 89,2

kg puis à 22 mois, le poids avait augmenté à 92.0 kg et à 44 mois à 93,1 kg. Sept des 16 patients de l'étude ont maintenu une perte de poids supérieur à 10 % dont 5 ont stabilisé la perte de poids initiale. La moyenne initiale de HbA1c était de 8.0 ± 1.5 %, après les 44 mois il était de 6.8 ± 1.3 %. Il faut prendre en compte que la réduction en hémoglobine glyquée a été obtenue malgré la diminution de la médication antidiabétique. Au début de l'étude 15 patients suivaient un traitement à base de metformine, 5 de sulfamides hypoglycémiants et 11 avaient des injections d'insuline avec une dose moyenne de 60 ± 33 UI. Au bout des 44 mois, les patients qui suivaient les traitements à base de sulfamides hypoglycémiants ont diminué ou arrêté le traitement. De même, les patients qui avaient des injections d'insuline, le dosage moyen a été diminué à 41 ± 34 UI par jour [134].

5.1.8. Initiation du régime cétogène

Au regard des effets observés dans les études du régime cétogène dans le cadre du diabète de type II, celui-ci a été intégré aux recommandations alimentaires de l'American Diabetes Association (ADA) [135]. Aussi, certains spécialistes promeuvent son utilisation en première intention pour soigner le diabète [128]. Pour initier le régime cétogène, ces praticiens recommandent la diminution voire l'arrêt de certains traitements comme ceux à base de sulfamides hypoglycémiants ou d'insuline considérant que le risque d'hypoglycémie aiguë est plus grave qu'une éventuelle hyperglycémie modérée sur le court terme [127]. Ceci n'empêche pas qu'un ajustement des traitements soit effectué en fonction des progrès obtenus suite au régime. La diminution de l'insulino-résistance requiert un suivi biologique étroit afin d'adapter au mieux le traitement qui peut consister soit en la prise d'insuline ou de médicaments anti-diabétiques oraux. Le traitement par les inhibiteurs de SGLT2 est contre-indiquée à cause d'une augmentation du risque d'acidocétose [119]. Pour minimiser ces risques qui peuvent survenir dans ce mode de diète, des capteurs ont été utilisés pour mesurer l'acétone expiré par les patients. Cette mesure a montré une corrélation avec le taux de β OHB [136]. Il faut également particulièrement faire attention aux β -bloquants qui peuvent masquer les hypoglycémies. De même, une amélioration du diabète ainsi que du poids peuvent diminuer la tension artérielle et la posologie des traitements doit être ajustée en conséquence. Enfin, de manière générale, il ne

faut pas oublier les apports glucidiques liés à la prise de médicaments notamment la prise de sirop qui doit être évité dans la mesure du possible. Au vu de la complexité et des risques que le régime cétogène fait prendre au patient, il me semble qu'un suivi pluridisciplinaire adapté devrait être mis en place afin d'assurer la sécurité de l'individu. Ce dispositif devrait impliquer au minimum un médecin endocrinologue, un médecin traitant, un nutritionniste et un pharmacien.

5.1.9. Efficacité chez les personnes âgées

L'âge est un facteur de risque important dans le diabète. Ainsi, un grand nombre des personnes ciblées par ce régime a plus de soixante ans. Une étude a évalué les bénéfices chez des patients entre 60 et 75 ans du régime cétogène en comparaison à un régime glucidique standard sur la diminution de la résistance à l'insuline et la diminution de la graisse du tissu adipeux viscéral ainsi que du tissu adipeux intermusculaire. Ces tissus adipocytaires sont les plus fortement impliqués lors de mauvais bilans métaboliques et fonctionnels. Dans de nombreux régimes, la perte de poids s'accompagne d'une diminution de masse maigre, or la préservation de la masse maigre est capitale à l'âge de ces patients. Les trente-quatre patients intégrés dans l'étude avaient un IMC compris entre 30-40 kg/m². Ils ont été répartis par randomisation dans deux groupes. Le premier avec un régime cétogène : moins de 10 % des apports énergétiques en glucides, 25 % en protéines et 65 % en lipides, contre 55 %, 25 % et 20 % respectivement pour le régime pauvre en lipides, ces régimes étant isocaloriques. A la fin des 8 semaines de durée de l'étude, les patients ont perdu davantage de poids avec le régime cétogène : 9,7 % contre 2 %. De plus celle-ci était accompagnée par une perte de plus de 20 % de masse de tissu adipeux viscéral et intramusculaire soit trois fois plus par rapport à l'autre régime. La masse maigre a été préservée par le régime cétogène comme l'a illustré, après ajustement, le maintien chez les patients de la masse des muscles squelettiques au niveau des cuisses. Mesurée par une méthode de clamping, la sensibilité à l'insuline a augmentée tout comme la concentration en HDL-cholestérol alors que le niveau d'insuline à jeun et la concentration en triglycérides sanguins a diminué. Il est suggéré dans l'étude que la diminution de la résistance à l'insuline est principalement périphérique et liée à la diminution du tissu adipeux intermusculaire [91].

5.1.10. Cas du diabète de type I :

Dans le cadre du diabète de type I, certains patients suivent ce type de régime : il permet une diminution ainsi qu'une moindre variation des doses d'insuline nécessaires pour réguler la glycémie. Ainsi Nielsen *et al.* ont montré que le taux de Hb1Ac était diminué chez les patients qui ont adhéré au protocole, passant de $7,7 \pm 1,0$ % à $6,4 \pm 0,9$ % à 3 mois et se maintenait à $6,4 \pm 0,8$ % à 4 ans, ce qui n'était pas le cas chez ceux qui avaient stoppé le régime après les trois premiers mois chez qui l'HbA1c était remonté à $7,4 \pm 0,9$ % [37]. De plus, selon cette étude le nombre d'épisodes d'hypoglycémie par semaine a fortement diminué passant de $2,9 \pm 2,0$ à $0,5 \pm 0,5$ épisodes entre l'initiation du régime et le douzième mois [137]. Les données sont actuellement limitées pour ce type de diabète, d'autres études complémentaires devraient être réalisées. Cependant d'autres études ont rapporté des cas d'hypoglycémies sévères ce qui incite à la prudence [138].

5.2. Autres Pathologies

5.2.1. Pathologies métaboliques :

a) Surpoids et obésité

Le surpoids est une pathologie caractérisée par un IMC supérieur à 26 et l'obésité un IMC supérieur à 30. Le surpoids et l'obésité ont un lien fort avec d'autres troubles métaboliques tels que la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'inflammation chronique. Ce sont des facteurs de risques majeurs pour d'autres pathologies comme le diabète de type II, le syndrome métabolique, la stéatose hépatique ainsi que pour les pathologies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle et l'athérosclérose.

Dans une étude menée durant 58 semaines, chez 64 adultes obèses ayant un IMC supérieur à 30 kg/m² et un poids moyen de 108 kg, il a été montré une perte de poids importante (-25,8 kg) en lien avec le suivi d'un régime cétogène. Les participants qui présentaient au début de l'étude une glycémie élevée ont été les meilleurs répondeurs au régime. Les autres paramètres étudiés ont notamment montré une amélioration du bilan lipidique avec le cholestérol total, les triglycérides, le LDL-cholestérol diminués et le HDL-cholestérol augmenté. Cependant, la perte de poids observée dans cette étude pose question car elle semble anormalement élevée. Dans cette étude, le régime n'est pas suffisamment détaillé en dehors de la taille des portions glucidiques et protéiques. Ainsi, il n'y a pas de données sur le nombre de calories ni sur la quantité et le type de lipides absorbés par jour [139].

Dans une étude menée sur 12 mois chez 118 patients, le régime cétogène est comparé avec un régime pauvre en lipides dont les apports caloriques sont de 1600 kcal/j. Il a été observé une perte de poids de 14,5 kg dans le premier groupe contre 11,3 kg dans le second groupe. Les paramètres tels que la pression artérielle, la glycémie à jeun, le taux en insuline et en protéine C réactive ont été diminués dans les deux régimes. Le LDL-cholestérol et les triglycérides sanguins ont été davantage diminués dans le groupe suivant le régime cétogène avec un HDL-cholestérol augmenté. Toutefois, 59 % des personnes sont allées au bout de l'étude ce qui pose question sur la soutenabilité de ces régimes [140].

Une autre étude intégrant 307 participants suivis pendant 24 mois a également comparé un régime pauvre en glucides avec un régime pauvre en lipides chez des patients ayant un IMC moyen de 36,1 kg/m². A six mois, elle a montré une perte de poids supérieure dans le premier groupe puis les pertes de poids sont devenues similaires entre les deux groupes à la fin de l'étude. Il est intéressant d'observer que le poids perdu était plus important à 12 mois (11 kg soit 11 % de masse corporelle) qu'à 24 mois (7 kg soit 7 % de masse corporelle). Toutefois, ces résultats pourraient s'expliquer par le protocole de régime cétogène proposé : le groupe suivant un régime pauvre en glucides a commencé l'étude avec une restriction à 20 g par jour et ce durant 12 semaines et il était ensuite autorisé une augmentation de la ration glucidique de 5 g par jour jusqu'à ce que le patient atteigne un poids stable. Aussi, il manque dans cette étude des précisions sur les glucides journaliers consommés par ce groupe [141].

Une méta-analyse a comparé la perte de poids obtenue suite à un régime pauvre en glucides par rapport à un régime pauvre en lipides. Cette analyse s'est appuyée sur dix-sept études dont les durées étaient comprises entre 8 et 24 mois ce qui a représenté au total 1797 patients. Il en est ressorti qu'en moyenne, les participants perdaient 7,8 kg avec le régime pauvre en glucides contre une perte de 5,9 kg pour ceux suivant le régime pauvre en lipides [142].

Une autre méta-analyse a porté sur des durées de prises en charge supérieures à 12 mois comprenant 1415 participants. Elle a montré que les personnes suivant un régime restrictif en glucides avaient perdu 0,9 kg de plus que ceux qui suivaient le régime pauvre en lipides [143].

b) Stéatose hépatique non alcoolique

La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) est une surcharge du foie en lipides à l'origine d'inflammations hépatiques chroniques, de fibroses hépatiques pouvant aller jusqu'à des cirrhoses et cancers hépatiques. Les troubles dyslipidémiques, le surpoids et la résistance à l'insuline augmentent le risque de sa survenue. Actuellement, sa prévalence est fortement liée à l'augmentation des cas d'obésité, de syndrome métabolique et de diabète dans la population.

Cette accumulation concerne principalement les triglycérides. Elle serait le résultat d'une combinaison de dysfonctionnements métaboliques comme une bêta-oxydation insuffisante des

lipides, une production trop importante de triglycérides via la *de novo lipogenesis* (DNL), processus métabolique qui synthétise des acides gras au niveau hépatique à partir des glucides, et une excrétion hépatique insuffisante via les lipoprotéines VLDL. La stéatose survient quand les réserves lipidiques hépatiques dépassent 5 % de la masse de l'organe [144]. Dès lors, la question de l'augmentation du risque de survenue de stéatose hépatique en suivant un régime riche en lipides se pose alors que la perte de poids est associée à une amélioration de la maladie du foie gras non alcoolique [145].

Deux études portant sur des modèles murins ont montré que le régime cétogène pouvait promouvoir la stéatose hépatique. Cependant, il faut préciser que les régimes cétogènes appliqués aux modèles animaux sont particulièrement riches en calories, en acides gras saturés et pauvres en protéines ainsi qu'en cholines, éléments indispensables à la synthèse des lipoprotéines VLDL dont l'absence exacerbe la lipotoxicité hépatique [34, 141, 142]. Dans le cadre du régime cétogène appliqué chez l'être humain, il est recommandé de privilégier les apports en acides gras insaturés et d'avoir des apports normaux en protéines ainsi qu'en choline.

Pour cette pathologie, le régime cétogène suivi chez l'humain a démontré des effets bénéfiques intéressants : la bêta-oxydation des acides gras est stimulée ce qui évite ainsi leur accumulation au niveau hépatique [147]. Autre bénéfice du régime cétogène dans ce contexte : alors que la DNL produit le palmitate, acide gras contribuant à la stéatose hépatique, le régime cétogène provoque une diminution de la DNL. On a remarqué que la concentration en palmitate sérique est diminuée de 62 % avec un régime riche en acide gras polyinsaturés et de 26 % avec un régime riche en acides gras saturés [36]. La limitation stricte des glucides alimentaires restreint les apports en fructose qui semblent particulièrement corrélés à l'augmentation de l'activité de la DNL et donc à la maladie du foie gras [148]. De plus, une baisse de la sécrétion des VLDL hépatiques à jeun est observé, reflétant une diminution de la quantité de triglycérides hépatiques. D'autre part, le régime cétogène promeut une flore intestinale qui sécrète plus d'acide folique qui améliore la bêta-oxydation et participe à réduire le stress oxydatif et donc l'inflammation [48]. Enfin, les corps cétoniques produits lors du régime cétogène inhibent le processus inflammatoire ainsi que la fibrose par le biais de la stimulation de GP109A et de l'inhibition de NLRP3. De plus, l'inhibition de HDAC1 par le β OHB diminue le stress oxydatif [145].

Watanabe *et al.* [145] ont analysé les données de quatre études observationnelles et de deux randomisées. Ces études ont toutes montré les effets positifs du régime cétogène sur les

stéatoses hépatiques non alcooliques. Ces bénéfices sont notés à la fois à court et moyen terme (6 mois) indépendamment du nombre de calories ou de la quantité de graisses ingérées. Dans ces différentes études, il est rapporté une diminution de la teneur en triglycérides hépatiques, une amélioration de la stéatose, du grade nécro-inflammatoire et de la fibrose. L'une d'entre elle rapporte une diminution de taille de 19,8 % du lobe hépatique qui survient après quatre semaines d'un régime cétogène hypocalorique (1250kcal/j) suivi par des patients ayant un IMC de 45,2 kg/m².

Il est à noter que des études menées chez des enfants ayant suivi un régime cétogène pour traiter leur l'épilepsie, ont mis en évidence des cas de toxicité hépatique. Toutefois, cette toxicité s'expliquerait dans certains cas plutôt par la prise de valproate de sodium [145].

c) Dyslipidémie

Les dyslipidémies sont des déséquilibres du métabolisme lipidique. Elles sont catégorisées en hypercholestérolémies, en hypertriglycéridémies, en hyperlipidémies mixtes associant élévation du cholestérol et des triglycérides. Les dyslipidémies contribuent au risque de troubles cardiovasculaires. S'il peut sembler contre-intuitif d'améliorer les troubles lipidiques avec un régime riche en lipides, le régime cétogène semble pourtant adapté à certains cas. Ainsi, le régime cétogène diminue la concentration des triglycérides sanguins et augmente le taux de HDL-cholestérol. Une baisse du ratio triglycérides/HDL-cholestérol est bénéfique car ces deux paramètres sont importants dans la prévention des pathologies cardiovasculaires.

Cependant, le régime cétogène n'est pas à recommander en cas d'excès en LDL-cholestérol en raison de grande variation dans la réponse individuelle : dans la plupart des études il n'y a pas de réduction significative de cette lipoprotéine athérogène et parfois même une légère augmentation peut être observée. Cette augmentation peut être transitoire et certaines études mettent en avant une augmentation de taille des LDL qui seraient alors moins athérogènes.

Une étude portant sur 148 participants menée pendant 12 mois a comparé le suivi d'un régime cétogène avec un régime pauvre en lipides. A la fin de cette étude la perte de poids était de 5,3 kg dans le premier groupe avec un cholestérol total augmenté de 0,05 mmol.L⁻¹, un LDL-cholestérol diminué de 0,08 mmol.L⁻¹, un HDL-cholestérol augmenté de 0,24 mmol.L⁻¹ et une

concentration en triglycérides diminuée de 0,23 mmol.L⁻¹. Les pertes de poids, de masse grasseuse, la diminution des triglycérides et l'augmentation du HDL-cholestérol étaient plus fortes dans le groupe suivant un régime cétogène. Il a été réalisé un score prédictif évaluant les risques cardiaques sur 10 ans, appelé score de Framingham, qui a estimé une diminution du risque cardiovasculaire uniquement dans le groupe suivant le régime cétogène mais pas dans celui suivant un régime pauvre en lipides [149].

Une méta-analyse comparant les régimes pauvres en glucides avec les régimes pauvres en lipides s'est appuyée sur 23 études dont les durées étaient supérieures à 6 mois et ont recruté 2788 participants. Il a été relevé en moyenne une réduction du poids de 6,1 kg chez les patients ayant suivi le régime pauvre en glucides contre 5 kg chez les autres participants, une réduction du cholestérol total de 0,12 mmol.L⁻¹ versus 0,26 mmol.L⁻¹, une baisse du LDL-cholestérol de 0,05 mmol.L⁻¹ contre 0,15 mmol.L⁻¹, une augmentation du HDL-cholestérol de 0,12 mmol.L⁻¹ contre 0,04 mmol.L⁻¹ et une baisse de 0,34 mmol.L⁻¹ contre 0,19 mmol.L⁻¹ pour les triglycérides. Si les deux régimes ont amélioré le profil lipidique des patients, le régime pauvre en glucides a eu une action plus forte sur la perte de poids, la concentration en triglycérides et en HDL-cholestérol tandis que le régime pauvre en lipides a eu plus d'impact sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol [150].

d) Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique désigne une combinaison de plusieurs troubles métaboliques chez un patient. Il est considéré qu'un individu est touché par ce syndrome s'il présente au moins trois des anomalies métaboliques suivantes : hypertriglycémie, hypertension artérielle, obésité abdominale, hyperglycémie et faible taux d'HDL-cholestérol. Ces atteintes surviennent souvent de façon concomitante en raison de leur lien de causalité environnementale : mauvaise alimentation et inactivité physique. Ainsi, ce syndrome est en constante progression avec la propagation du mode de vie dit « occidental ».

Le traitement de ce syndrome consiste en une prise en charge hygiéno-diététique associée à un médicament adapté à chaque trouble. L'influence du régime cétogène précédemment décrite sur le poids corporel, la résistance à l'insuline et les paramètres lipidiques en fait une

alternative pour traiter ce syndrome. Ainsi, une étude réalisée sur 12 semaines qui consistait à comparer des régimes hypocaloriques, l'un restreint en glucides et l'autre en lipides chez 40 participants, a montré une amélioration des marqueurs du syndrome métabolique particulièrement avec le régime restreint en glucides. En effet, il a été relevé une baisse des concentrations en glucose (-12 %), en triglycérides (-51 %) et une augmentation en HDL-cholestérol (13 %). Ainsi le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol a diminué de 14 % [151]. Il a également été constaté une baisse en insuline (-50 %), de la résistance à l'insuline (-55 %), une perte de poids (-10 %) et de l'adiposité (-14 %). Une autre étude menée sur 10 semaines et comparant le régime cétogène contre une diète standard associée à des exercices physiques et suivant une diète standard sans exercices (groupe contrôle) a montré une plus grande amélioration des paramètres tels que poids, pourcentage des graisses corporelles, taux en triglycérides et l'HbA1c pour le groupe ayant suivi le régime cétogène [152].

Cependant, il est à noter que certaines améliorations dans le syndrome métabolique sont indépendantes de la perte de poids. En effet, une étude a été menée afin de déterminer si un trouble de l'homéostasie glycémique plutôt que le surpoids était la cause du syndrome métabolique. Ainsi, trois régimes dont la proportion en glucides variait entre un régime pauvre (6 %), intermédiaire (32 %) et riche (57 %) en glucides ont été comparés chez des participants obèses et ce avec l'objectif du maintien de leur poids. Il a ainsi été montré une amélioration des paramètres biologiques plus importante pour le groupe ayant suivi le régime pauvre en glucides. Une diminution de la résistance à l'insuline, des triglycérides et une augmentation de la taille des LDL-cholestérol et du HDL-cholestérol ont été observées [153].

e) Déficit en transporteur du glucose de type 1

Le transporteur de glucose de type 1 est situé au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Son altération entraîne la survenue de crises d'épilepsie, un retard du développement et un trouble complexe du mouvement, c'est le syndrome de déficience du transporteur de glucose de type 1 (GLUT1DS). Le régime cétogène constitue le traitement de référence pour cette pathologie car la production de corps cétoniques va pallier au déficit en glucose d'autant que ces derniers peuvent passer la barrière hémato-encéphalique [154]. Si le

régime cétogène permet de contrôler efficacement les crises d'épilepsie, l'impact reste limité sur les autres symptômes. Il permet une diminution des crises d'épilepsie de plus de 90 % chez 80 % des patients et 64 % des patients ne nécessiteraient plus de traitement antiépileptique. Il est préconisé de commencer le régime le plus tôt possible et de le continuer au moins jusqu'à l'adolescence, voire l'âge adulte [155]. Plus la prise en charge a lieu tôt, meilleurs sont les résultats sur le plan cognitif [156]. Dans cette pathologie, le niveau de cétonogenèse est primordial. Ainsi il n'est pas recommandé de suivre un régime reposant sur des aliments à faible index glycémique (LGIT) car celui-ci n'induit pas assez la production de corps cétoniques. Il est plutôt conseillé de suivre un régime cétogène standard, très cétogénique chez les enfants puis de passer à un régime de type Atkins ou TCM chez les adultes car plus faciles à poursuivre [155].

f) Déficit en pyruvate déshydrogénase

C'est une maladie génétique rare qui peut affecter le développement fœtal. Elle est en général due à une transmission liée à l'X. Des troubles métaboliques tel que l'acidose lactique, l'hyperammoniémie et des troubles neurologiques comme des retards du développement, de la croissance et une hypotonie peuvent survenir. Le pronostic est généralement mauvais en terme de développement et d'espérance de vie [157]. Dans le cas du déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH) le pyruvate n'est pas décarboxylé en acétyl-CoA ce qui induit une production accrue de lactate et une baisse de la production d'ATP par diminution de l'activité du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire. Le régime cétogène en stimulant la production de corps cétoniques contourne la voie métabolique nécessitant la PDH et approvisionne ainsi le cycle de Krebs en acétyl-CoA.

Une étude a été menée sur 19 patients de 2,5 ans d'âge moyen à l'initiation du régime cétogène sur une durée moyenne de 2,9 années. L'efficacité du traitement a semblé avoir été liée à deux variables importantes : le phénotype du déficit en PDH d'une part et l'atteinte ainsi que le maintien de la cétose d'autre part. Les patients les plus répondeurs sont ceux dont la maladie est apparue dans l'enfance, ils ont vu une amélioration sur le plan clinique, tel que l'épilepsie, l'ataxie, les troubles du sommeil, et sur le fonctionnement moteur et neurocognitif. Les résultats de ceux dont la pathologie a débuté au stade prénatal sont plus limités à cause des lésions déjà présentes.

Cependant, ces patients ont tout de même vu une amélioration dans le domaine de l'épilepsie, du sommeil et du fonctionnement social. L'initiation du régime a significativement diminué la concentration de lactate chez les participants. Les deux participants ayant eu la moins bonne observance ont semblé moins bénéficier du régime. Des effets secondaires légers ont été observés sauf pour un enfant qui a dû arrêter l'étude à cause d'une pancréatite [158].

g) Glycogénose de type V et de type VII

La glycogénose de type V et celle de type VII sont des pathologies d'origine génétique. Ce sont des formes sévères de maladies du stockage du glycogène au niveau musculaire. Dans le cas de la glycogénose de type V, elle est liée à un déficit en phosphorylase musculaire. Dans ce trouble, la glycolyse est affectée [159]. La glycogénose de type VII est liée à un déficit en phosphofructokinase musculaire. Dans ce trouble, la glycolyse est bloquée. Ces pathologies sont marquées par une fatigue à l'effort et une intolérance à l'exercice musculaire. A ce sujet, l'exercice peut causer des rhabdomyolyses avec myoglobinurie qui peuvent entraîner des insuffisances rénales aiguës. Les symptômes de la glycogénose de type VII sont plus importants que celle de type V. Avant un effort, la prise de glucose est recommandée dans le type V alors que la consommation de glucides provoque une baisse de la performance musculaire dans le type VII en inhibant le métabolisme lipidique et cétogénique [156, 157]. Le régime céto-gène peut permettre de diminuer les symptômes en améliorant le métabolisme énergétique de ces patients.

Une étude pilote de trois semaines a évalué, auprès de 10 patients touchés par la glycogénose de type V, trois versions du régime céto-gène avec une répartition différente des macronutriments : régime (1) 65 %, 15 %, 20 % ; régime (2) 75 %, 15 %, 10 % ; régime (3) 80 %, 15 %, 5 % pour les proportions respectives de lipides, protéines et glucides. Ces trois régimes ont amélioré les paramètres physiologiques (fatigue perçue, baisse de la fréquence cardiaque). Seuls les patients suivant les régimes (2) et (3) ont rapporté une baisse subjective de leurs symptômes. Le régime (3) a induit la plus forte cétose avec $1,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ contre $0,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ pour le régime (2) et $0,3 \text{ mmol.L}^{-1}$ pour le régime (1). Les taux de lactate et l'ammoniémie étaient bas dans les trois régimes. Le régime (2) a eu un meilleur score d'acceptabilité que le régime (3) et semble le plus adapté pour cette prise en charge. Il semble cependant que la capacité physique soit limitée par

un plafonnement de l'oxydation des acides gras. Ainsi les effets de la cétose et de l'oxydation des acides gras sur la tolérance à l'effort sont moindres que la prise orale de glucose par IV. Cependant cette prise en charge peut être pertinente vis-à-vis des efforts du quotidien [162].

Une autre étude a été menée sur un patient touché par la glycogénose de type VII durant 5 années. Au cours de la prise en charge, les symptômes musculaires du patient ont été diminués et la tolérance à l'effort a augmentée. Lors d'efforts, ses capacités cardioventilatoires ont été améliorées, le taux de lactate était diminué et l'ammoniémie est devenue normale. Cependant au cours de l'étude, le taux de LDL-C a été augmenté et a nécessité une prise en charge médicamenteuse pour la diminuer [163].

5.2.2. Troubles endocriniens

a) Syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (PCOS) est une pathologie endocrinienne dont la prévalence est estimée entre 6 et 10 %. Les symptômes sont l'hyperandrogénisme, l'obésité, la résistance à l'insuline, les troubles de l'ovulation et la faible fertilité. Ce syndrome est plus fréquent chez les femmes obèses [164]. Soixante-cinq à 70 % des femmes touchées par le PCOS présentent une résistance à l'insuline causée notamment par l'inflammation chronique (augmentation de TNF- α et IL-6) fréquente dans le PCOS. L'hyperinsulinémie compensatoire, secondaire à la résistance à l'insuline, stimule la prolifération des cellules thécales ce qui augmente la sécrétion d'androgènes. L'insuline augmente la concentration de testostérone libre en inhibant la production de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG). Enfin, le tissu adipocytaire est aussi une source d'androgènes et sa prolifération participe à l'hyperandrogénisme qui participe à l'accumulation de lipides au niveau abdominal [165].

Le principal traitement de cette pathologie est hormonal en ayant recours aux oestroprogestatifs. En seconde ligne, la metformine a montré une efficacité intéressante. Cependant, l'action du régime cétogène sur la résistance à l'insuline et le métabolisme inflammatoire semble adaptée à la prise en charge de cette pathologie. Ainsi dans une étude pilote d'une durée de 24 semaines portant sur 11 participantes ayant un IMC supérieur à 27

kg/m², le suivi du régime cétogène dans le cadre du PCOS a été évalué. Seules 5 participantes ont terminé l'étude, chez qui il a été constaté une baisse de 12 % du poids corporel, de 54 % de l'insuline à jeun, de 22 % de la testostérone libre et de 36 % du ratio LH/FSH (hormone lutéinisante/hormone folliculostimulante). Les données biologiques du PCOS ont été améliorées et deux participantes sont tombées enceintes durant l'étude bien que des problèmes de fertilité soient associés à cette pathologie [166].

Dans une autre étude regroupant 14 participantes suivies pendant 12 semaines avec un régime cétogène, il a été relevé, en moyenne, une perte de poids de 9,43 kg dont 8,29 kg de masse grasse, une baisse significative de la glycémie et de l'insulinémie ainsi qu'une augmentation de HOMA-IR. L'hormone lutéinisante totale, la testostérone, le sulfate de déhydroépiandrostérone et le rapport LH/FSH ont diminué. A l'opposé, l'estradiol, la progestérone et la SHBG ont augmenté. Les anomalies hormonales du PCOS ont donc été corrigées mais l'étude a été trop courte pour confirmer des améliorations sur le plan symptomatique telles que l'hirsutisme [165]. Il est à noter que ces études ont été réalisées avec des durées relativement courtes, avec des échantillons de petite taille et ne comportaient pas de groupe contrôle.

5.2.3. Risques de pathologies cardiovasculaires

Certaines maladies métaboliques sont des facteurs de risques des maladies cardiovasculaires telles que le diabète de type II, l'obésité, le syndrome métabolique... Cela est notamment lié aux dyslipidémies et/ou aux hyperinsulinémies observées dans ces troubles métaboliques mais aussi aux inflammations chroniques de bas niveau qui sont caractérisées par une augmentation continue des facteurs inflammatoires circulants [167]. Le régime cétogène améliore certains marqueurs de risques cardiovasculaires comme le surpoids, la triglycéridémie, le HDL cholestérol et certains facteurs inflammatoires mais augmente parfois le LDL-cholestérol. Il est complexe d'évaluer le bilan global au niveau cardiovasculaire. L'étude "Dietary Intervention in Type-2 Diabetics and Pre-Diabetics Emphasizing Personalized Carbohydrate Intake" de Hallberg *et al.* a porté sur une cohorte de 262 personnes d'âge moyen de 54 ± 8 ans avec un IMC de 40,4 ± 8,8 kg/m² suivant un régime cétogène. Au bout de la première année, une évaluation de

l'évolution du risque cardiovasculaire a été établie en comparaison d'une cohorte de 87 patients d'âge moyen 52 ± 10 ans avec un IMC de $36,7 \pm 7,2$ kg.m⁻² qui a suivi les conseils de l'ADA pour la nutrition, le mode de vie et la gestion du diabète. A ce moment de l'étude 83 % des participants étaient toujours présents dans le groupe interventionnel. Après 1 an, une amélioration de certains paramètres lipidiques a été observée : hausse du nombre total de particules de LDL, diminution du nombre de LDL de petite taille, hausse de la taille des particules de LDL, hausse du HDL-C, baisse des triglycérides, diminution du nombre de particules de VLDL de grande taille et augmentation de l'ApoA1. Le ratio ApoB/ApoA1 a diminué de 38,9 % tout comme le ratio triglycérides/HDL a diminué de 29,1 %. Toutefois, le LDL-C a augmenté de 9,9 %. La pression artérielle a également diminué tout comme la protéine C réactive haute sensibilité et le nombre de globules blancs. L'épaisseur de l'*intima-media* carotidienne n'a pas été modifiée mais l'étude est relativement courte pour évaluer ce paramètre. Pour finir, le score de risque de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (ASCVD risk score établi par l'american college of cardiology), a sur 10 ans diminué de 11,9 %. De plus, 11,4 % des patients ont cessé la prise de médicaments antihypertensifs. En parallèle, la cohorte contrôle n'a pas montré de changement significatif [168].

Pour autant, dans une étude d'un an menée chez 52 enfants épileptiques, le régime cétogène a provoqué une hausse des marqueurs lipidiques tels que le LDL-C, le cholestérol total, les triglycérides de manière importante et n'a pas induit d'augmentation du HDL-C. Cependant ces hausses n'ont pas affecté de manière significative l'épaisseur de l'intima-média de la carotide, la déformation aortique et carotidienne [169]. Cependant, une étude de cas-témoin menée sur 43 enfants et jeunes adultes épileptiques contraste avec ces résultats. En effet, dans cette étude, les marqueurs lipidiques étaient également affectés négativement par le régime cétogène mais les patients ayant suivi un régime cétogène avaient également des paramètres de rigidité artérielle augmentés en comparaison du groupe contrôle. En outre, s'il n'a été montré par échodoppler de plaques d'athérome, d'épaisseur et d'échogénicité anormale de l'artère carotide commune, il a toute de même été observé une augmentation de l'épaisseur relative du ventricule gauche et la fonction diastolique était moins bonne. L'âge moyen des participants était de 11 ans, 23 des patients ont suivi un régime cétogène durant 6 mois minimum et de 2 ans en moyenne [170].

Toutefois, ces résultats pourraient s'expliquer par la durée trop courte de l'alimentation cétogène. Le suivi des risques cardiovasculaires de 10 enfants touchés par GLUT1DS suivant un régime cétogène durant plus de 10 ans a établi chez ceux-ci que les dyslipidémies ont été transitoires et que l'épaisseur de l'intima-media carotidienne, l'IMC et la pression artérielle systolique et diastolique ont été inchangées après 10 ans de suivi du régime cétogène [167]. De même, une étude d'une durée de 24 mois a observé à 12 mois une diminution de la distensibilité carotidienne et une augmentation du LDL-C, de l'ApoB, des ratios TG/Cholestérol total et LDL-C/HDL-C. Cependant, à 24 mois, ces altérations se sont révélées réversibles et n'étaient plus significatives. Néanmoins, les données à 12 mois portent sur 26 enfants, alors que celles à 24 mois portent sur 13 enfants. Il n'est pas reporté dans l'étude les résultats à 12 mois spécifiquement des 13 enfants ayant complété l'étude. Sans cette distinction, on ne peut pas savoir si ceux-ci avaient déjà un profil lipidique normal à 12 mois et ceux sorti de l'étude un moins bon [171].

En ce qui concerne les effets du régime cétogène dans la fonction cardiaque, s'ils semblent être positifs dans certains modèles animaux, chez l'humain, seule l'absence d'effets négatifs a été observée. En effet, dans une étude sur un modèle de rats âgés, alors qu'une diminution de l'activité de la succinyl déshydrogénase ainsi que des mitochondries métaboliquement actives est observée avec l'âge, celle-ci est partiellement restaurée par une supplémentation de 8 semaines d'un régime cétogène à triglycérides à chaînes moyennes. Cela compense les altérations dues à la sénescence qui mènent à l'atrophie et à l'insuffisance myocardique par apoptose. Dans une étude d'une durée de 6 mois et une autre de 12 mois chez des enfants épileptiques, il n'a pas été montré d'impact négatif sur la fonction ventriculaire ni sur l'électrocardiogramme [167].

Enfin, l'action sur l'hypertension du régime cétogène a été également évaluée. Une étude observationnelle d'une durée de douze mois portant sur 377 patients a évalué plusieurs paramètres cardio-métaboliques au cours d'une prise en charge initiale basée sur un régime cétogène centré sur les protéines. Cette prise en charge s'est effectuée en plusieurs étapes réintroduisant progressivement les glucides à faible index glucidiques en fonction du poids perdu au cours des étapes précédentes. Ainsi, après 12 semaines, la perte de poids moyenne observée fut de 5 kg, des baisses ont également été observées dans la masse grasse, l'HbA1c, le LDL-C et les triglycérides (TG) alors qu'une augmentation de HDL-C est constatée. Trois mois après le début de l'étude, la pression sanguine systolique était diminuée de -10,5 mmHg et la pression sanguine diastolique de -2,2 mmHg. L'ensemble des résultats était stable à 1 an [172]. Une méta-analyse

de 2013 de Bueno *et al.* [143] regroupant des études de durées supérieures à 12 mois comparant des régimes pauvres en glucides et des régimes pauvres en lipides a montré une amélioration plus importante de la pression sanguine systolique (-1,47 mmHg en moyenne pondérée) et diastolique (-1,43 mmHg en moyenne pondérée) avec les régimes pauvres en glucides. Cependant une étude chez le rat spontanément hypertendu (SHRs) au régime cétogène durant 4 semaines a provoqué une aggravation de l'hypertension. L'effet natriurétique causé par le régime cétogène pourrait être impliqué dans ces résultats [32].

5.2.4. Pathologies neurologiques :

a) Epilepsies :

L'épilepsie désigne une famille de maladies chroniques caractérisées par des crises répétitives, non provoquées et induites par une activité électrique anormale, spontanée et excessive des cellules dans le système nerveux central. Les manifestations cliniques de l'épilepsie sont fonction de la localisation et du rôle des cellules cérébrales touchées. Les crises d'épilepsie sont dites soit généralisées soit partielles et les principaux types d'épilepsies sont les crises tonico-cloniques généralisées dites convulsions, les crises myocloniques, les absences épileptiques, les crises partielles simples, les crises partielles complexes. Cette pathologie neurologique a un taux d'incidence relativement important, elle concerne entre 0,5 et 1 % de la population mondiale, elle a un poids économique non négligeable mais surtout elle provoque une surmortalité liée à des causes accidentelles. Les principaux traitements sont les médications antiépileptiques. Cependant, il a été constaté que 30 % des patients n'étaient pas répondeurs aux traitements : c'est l'épilepsie pharmacorésistante. Celle-ci est définie par : "l'échec d'essais adéquats de deux schémas de médication antiépileptiques (en monothérapie ou en association) usités et tolérés et convenablement choisis pour obtenir une absence durable de crises" [173].

Le régime cétogène a fait preuve d'efficacité chez certains patients résistants aux traitements médicamenteux. Les patients sont dits « répondeurs » au régime cétogène si une baisse supérieure ou égale à 50 % de la fréquence des crises est observée. Certains profils pathologiques et génétiques sont identifiés pour être répondeurs ou à l'inverse non répondeurs.

Ainsi, le régime cétogène est efficace chez les patients porteurs de GLUT1DS, de déficience du complexe pyruvate déshydrogénase, de certaines mutations spécifiques des encéphalopathies épileptiques et développementales telles que SCN1A, KCNQ2, STXBP1 ou SCN2A alors que les porteurs de la mutation CDKL5 ne sont pas répondeurs. De même, chez les patients porteurs des mutations de l'allèle rs12204701 ou de la mutation du gène CDYL, le régime cétogène semble moins efficace. Chez les autres profils, il n'y a actuellement pas de façon d'anticiper la réponse au régime [109].

Le mode d'action du régime cétogène sur l'épilepsie n'est pas totalement élucidé. Les effets anticonvulsifs semblent reposer principalement sur l'action combinée des corps cétoniques, des acides gras polyinsaturés et de la restriction glucidique. Ainsi, le régime cétogène augmente les neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA, agmatine, neuropeptide Y), active les canaux potassiques (K_{ATP} et K_{2P}) et augmente la production énergétique du système nerveux, ce qui réduit l'hyperpolarisation neuronale et augmente le seuil épileptogène. De plus, les acides gras polyinsaturés activent PPAR γ , un facteur de transcription qui régule des gènes impliqués dans les effets anti-inflammatoires et antioxydants, induisant une plus forte stabilité des fonctions synaptiques, une réduction de l'excitabilité neuronale et une augmentation des réserves énergétiques. Il semble également que le régime cétogène ait un effet positif sur le microbiote intestinal dans le cadre de l'épilepsie en favorisant certaines populations bactériennes qui augmentent le ratio GABA/glutamate. Enfin, la répétition des crises entraîne des dégâts cellulaires ainsi que la mort neuronale. Certains mécanismes du régime cétogène protègent les cellules de l'apoptose, de la mort cellulaire et des espèces réactives de l'oxygène [109].

Le déficit énergétique au niveau encéphalique peut également être à l'origine de crises d'épilepsie : dans un modèle murin déficitaire en transporteur mitochondrial du pyruvate, les souris étaient normales au repos mais en cas d'inhibition faible de l'activité synaptique médiée par GABA, elles ont développé de graves crises et sont mortes alors que le comportement des souris témoins était inchangé. Le déficit en transporteur mitochondrial du pyruvate induit un manque d'ATP qui est principalement fourni par l'oxydation du pyruvate dans les mitochondries. Les neurones excitateurs étaient alors devenus hyperexcitables. Cet effet semble avoir été causé par l'augmentation de calcium dans le cytosol en cas de dépolarisation. A cause du déficit en ATP, le calcium n'est plus recapté par les mitochondries. Alors que l'activité canaux de la famille des KCNQ requiert la calmoduline, l'excès de calcium cytosolique a pour conséquence de diminuer la

quantité de calmoduline libre provoquant une réduction de l'activité du canal potassique de type M (transporteur de la famille des KNCQ). L'apport de corps cétoniques a permis la recapture du calcium au niveau mitochondrial, cela a donc restauré l'activité du canal potassique et a ainsi atténué les crises chez les animaux [174].

Des résultats positifs ont été rapportés par plusieurs études sur le régime cétogène dans les épilepsies résistantes aux traitements médicamenteux. Un essai randomisé contrôlé de 2008 a impliqué 145 patients âgés de 2 à 16 ans sujets à des épilepsies résistantes aux traitements médicamenteux. Ils ont été répartis en deux groupes de façon randomisée : le premier commençait le régime cétogène immédiatement, le second après 3 mois tout en poursuivant la prise d'antiépileptiques par voie orale dans ce groupe contrôle. Sur les 73 enfants assignés au groupe régime cétogène, 54 ont complété l'étude. Après 3 mois, une baisse de 75 % de la fréquence des crises a été observée dans le groupe régime cétogène comparé à l'autre groupe. De plus, 38 % des patients du groupe interventionnel ayant pris part à l'étude ont eu une réduction supérieure à 50 % de la fréquence des crises et 7 % une réduction supérieure à 90 % [175].

Une étude sur 40 patients âgés de 12 à 36 mois avec des épilepsies résistantes aux traitements les a répartis de façon randomisée en trois groupes : un groupe suivant le régime cétogène classique formulé sous forme liquide, un groupe suivant le régime Atkins modifié et un groupe poursuivant les traitements médicamenteux. Après 6 mois de suivi, tous les patients dans le groupe régime cétogène classique ont enregistré une diminution supérieure à 50 % de la fréquence des crises contre 67 % des patients dans l'autre groupe interventionnel. La fréquence des crises a diminué respectivement de 71 % contre 28 % [176].

Un essai randomisé contrôlé de 3 mois a inclus 102 patients âgés de 2 à 14 ans ayant des crises malgré l'essai de 3 antiépileptiques. Partagés en deux groupes : suivi d'un régime Atkins modifié ou poursuite des traitements habituels, 30 % des patients du premier groupe ont vu une diminution supérieure à 90 % de la fréquence des crises contre 7,7 % dans le groupe contrôle et respectivement 52 % contre 11,5 %, une baisse de la fréquence des crises supérieure à 50 % [109].

Dans un article pour la revue Cochrane Library sur le régime cétogène appliqué dans le cas d'épilepsies pharmaco-résistantes, Martin-McGill *et al.* [177] ont identifié 13 études contrôlées randomisées ou quasi-randomisées qui incluait au total 932 participants : 711 enfants et 221

adultes. Chez les enfants, le risque relatif (RR) calculé d'absence de crise était de 3,16 et la réduction des crises était de 5,80 avec la prise d'un régime cétogène en comparaison de la prise en charge habituelle. Avec le régime cétogène classique 4/1 (ratio lipides/(glucides + protéines)), 85 % des enfants ont eu une réduction des crises et jusqu'à 55 % ont eu une absence de crises. Ainsi, cela suggère que chez les enfants atteints d'épilepsies résistantes aux traitements, les régimes cétogènes pourraient être efficaces. Quant aux adultes, l'efficacité du régime cétogène demeure incertaine. Chez eux, il n'a pas été relevé de cas d'absence de crises et pour ce qui est du critère de la réduction des crises, le RR est de 5,03 et concerne seulement le régime Atkins modifié en comparaison de la prise en charge usuelle. Cependant il est à noter que les résultats de l'ensemble des études prises en compte étaient considérés d'un niveau de confiance faible à très faible selon les critères de la revue, notamment à cause de la petite taille des échantillons.

Il a également été rapporté une efficacité du régime cétogène dans certains troubles épileptiques particuliers en traitement précoce. Des études ont été effectuées dans le syndrome de Dravet, le syndrome de Doose, les spasmes infantiles, les épilepsies myocloniques des encéphalopathies non progressives et dans le syndrome épileptique par infection fébrile [109].

b) Traitement des algies vasculaires de la face

Les algies vasculaires de la face sont un syndrome qui entraîne une douleur de forte intensité de façon répétée au niveau du visage. Une étude a été réalisée en 2018 dans le cadre du suivi des algies vasculaires de la face résistantes aux traitements. Dans un groupe de 18 patients, le régime cétogène de type Atkins modifié a été évalué sur une durée de 12 semaines, la résistance aux traitements a été définie par une absence de réponse à au moins trois traitements prophylactiques. Sur les 18 patients, 15 ont été considérés comme répondeurs au régime cétogène. Parmi eux, 11 patients avaient une absence totale de migraines et 4 ont ressenti une diminution d'au moins 50 % des crises migraineuses au cours de la durée de cette étude. Cependant, cette étude ne comportait pas de groupe témoin. Les hypothèses émises pour comprendre l'efficacité du régime cétogène sont la stimulation du système dopaminergique et l'augmentation de l'activité GABAergique, ces deux systèmes physiologiques étant altérés dans l'algie vasculaire de la face [178].

c) Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la deuxième pathologie neurodégénérative la plus fréquente. Elle est caractérisée par un ensemble de symptômes moteurs et non-moteurs. Le traitement de cette pathologie consiste en la prise de levodopa (L-Dopa) et des agonistes de la dopamine. Cependant les effets peuvent être fluctuants et s'estompent avec le temps. De plus, les effets secondaires peuvent être importants. Le régime cétogène a été évalué dans ce contexte en raison des effets attribués au régime sur le plan cognitif. Une anomalie de l'activité complexe I de la chaîne respiratoire au niveau du *locus niger* a été établie, les corps cétoniques pourraient parer à ce trouble via un mécanisme dépendant du complexe II et augmenter la phosphorylation oxydative dans le cerveau [16]. De plus, la maladie de Parkinson est fréquemment associée à l'insulino-résistance et à l'augmentation des cytokines inflammatoires dans le cerveau. Ces dernières ont été diminuées dans un modèle murin de la maladie de Parkinson [16].

Plusieurs études pilotes ont été menées chez l'humain. Une étude chez 44 patients atteints par la maladie de Parkinson a évalué sur 8 semaines la prise du régime cétogène en comparaison d'un régime pauvre en graisses. Il faut prendre en compte que les participants ont poursuivi leurs traitements habituels au cours de l'étude ce qui peut avoir une influence sur les résultats. L'évaluation du traitement se basait sur le score MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) qui est divisé en 4 parties. La partie I est appelée « expérience non motrice de la vie quotidienne », la partie II est nommée « aspects moteurs des expériences de la vie quotidienne », la partie III « examen moteur » et la partie IV « complications motrices ». Les participants intégrés au groupe régime cétogène ont maintenu une cétogénèse physiologique durant l'étude. Il a été rapporté une baisse du score MDS-UPDRS dans chaque partie pour les deux types de régimes. Le régime cétogène a obtenu une plus grande amélioration dans la partie I du test, principalement sur les critères de problèmes urinaires, de douleurs, de sensation de fatigue, de somnolence diurne et de troubles cognitifs. Il n'y a pas eu de différences importantes entre les deux groupes sur les autres parties du score. Certains patients du groupe régime cétogène ont toutefois noté une exacerbation intermittente du tremblement et/ou de la rigidité. Pour les auteurs de l'étude, les effets du régime cétogène sur les symptômes non moteurs pourraient être un complément intéressant au traitement à base de L-Dopa qui a des effets limités sur ce type de symptômes [179].

Une étude sur 16 adultes d'une durée de 12 semaines touchés par la maladie de Parkinson a évalué les symptômes de la maladie ainsi que les symptômes de dépression et d'anxiété couramment associés. Les traitements habituels ont été poursuivis au cours de l'étude. Les symptômes de la maladie de Parkinson ont été évalués avec l'échelle UPDRS, ceux de la dépression avec l'échelle CESD-R-20 (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised) et ceux de l'anxiété avec l'échelle PAS (Parkinson's anxiety scale). L'échelle PAS, ainsi que la partie I de l'échelle UPDRS, étaient significativement améliorées mais il n'a pas été trouvé de différences significatives dans les autres parties du score UPDRS. De même, pas de différences significatives n'ont été observées dans l'échelle CESD-R-20. Les symptômes non moteurs ont été améliorés significativement. Ainsi une diminution de la douleur, de la fatigue, de la somnolence diurne et une amélioration de la mémoire fonctionnelle ont été rapportées [180].

Une étude a porté sur les effets de la diète cétogène sur le trouble cognitif léger dans la maladie de Parkinson. Elle a duré 8 semaines et 14 participants ont été recrutés et répartis en deux groupes : un groupe suivant le régime cétogène et l'autre un régime pauvre en lipides. Il a été montré une amélioration plus importante dans le groupe cétogène dans la mémoire, le champ lexical et une tendance à la diminution des interférences de la mémoire. En outre, les participants à l'étude ont également perdu du poids et il a été établi une corrélation entre la perte de poids et l'amélioration des performances de la mémoire. Toutefois, le régime cétogène n'a pas eu d'action sur la fonction motrice [181].

d) Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie de dégénérescence neuronale qui est caractérisée par une perte progressive de capacités cognitives telles que des pertes de mémoire, des déficits de la parole, une désorientation et une agressivité. Cette pathologie est la première cause de démence. Malheureusement, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif de cette maladie. L'origine de cette pathologie est de mieux en mieux comprise : elle est liée à une accumulation de la protéine Tau et du peptide β -amyloïde qui sont à l'origine de la formation de dépôts neurofibrillaires intracellulaires et de plaques amyloïdes extracellulaires ce qui provoque une perte neuronale. De plus, un dysfonctionnement du métabolisme glucidique semble être

fortement corrélé à cette pathologie. En effet, il a été montré une diminution des capacités du cerveau à utiliser le glucose ce qui semble être lié à plusieurs facteurs : une résistance à l'insuline et au facteur de croissance de l'insuline IGF-I, une diminution des transporteurs du glucose (GLUT) et un dysfonctionnement mitochondrial au niveau de la chaîne respiratoire. D'autre part, la résistance à l'insuline mène à un excès d'activation de la glycogène synthase kinase 3 β (GSK-3 β), enzyme impliquée dans la mémorisation. Or, cette enzyme dont la sécrétion est augmentée dans la maladie d'Alzheimer est mise en cause dans cette pathologie. En effet, elle oriente vers la synthèse du peptide β -amyloïde à 42 acides aminés qui s'agrège et forme des plaques séniles. De plus, le peptide β -amyloïde à 42 acides aminés désamorce la synthèse d'acétylcholine dans les neurones cholinergiques. Enfin, il participe à la phosphorylation de la protéine Tau qui phosphorylée s'agrège en dépôts neurofibrillaires. Le BDNF, impliqué dans la neurogenèse et la synaptogenèse, peut induire une déphosphorylation de la protéine Tau phosphorylée cependant le peptide β -amyloïde 42 inactive un complexe nécessaire à l'expression de BDNF [104]. Toutefois, le métabolisme des corps cétoniques n'est pas altéré dans la maladie d'Alzheimer et peut être utilisé comme carburant alternatif par le cerveau. Plusieurs études ont été menées chez l'humain sur des populations de petites tailles pour évaluer les capacités du régime cétogène à améliorer les symptômes des patients touchés par la maladie d'Alzheimer.

Une étude sur le régime cétogène a porté sur 26 patients [182]. Elle a duré 12 semaines, 21 participants l'ont terminée mais 1 patient a dû stopper l'étude directement à cause des effets secondaires du régime. La cétose a été mesurée tout au long du régime, elle était en moyenne de 0,95 mmol.L⁻¹ et 18 participants avaient une cétose physiologique constante. Ils ont pu poursuivre leurs traitements habituels. Il a été choisi d'exclure de cette étude le régime cétogène à base de triglycérides à chaînes moyennes à cause des effets gastro-intestinaux ce qui a limité les abandons. Les effets sur la maladie d'Alzheimer ont été évalués via trois tests : l'échelle d'Addenbrookes Cognition Examination-III (ACE-III), l'inventaire Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL) et le questionnaire Quality of Life in Alzheimer Disease (QOL-AD). Pour ACE-III qui évalue la cognition, il y a eu une amélioration de 2,12 points, cependant ce score est insuffisamment significatif pour cette échelle. ADCS-ADL juge le fonctionnement quotidien, une augmentation de 3,13 points a été mesurée alors qu'une augmentation de plus de 2 points est considérée comme significative. QOL-AD évalue la qualité de vie, pour ce test une amélioration de 3 points est jugée significative, ici une augmentation de

3,37 points a été relevée. Ainsi, cette étude a montré une amélioration du fonctionnement quotidien et de la qualité de vie, ces deux critères sont importants pour les personnes vivant avec cette maladie. Il a été noté une dégradation des fonctions chez les participants suivant un régime pauvre en graisses, ce qui pose question sur le fait de proposer ce type de régime.

Une autre étude de 3 mois évaluant le régime cétogène a compté 15 participants touchés par la maladie d'Alzheimer [183]. Dix patients sont allés au bout de l'étude tout en poursuivant leurs traitements habituels. Les effets du régime ont été examinés à l'aide du score Mini Mental State Examination (MMSE) et de l'échelle Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive (ADAS-cog). Pour les patients ayant complété l'étude, il y a eu une amélioration moyenne de 0,9 point pour le MMSE et 4,1 points pour l'ADAS-cog. Après l'étude, une période d'un mois d'alimentation avec un régime classique, donc non cétogène, a été observée par les participants. Au terme de cette période, ces scores sont revenus à leur valeur de base, antérieur à l'étude pour 9 d'entre eux. Si cela semble renforcer le lien entre les effets observés et le régime cétogène, il eut été intéressant qu'un certain nombre de patients poursuivent le régime cétogène afin d'avoir un groupe contrôle et exclure l'hypothèse d'une amélioration temporaire liée à la prise en charge de l'étude.

Enfin, une étude sur deux groupes de 20 patients : le premier groupe ayant suivi un régime cétogène contenant des triglycérides à chaînes moyennes, l'autre un régime placebo isocalorique contenant une émulsion de triglycérides à chaînes longues [183]. L'évolution de la sévérité des symptômes a été mesurée par l'échelle de Weschsler Memory Scale-revised (WMS-R) et par le Weschsler Adult Intelligence Scale-3rd edition (WAIS-III). Il a été montré dans l'analyse post-hoc des améliorations significatives du WMS-R dans la catégorie du codage chiffres-symboles et dans la catégorie de la mémoire logique pour le WAIS-III.

Chez l'humain, aucune étude n'a été effectuée sur l'action du régime cétogène dans l'accumulation de la protéine Tau et du peptide β -amyloïde. Les études sur les animaux sont contradictoires, elles dépendent du modèle animal ainsi que du biais par lequel les corps cétoniques ont été apportés dans l'organisme. Cela tient notamment au fait qu'il n'y a pas de modèle qui reproduise suffisamment fidèlement la maladie d'Alzheimer. Ainsi, une étude a établi une corrélation négative entre la concentration de β OHB et les niveaux de peptides β -amyloïdes alors qu'une autre étude semble établir que le régime cétogène oriente vers la formation de peptide β -amyloïde à 40 acides aminés moins néfaste que le peptide β -amyloïde à 42 acides

aminés car il est plus difficile à dégrader. Mais cette étude a nécessité l'administration du β OHB directement par voie sous-cutanée [16].

e) Maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une pathologie neurodégénérative autosomique dominante qui se traduit par des mouvements involontaires, des troubles cognitifs et des symptômes psychiatriques évoluant vers la perte d'autonomie puis le décès. Elle est causée par une répétition anormale de bases CAG dans le gène codant l'huntingtine. Il n'existe pas de traitement curatif contre cette pathologie. Il a été émis l'hypothèse que l'amélioration du métabolisme énergétique du cerveau pourrait ralentir voire améliorer un peu les symptômes. Pour le régime cétoène, seuls des essais ont été menés chez des modèles de souris atteintes de la maladie de Huntington [16].

Une étude a comparé l'injection de β OHB et une solution saline sur un modèle murin de Huntington ainsi que sur des souris traitées par l'acide 3-nitropropionique. Ces souris présentaient une activité locomotrice significativement réduite comparé au type sauvage. Chez les souris recevant le traitement par β OHB, ces effets étaient retardés et les symptômes réduits [16].

Des souris suivant un régime cétoène ont été comparées à des souris ayant un régime standard. Dans le premier groupe, les symptômes périphériques et la perte de poids étaient moins rapides que dans l'autre groupe mais les effets s'estompaient avec le temps et le régime cétoène n'a pas prévenu l'atrophie cérébrale. De plus, le phénotype synaptique n'a pas été modifié. En effet le régime cétoène n'induisait pas une cétonémie suffisamment importante au niveau cérébral dans l'étude *in vivo* en comparaison des améliorations des interactions synaptiques GABA observées en cas d'injection de β OHB [184].

f) Sclérose en plaques :

L'étiologie de la sclérose en plaques présente des composantes neurologiques et inflammatoires [185]. Certaines études suggèrent qu'un dysfonctionnement mitochondrial

contribue à la progression de cette pathologie. En effet, un tel dysfonctionnement réduit la synthèse d'ATP ce qui peut induire une atrophie axonale. Le régime cétogène, en modifiant le métabolisme énergétique cellulaire, améliore la production d'ATP et contourne les étapes énergétiques dysfonctionnelles mitochondriales, améliorant ainsi la survie axonale. De plus, le régime cétogène induit des mécanismes modulateurs de l'inflammation notamment en inhibant l'inflammasome NLRP3, en réduisant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 β et en induisant des mécanismes anti-oxydants [186]. Enfin, l'obésité est un facteur de risque important dans la sclérose en plaques, or ce régime induit fréquemment une perte de poids ce qui a un effet positif dans ce contexte. En comparaison des traitements médicaux employés contre la sclérose en plaques dont l'efficacité est modérée, le régime cétogène quant à lui présente peu d'effets secondaires.

Il est intéressant de noter que dans un modèle murin d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, il a été montré que la « diète qui mime le jeûne » (fasting mimicking diet) avait un effet de réduction sur la démyélinisation et une action sur les autres symptômes de la sclérose en plaques supérieur au régime cétogène. Ce régime recommande sur une durée de quelques jours de limiter de façon importante les apports caloriques afin de provoquer des réactions physiologiques du jeûne, puis de poursuivre l'alimentation avec un régime de type méditerranéen. Ce cycle peut être répété plusieurs fois par an. Dans cette étude, il a été remarqué une réduction de la gravité clinique chez toutes les souris et une inversion des symptômes chez 20% des souris. Ces améliorations étaient accompagnées par une augmentation des taux de corticostérone et du nombre de lymphocyte Treg ainsi qu'une diminution du nombre de cytokines pro-inflammatoires, de cellules T_H1 et T_H17 et de cellules présentatrices d'antigènes. De plus, il a été rapporté des effets de suppression de l'auto-immunité et de remyélinisation [187]. Le problème de cette étude, est qu'elle repose sur un modèle murin d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, qui ne rend pas compte de la composante neurodégénérative de la sclérose en plaques [185].

A l'heure actuelle peu d'études ont été réalisées chez l'humain. Dans une étude pilote de 2019 [188], il a été évalué la faisabilité de la mise en place du régime cétogène chez les patients atteints de sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente. Il n'y avait pas de groupe contrôle et l'effectif était faible. Sur les 20 patients ayant été inclus dans l'étude, 15 ont montré une cétogenèse effective pendant six mois et 2 ont abandonné. Le régime cétogène a montré des

effets positifs sur le poids, la fatigue, la dépression et une baisse des cytokines adipokines pro-inflammatoires. Il n'y a pas eu d'aggravation de la pathologie par le régime, seulement une augmentation transitoire du LDL-cholestérol et des effets secondaires comme des constipations, des irrégularités menstruelles et des diarrhées.

g) Narcolepsie

La narcolepsie est une maladie où le patient souffre d'un excès de sommeil diurne, d'une impression de fatigue extrême et où il peut tomber en cataplexie involontairement. Il a été émis l'hypothèse qu'une modification du régime alimentaire pouvait diminuer les symptômes et que les glucides, bien que stimulants au moment de leur prise, induisent une diminution de la vigilance par la suite. Une étude a été menée sur le rôle du régime cétogène dans cette pathologie en 2004 avec 9 patients. Il est à noter que ces patients avaient un IMC moyen de 32,8 kg/m² et poursuivaient leur traitement psychostimulant. Cette étude a duré 8 semaines à la fin desquelles le Narcolepsy Symptom Status Questionnaire score a évalué l'évolution des symptômes de la narcolepsie. Une diminution de 18 % des symptômes en moyenne a été observée par rapport au début de l'étude, les patients ont noté une diminution des temps d'assoupissement diurne, ce qui est une amélioration modeste [189].

h) Traumatismes crâniens et traumatismes médullaires

Les traumatismes crâniens et les traumatismes médullaires sont des événements neurotraumatiques aigus qui peuvent provoquer des séquelles importantes. Le premier peut provoquer des troubles cognitifs, le second induit une perte de force, de sensation et de fonction sous le site de la blessure. A la suite du traumatisme initial, le dysfonctionnement métabolique cellulaire, l'inflammation tissulaire, les dégâts oxydatifs et l'apoptose neuronale provoquent une dégénération progressive du cerveau et de la moëlle épinière. Ces mécanismes sont observés pendant plusieurs semaines durant lesquelles une prise en charge peut être mis en place pour limiter ces effets. La prise en charge diététique par le régime cétogène peut moduler les mécanismes inflammatoires, réduire le stress oxydatif et améliorer le métabolisme énergétique

des tissus touchés. Des essais sur les traumatismes crâniens ont été effectués sur des rongeurs. Lorsque le régime cétogène a été initié avant ou après le traumatisme crânien à impact cortical, les jeunes rongeurs mais pas les rongeurs âgés ont eu une récupération améliorée. Une plus forte cétose a été observée chez les jeunes rongeurs et un profil temporel différent de déplétion énergétique après le traumatisme. Dans une autre étude, le régime cétogène initié en post-traumatique a réduit le comportement dépressif et a eu un effet neuroprotecteur. Lorsque le β OHB a été injecté par IV, une baisse des niveaux de l'ARNm de NF- κ B et de la perméabilité hématoencéphalique ont été observées. Cependant, il semble que dans d'autres études, le β OHB a augmenté la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, ce qui peut entraîner des répercussions négatives. Dans les traumatismes médullaires, le régime cétogène a montré une efficacité sur les fonctions motrices après traumatisme dans les modèles animaux. Une préservation de la matière grise a été montrée par histologie. Pour ces deux traumatismes, chez l'humain, seuls des essais sur la tolérance au régime cétogène ont été menés. Ceux-ci se sont avérés positifs et induisent bien une cétogenèse. Il est espéré de meilleurs résultats chez l'humain en raison d'une meilleure capacité d'utilisation des corps cétoniques par le cerveau [190].

i) Accident vasculaire cérébral ischémique

L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est une interruption aiguë de la circulation sanguine dans une région cérébrale qui provoque des lésions et la mort des cellules [191]. L'AVC est une cause importante de décès et est associé à des morbidités invalidantes. Le régime cétogène est évalué car il pourrait offrir une résistance aux séquelles de l'ischémie en réduisant les lésions au cours d'un épisode d'AVC et il pourrait améliorer la réadaptation après ceux-ci. Certains praticiens émettent l'hypothèse qu'au cours d'un événement ischémique, les corps cétoniques pourraient permettre d'épargner le glucose de la zone adjacente du noyau ischémique afin de préserver une source énergétique qui ne nécessite pas d'oxygène pour le noyau. L'apoptose et l'excitotoxicité, qui accompagnent dans les heures qui suivent ces épisodes, sont connus pour causer des dommages au cerveau. Or, le régime cétogène bloque les caspases, diminue les marqueurs apoptotiques et offre une action neuroprotectrice contre les mécanismes d'excitotoxicité en régulant l'action du glutamate. Enfin, le régime cétogène diminue les radicaux libres qui participent aux dommages neurologiques [192].

Des études chez la souris ont montré qu'en cas d'occlusion d'une artère cérébrale moyenne, le β OHB a réduit le volume total de l'infarctus, a diminué l'œdème cérébral et a amélioré les fonctions motrices. De même, des rats nourris par régime cétogène ont été protégés dans l'ischémie cérébrale provoquée par arrêt cardiaque. Dans ces études, les apports de corps cétoniques ou l'alimentation par régime cétogène étaient préalables aux épisodes d'AVC [191].

5.2.5. Troubles psychiatriques :

a) Schizophrénie

La schizophrénie est un trouble psychiatrique chronique caractérisé par des symptômes productifs, négatifs et cognitifs. Elle survient en général entre 15 et 25 ans. Les traitements ont une efficacité variable en fonction des patients et peuvent induire des effets indésirables importants, principalement métaboliques et cardiaques. Les connaissances sur la physiopathologie sont limitées ce qui restreint les cibles thérapeutiques. Cependant certaines études semblent mettre en avant la présence de troubles du métabolisme énergétique au sein des mitochondries, principalement du métabolisme glucidique qui est nécessaire à la transmission synaptique et la synthèse de GABA, ainsi qu'une élévation des espèces réactives de l'oxygène chez des patients sans traitement antipsychotique [193].

Dans une étude réalisée sur un modèle murin de schizophrénie induite par des médicaments, il a été observé une normalisation des comportements pathologiques [194]. Dans un autre modèle de souris présentant des symptômes de schizophrénie, le régime cétogène a amélioré le déclenchement auditif des souris, démontrant ainsi un effet antipsychotique [16].

Cependant, les études chez l'humain sont limitées et imparfaites. Elles reposent sur des sur de très petits groupes, voire elles se limitent à des études de cas pour lesquelles, des paramètres importants tels que le niveau de corps cétoniques ne sont parfois pas contrôlés [193]. En 1965, une étude de 4 semaines portant sur 10 patientes a montré une amélioration significative des symptômes dès 2 semaines. Ces symptômes sont réapparus après l'étude et l'arrêt du régime. Cependant les taux en corps cétoniques n'ont pas été déterminés. Depuis 2010, quelques études de cas ont montré des effets chez des patients qui ont vu leurs symptômes diminuer [16, 188].

De nouvelles études sur de plus grandes populations, avec présence d'un groupe contrôle sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ce régime dans ce cadre. Cependant, la question de l'observance se pose dans le contexte de cette pathologie : ce régime est complexe et exigeant. Or, le risque d'une faible observance est important ce qui oblige à envisager son application à un nombre restreint de patients. En outre, le régime cétogène modifie le métabolisme énergétique, ce qui nécessite une surveillance au regard des effets secondaires métaboliques importants induits par les traitements antipsychotiques.

b) Troubles du spectre de l'autisme

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont des perturbations du développement neurologique, caractérisées par trois grands types de symptômes : difficultés de communication sociale, difficultés d'interactions sociales ainsi que des comportements, des activités et des intérêts spécifiques ou répétitifs. Ces troubles varient en fonction des individus. Cinq à 40 % sont sujets à des épilepsies [194]. L'efficacité de la prise en charge de l'autisme est limitée, elle repose sur des interventions éducatives et sur la prise de médicaments antipsychotiques.

Actuellement, l'origine des troubles du spectre de l'autisme n'est pas déterminée. Plusieurs troubles physiologiques ont cependant été observés et pourraient être liés à cette pathologie. Il a été rapporté des malformations du système nerveux central, un dysfonctionnement du système GABAergique, une diminution du niveau de sérotonine et d'adénosine, une augmentation de l'activité des EROs et de l'activité inflammatoire [195].

Des études ont été menées sur des modèles murins de l'autisme présentant des symptômes de déficits sociaux et des stéréotypies. Le régime cétogène a modifié de façon significative les comportements sociaux complexes chez des rats exposés à l'acide valproïque *in utero*. Dans une autre étude réalisée sur un modèle murin différent, le régime cétogène a augmenté de façon significative la sociabilité mesurée par le temps passé avec une autre souris. De plus, la préférence pour un nouvel individu a été améliorée mais seulement chez les femelles. Quant aux comportements répétitifs, ils étaient diminués significativement, mais uniquement chez les mâles [194]. Plusieurs hypothèses concernant les effets du régime cétogène dans les TSA ont été formulées, ainsi ils pourraient être liés à une modification du microbiote intestinal, à une

modification de la respiration mitochondriale, à une diminution des cartes motrices et du seuil de motricité, à la formation de myéline et au développement de la substance blanche [16].

Des études ont été menées chez des enfants atteints de TSA. Dans une étude portant sur 30 enfants suivis durant 6 mois, 40 % n'ont pas respecté ou toléré le régime, deux enfants ont montré des améliorations significatives sur l'échelle d'évaluation de l'autisme infantile et le reste des enfants ont montré des améliorations légères à modérées. Les bénéfiques ont persisté à l'arrêt du régime, ce qui pose question sur son mode d'action [194]. Dans une étude de cas, un patient autiste non répondeur au traitement standard a suivi durant plusieurs années un régime cétogène. Il a été observé une amélioration des caractéristiques cognitives et comportementales, une augmentation importante du quotient intellectuel (QI) et une diminution significative sur l'échelle d'évaluation de l'autisme [194]. Un autre essai portant sur 15 enfants a été mené sur 6 mois. Dix patients ont montré une amélioration sur une échelle d'évaluation de l'autisme tandis qu'aucune amélioration n'a été observée sur les comportements restreints et les comportements répétitifs [16]. Une étude a comparé sur un groupe de 45 enfants le régime Atkins modifié, avec un régime sans gluten et caséine et un groupe témoin. Les deux groupes interventionnels ont montré une amélioration sur l'échelle d'évaluation de l'autisme avec un meilleur résultat pour le régime Atkins modifié particulièrement sur les paramètres de la parole et du comportement [16].

c) Troubles dépressifs majeurs et troubles anxieux

Les troubles dépressifs et les troubles anxieux sont les pathologies psychiatriques les plus courantes. Les troubles dépressifs sont des pathologies de l'humeur caractérisés par une importante tristesse, une baisse de motivation et parfois un ralentissement psychomoteur. Les principaux traitements sont des antidépresseurs, notamment les antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine mais un nombre important de patients sont résistants aux traitements. Les traitements contre l'anxiété tels que les benzodiazépines sont couramment prescrits en complément, mais les risques de dépendance sont importants. Le GABA est responsable de l'inhibition du cortisol et de l'hormone corticolibérine qui sont libérées en cas de stress. Alors qu'une baisse de GABA est observée dans les dépressions, les médicaments antidépresseurs,

comme les IRSS et les tricycliques, augmentent les concentrations corticales de GABA et modulent la neurotransmission GABAergique [196].

L'anxiété est un trouble psychologique courant, caractérisée par un sentiment d'inquiétude diffus. De plus en plus d'éléments indiquent des liens avec des dérégulations des systèmes glutaminergique, sérotoninergique, purinergique et GABAergique. De plus, il semble que les dysfonctionnements mitochondriaux et le stress oxydatif soient impliqués dans l'émergence des troubles anxieux. Les benzodiazépines en constituent le traitement médicamenteux [194].

Comme les benzodiazépines, le régime cétogène agit sur la neurotransmission GABAergique et il augmente le ratio GABA/glutamate [197]. A l'heure actuelle, il n'y a pas d'étude interventionnelle chez l'humain afin d'évaluer spécifiquement l'efficacité du régime cétogène dans ce contexte. Cependant, des essais ont été menés chez les animaux ainsi qu'*in vitro*. Des études sur une exposition prénatale au régime cétogène chez des souris ont montré une amélioration des comportements anxieux et dépressifs comparé au groupe de contrôle. Les souris du groupe exposé au régime cétogène présentaient des modifications au niveau de plusieurs structures du cerveau. L'administration de cétones exogènes chez des rats a montré une diminution de l'anxiété et cette action serait liée aux récepteurs de l'adénosine A1. D'autre part, l'action du β OHB a été évaluée dans un modèle de dépression de type stress chronique imprévisible. Le β OHB a permis une diminution de l'anhédonie, les comportements anxieux et la dépression. Ce modèle augmente la sécrétion de TNF- α , d'IL-1 β au niveau de l'hippocampe et de corticostérone sérique, qui ont été corrigés par le β OHB. Ces marqueurs ont été diminués par la prise de β OHB [16].

Une étude de cas d'une personne de 65 ans suivant un régime cétogène, diabétique de type II et présentant un trouble dépressif majeur a été publié. Après 12 semaines, l'association du régime cétogène à une pratique sportive a montré une amélioration de l'ensemble des marqueurs du diabète mais aussi une amélioration de l'humeur [198].

d) Trouble bipolaire

Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique déterminée par une alternance d'humeur entre des épisodes maniaques et des épisodes dépressifs. Les principaux traitements

thymorégulateurs sont le lithium, les antiépileptiques comme la carbamazépine, la lamotrigine et le valproate. Un des mécanismes d'action proposé dans ce traitement est la diminution du sodium intra-cellulaire [199]. Ainsi le trouble bipolaire et l'épilepsie partagent des traitements et, compte tenu des effets du régime cétogène observés dans l'épilepsie, il peut être intéressant d'évaluer cette diète dans le contexte du trouble bipolaire. De plus, les patients bipolaires présentent fréquemment une résistance à l'insuline, ils sont plus fréquemment sujet au diabète de type II et au syndrome des ovaires polykystiques (PCOS) [200]. Chez ces patients, il a été également observé une augmentation du taux de lactates, signe d'un trouble du métabolisme glucidique lié à la pyruvate déshydrogénase kinase [200]. Aussi, plusieurs modes d'actions du régime cétogène dans le trouble bipolaire sont proposés : une réduction du sodium intra-cellulaire par acidification, une diminution de la résistance à l'insuline, une correction du dysfonctionnement énergétique mitochondrial grâce aux corps cétoniques qui permettent de contourner la glycolyse et une diminution de l'inflammation [16].

A l'heure actuelle, peu d'études cliniques sont disponibles et les quelques études de cas présentent des résultats contradictoires. Ainsi, une étude de cas a été établie sur deux patientes bipolaires suivant un traitement de lamotrigine. Elles ont suivi un régime cétogène et furent bien en cétose durant 2 et 3 ans chacune. Selon leur ressenti, leur humeur était mieux stabilisée qu'avec les traitements qui furent arrêtés [199]. A l'opposé, une étude portant sur un patient suivant le régime cétogène durant 1 mois n'a pas montré d'efficacité. Cependant, le patient n'a jamais été en cétose [16].

Dans une autre étude, une patiente bipolaire de 60 ans, ayant suivi un traitement par sertindole et une psychothérapie intensive, a débuté un régime cétogène. Si les traitements avaient amélioré ses symptômes, elle présentait encore des épisodes dépressifs agités. Après initiation du régime cétogène, son tableau clinique s'est amélioré : baisse de l'anxiété et maintenance de l'euthymie. La patiente a même arrêté le sertindole [201].

Enfin, il a été analysé les témoignages en ligne sur un forum de patients à propos du suivi du régime cétogène dans le trouble bipolaire. Il a été déterminé que 85 personnes avaient essayé le régime cétogène. Parmi ceux-ci, 79 ont réussi à être en cétose, 55 ont présenté une meilleure stabilité de l'humeur, 35 ont vu une baisse du nombre d'épisodes dépressifs, 17 une diminution de l'anxiété et des attaques de panique. De plus, 41 témoignages ont permis de déterminer la durée des bénéfices du régime cétogène. Chez 16 d'entre eux, ils ont duré plus de six mois et plus

d'un an pour 10 individus. Etant donné la source de ces données, il est nécessaire de les interpréter avec prudence, mais elles pourraient susciter des pistes pour de futures études sur le sujet [202].

e) **Syndrome d'hyperphagie incontrôlée et addictions alimentaires**

Le syndrome d'hyperphagie incontrôlée est un trouble alimentaire caractérisé par une prise d'une grande quantité de nourriture sur un temps réduit et touche principalement les femmes. Elle est associée à un sentiment de culpabilité et de honte. Ces crises ne font pas l'objet de comportements compensatoires comme des vomissements. L'addiction alimentaire se caractérise par une réaction de dépendance à certains aliments qui conduisent à un manque, la poursuite de consommation malgré les répercussions négatives connues, les tentatives répétées ou infructueuses d'arrêter... Ces deux symptômes sont souvent concomitants. Les propriétés satiétogènes des régimes cétogènes ainsi que les restrictions des aliments sucrés qui sont le plus souvent considérés comme addictifs pourraient être utiles dans le traitement de ce syndrome. Des études pilotes évaluant la mise en place du régime cétogène dans ces troubles alimentaires ont été menées.

Une série d'études de cas a porté sur trois patients ayant un IMC moyen de 43,5 kg/m² sur des durées de 6 à 7 mois. Les échelles Binge-Eating Scale (BES), Yale Food Addiction Scale (YFAS) et Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale modified for Binge Eating ont été utilisées en fonction des patients. Ainsi, il a été établi une diminution significative des épisodes d'hyperphagie incontrôlée, de symptômes d'addiction à la nourriture tels que les fringales et le manque de contrôle sur la nourriture. De plus, les patientes ont perdu entre 10 et 24 % de leur poids corporel et ont maintenu le régime au-delà de l'étude [203].

Dans une autre étude portant sur 5 femmes souffrant d'un syndrome d'hyperphagie incontrôlée et/ou d'addiction alimentaire, il a été réalisé un protocole en deux temps : durant 5 à 7 semaines, elles suivaient un régime cétogène très pauvre en calories puis, durant 11 à 21 semaines, un régime classique très pauvre en calories. Leur IMC moyen était de 31,16 kg/m². Les questionnaires YFAS 2.0 et BES ont été utilisés pour déterminer l'évolution des symptômes. Dès la première phase de l'étude, les patientes ont montré une amélioration significative des

symptômes d'addiction alimentaire et d'hyperphagie incontrôlée. De plus, une perte de poids a été rapportée, celle-ci concernait principalement la masse grasse, la masse sèche ayant été préservée. Dans la deuxième partie de l'étude ces effets ont été maintenus mais une patiente a quitté l'étude [204].

5.2.6. Maladies digestives inflammatoires

a) Syndrome de l'intestin irritable :

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble fonctionnel digestif, accompagné de douleurs abdominales et de troubles de la motricité intestinale. Cette pathologie est particulièrement liée à des facteurs psychologiques, notamment le stress. Pour réduire les symptômes de cette pathologie sans gravité mais qui impacte la qualité de vie, une élimination des aliments à l'origine de ces troubles, comme les produits laitiers, peut-être effectuée ainsi qu'une prise en charge psychologique. Le régime faible en aliments fermentescibles (glucides à chaînes courtes, les disaccharides, les monosaccharides et polyols peu absorbés par l'intestin grêle, ils sont regroupés sous l'acronyme FODMAP pour fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyol) est parfois recommandé. Des essais ont également été menés avec le régime cétogène.

En 2009, une étude sur 4 semaines a été menée sur 17 patients touchés par le SII avec prédominance de diarrhée. Treize des patients ont complété l'étude et tous ont été répondeurs selon les critères de l'étude alors que 2 patients ont abandonné l'étude car ils ne supportaient pas le régime cétogène. Dix des patients ont rapporté un soulagement des symptômes gastro-intestinaux durant les 4 semaines de suivi avec le régime cétogène, la fréquence moyenne des selles a également diminuée de 2,6 à 1,4 par jour. Ainsi, la consistance des selles, le score de douleur et la qualité de vie a été amélioré. Ces résultats ont été corrélés avec la perte de poids qui a été de 3,1 kg en moyenne [205].

Par la suite, des études ont été menées sur des modèles animaux pour comprendre le mode d'action du régime cétogène dans ce cadre. L'une d'elle a étudié le système endocannabinoïde lors du régime cétogène. Les rats ont été répartis en trois groupes : un groupe contrôle avec

régime standard et deux groupes où les rats ont été privés de leur mère à la naissance (cela provoque un stress qui induit des symptômes reproduisant le syndrome de l'intestin irritable une fois les rats adultes), l'un avec une alimentation standard et l'autre avec le régime cétogène. Le système endocannabinoïde est impliqué dans plusieurs fonctions gastro-intestinales comme la motilité, la sécrétion, l'hypersensibilité viscérale et l'inflammation. Les principaux récepteurs cannabinoïdes sont CB1 et CB2 et leur expression est perturbée dans le SII mais elle peut être influencée positivement par le régime cétogène. Le système endocannabinoïde diminue également la glycémie post-prandiale, ce qui en réaction augmente l'expression de GLUT1 au niveau de la barrière intestinale. Il a été observé dans cette étude une augmentation de l'expression des gènes codant CB1 et CB2 dans le groupe SII suivant le régime cétogène en comparaison du groupe contrôle alors que la glycémie était augmentée dans le groupe SII avec le régime standard. De même, une surexpression de GLUT1 et des protéines impliquées dans la jonction serrée des cellules de la barrière intestinale a été observée avec le régime cétogène, alors que la perméabilité intestinale est souvent perturbée dans le SII ce qui participe à l'inflammation intestinale. Ainsi, la surexpression des protéines de jonction et des récepteurs cannabinoïdes devrait diminuer l'inflammation intestinale. Cependant sur ce point, l'expression des gènes et des protéines IL-6 et COX2 n'est pas statistiquement différente entre les trois groupes [206].

Cette même équipe a étudié le SII avec pour perspective l'effet du régime cétogène sur le métabolisme des mitochondries. La méthodologie est la même que dans la précédente étude. Il a été observé une diminution de la biogénèse des mitochondries, une hausse des marqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation ainsi qu'une baisse d'efficacité d'autophagie dans le groupe de rats SII avec le régime standard en comparaison du groupe contrôle. A l'opposé, le groupe de rat SII suivant un régime cétogène a présenté une baisse de l'inflammation, du stress oxydatif, une restauration des fonctions mitochondriales et des capacités d'autophagie [207].

Enfin, l'une des causes du SII serait une perturbation de l'axe cerveau-intestin qui est impliqué dans la sensibilité intestinale, ce qui cause également une perturbation de la motilité intestinale. Il a été montré que la sérotonine, également appelé 5-hydroxytryptamine (5-HT) et le transporteur de recapture de 5-HT (SERT) ainsi que les récepteurs 5-HT_{3B} et 5-HT₄ étaient impliqués dans le SII en modulant la motilité intestinale par une action sur les muscles lisses. Le système 5-HT est perturbé dans les troubles psychologiques comme l'anxiété et la dépression ce

qui peut être à l'origine du lien entre le SII et les troubles psychologiques. En outre, le BDNF est un facteur neurotrophique important dans l'intestin, il a aussi une action sur les sensations viscérales, la motilité et les fonctions de barrière intestinale, c'est pourquoi il joue un rôle sur l'hypersensibilité intestinale via TrkB. Une étude a été réalisée sur la perturbation de l'axe cerveau-intestin dans les SII par la même équipe en adoptant une méthodologie identique à celle des études précédentes mais avec un groupe contrôle supplémentaire suivant un régime cétogène. Les rats stressés nourris avec un régime standard ont vu une augmentation de 5-HT dans la muqueuse intestinale ainsi qu'une diminution de SERT, 5-HT_{3B} et 5-HT₄, alors que dans le groupe des rats stressés nourris avec le régime cétogène la concentration de 5-HT a été moins augmentée et n'a pas affecté l'expression des transporteurs et récepteurs de 5-HT en comparaison des groupes contrôles. Le groupe rats SII avec le régime standard a vu une augmentation de TrkB au niveau central en réponse du stress induit par la réduction de BDNF, tandis que le groupe ayant suivi le régime cétogène a vu une augmentation de BDNF au niveau central, ce qui a provoqué une diminution compensatoire de TrkB pour maintenir l'équilibre physiologique. Enfin, entre les deux groupes de rats du groupe contrôle, il n'a pas été observé de différences sur ces critères, ce qui suggère une action du régime cétogène sur ces protéines uniquement en cas de dysfonctionnement intestinal [208].

5.2.7. Le régime cétogène dans le traitement du cancer

Le cancer désigne un ensemble de pathologies causées par une prolifération incontrôlée de cellules dédifférenciées provoquée par un échappement aux processus de régulation cellulaires. Il existe de nombreux types de cancers aux caractéristiques différentes, causés par une accumulation de mutations qui conduisent à des pertes de fonction d'anti-oncogène et/ou des gains de fonction de pro-oncogènes. C'est une pathologie aux causes multifactorielles, parmi lesquelles, les causes environnementales, le surpoids et l'insulino-résistance sont de mauvais pronostiques dans de nombreux cancers. Le régime cétogène est évalué comme adjuvant dans le cadre du traitement du cancer et semble avoir des propriétés qui pourraient être intéressantes dans ce cadre.

Sur le plan énergétique, les cellules cancéreuses tendent à utiliser la glycolyse plutôt que la voie aérobie même en présence de dioxygène, c'est l'effet Warburg. Ainsi, la croissance tumorale est fortement dépendante du glucose, de la glutamine et de la glycolyse. Aussi, dans le cadre du régime cétogène, la stricte limitation des apports glucidiques diminue le glucose circulant, ce qui n'est pas favorable à la multiplication tumorale très coûteuse en énergie [209]. De plus, il a été montré une diminution de l'expression de GLUT1, transporteur principal du glucose dans les cellules tumorales [210]. D'autre part, les corps cétoniques semblent inhiber l'expression de c-Myc, qui est un oncogène important, impliqué dans de nombreux cancers car il stimule la prolifération cellulaire, notamment car il augmente l'expression des gènes glycolytiques. C'est donc une cible importante dans de nombreux cancers [210]. Toutefois, certaines lignées cellulaires ont montré une capacité à utiliser d'autres sources énergétiques comme l'acétate, la glutamine, l'aspartate ou les corps cétoniques [63].

De plus, ces conditions énergétiques provoquent la réduction du ratio ATP/AMP au sein des cellules ce qui active la voie LKB1-AMPK-PPAR α . La stimulation de AMPK inhibe mTORC1, protéine impliquée notamment dans la survie cellulaire et collabore avec PPAR α pour réduire l'expression d'enzymes clés du métabolisme des glycolipides et de la glutamine et inhibe la glycolyse, ciblant ainsi les cellules tumorales. De plus, le régime cétogène diminue la concentration d'insuline circulante ainsi que celle du facteur de croissance de l'insuline (IGF) ce qui inhibe la voie signalétique insuline/IGF-PI3K-Akt-mTOR. Cette voie est anabolique et favorise la croissance tumorale en stimulant la glycolyse. En outre, Akt promeut l'action de NF- κ B, un facteur pro-inflammatoire et anti-apoptotique. C'est pourquoi l'inhibition de Akt réduit l'inflammation et la prolifération tumorale [203, 205].

L'inflammation chronique est un mauvais facteur pronostique quel que soit le type de cancer et son stade. Celle-ci a d'importantes conséquences sur le critère de la qualité de vie du patient car elle provoque une réduction de l'appétit, initie des processus cataboliques et inhibe le signal de synthèse dans les muscles squelettiques ce qui contribue à la cachexie. De plus, ces inflammations participent à la formation des œdèmes péri-tumoraux. Aussi, le régime cétogène en inhibant plusieurs mécanismes inflammatoires tels que COX2, NF- κ B et NLRP3 diminue la taille de ces œdèmes. De plus, il a été montré que l'inflammasome NLRP3 contribue à la résistance à la radiothérapie des gliomes [211].

Enfin, les cellules tumorales sont dans un équilibre précaire concernant les ERO. En effet, le stress oxydatif est un phénotype très fréquent dans les cancers, il est lié à un dysfonctionnement au niveau mitochondrial. Les cellules tumorales supportent des ERO élevées, ce qui leur confère un avantage de croissance tout en jouant un rôle important dans la tumérogenèse et sa progression, mais au-delà d'un certain seuil de stress oxydant, la cellule tumorale est plus sensible à sa toxicité que les tissus sains. Or, alors que le régime cétogène améliore la protection contre les ERO dans les tissus sains notamment via l'inhibition de HDAC, il augmente leur toxicité dans les cellules cancéreuses. D'abord, la baisse de l'accès au glucose diminue les capacités des cellules tumorales à synthétiser le NADPH via la voie des pentoses phosphates alors que celui-ci est nécessaire à la régénération du glutathion réduit. Ensuite, dans le régime cétogène la source énergétique principale sont les lipides, or leur métabolisation requiert une phosphorylation oxydative. Cependant, dans les cellules tumorales la chaîne respiratoire mitochondriale est dysfonctionnelle et la phosphorylation oxydative cause une production de radicaux libres à des niveaux toxiques.

Les modes d'actions du régime cétogène ont été examinés dans des modèles animaux. Ainsi, dans un modèle de souris xénogreffe, il a été étudié l'effet du régime cétogène sur la cachexie dans le cas d'une tumeur pancréatique. Tout d'abord, *in vitro* le traitement par des corps cétoniques sur les cellules tumorales pancréatiques a inhibé leur croissance, leur prolifération et leur glycolyse. Ensuite, *in vivo* le régime cétogène a diminué le poids tumoral, la glycémie et augmenté le poids et la masse musculaire chez les souris. A l'inverse, dans une autre étude sur un modèle de gliome, si le régime cétogène a augmenté le β OHB circulant et diminué la glycémie, cela n'a pas eu d'impact sur la taille de la tumeur ou la durée de survie chez les souris porteuses de gliome. Cependant le ratio entre les lipides et les autres macronutriments était de 2,7/1 c'est à dire plus faible que dans les autres études [60, 206]. Ainsi, une étude différente sur un modèle murin de gliome a montré un effet synergique entre le régime cétogène à 4/1 et la radiothérapie. Séparément, ces deux modes de prise en charge ont montré une amélioration de la durée de survie, mais pris ensemble, 9 souris sur 11 ont montré une survie et une rémission complète. Il n'a pas été établi de lien entre la glycémie et la survie [212].

Chez l'humain, un essai de 20 semaines a été mené dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein durant le processus de réhabilitation entre un régime cétogène, un régime pauvre en glucides et un régime standard. En plus d'une alimentation équilibrée, l'activité physique était

encouragée. Dans cette pathologie, la prise de poids et la perte de muscle sont de mauvais pronostiques et le tissu adipeux en excès peut provoquer une dérégulation immunitaire, une inflammation chronique systémique et une élévation des facteurs de croissance. Tous les groupes ont en moyenne perdu du poids. Le ratio entre la masse musculaire et masse grasse était plus élevé dans le groupe suivant le régime cétogène et y a le plus progressé. De même, les patients du groupe avec un régime pauvre en glucides ont également eu des résultats positifs sur ce critère. Les capacités physiques n'ont pas été altérées dans les trois groupes et ont eu des effets positifs sur la qualité de vie. Le régime pauvre en glucides a amélioré tous les marqueurs de profil lipidique, tout comme le régime cétogène sauf pour le LDL-C qui a légèrement augmenté, en outre le régime cétogène a diminué l'insulinémie [213].

Une étude randomisée de 6 mois a été réalisée sur les effets du suivi du régime cétogène sur les cancers de la prostate récurrents. Cet essai a été mené sur des patients avec des récurrences biochimiques d'antigène prostatique spécifique (PSA) après des interventions locales. Il est à noter que dans cette pathologie le surpoids est un marqueur identifié de pronostic négatif. Soixante participants ont été répartis en deux groupes, l'un suivant un régime cétogène l'autre un régime standard et ont été comparés sur le critère de doublement de PSA (PSADT) ainsi que sur des critères métaboliques. Cependant, les résultats intermédiaires de l'étude n'ont pas répondu aux critères de puissance conditionnelle et l'étude a donc été stoppée pour futilité. Cependant les résultats à 6 mois de 45 participants ont tout de même pu être analysés. Ceux-ci ont montré une perte de poids importante dans le groupe suivant le régime cétogène avec 12,1 kg contre 0,50 g, de même l'HbA1c et les triglycérides ont été diminués dans le régime cétogène et HDL-C a été augmenté. Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative sur le PSADT moyen qui était de 21 mois avec le régime cétogène contre 15 mois dans le groupe contrôle. Des analyses *post hoc* font cependant l'hypothèse que la perte de poids aurait induit une hémococoncentration de la PSA. Ainsi, selon ces corrections, l'écart de PSADT entre les deux groupes serait significativement plus important : il serait respectivement de 28 mois contre 13 mois. Une étude plus longue avec plus de participants et sur un critère plus fiable que le PSA sera nécessaire pour déterminer un potentiel avantage du régime cétogène dans cette pathologie [214].

A l'heure actuelle, les essais randomisés contrôlés chez les humains ne sont pas concluants. Une étude a eu pour ambition d'évaluer les résultats des essais randomisés contrôlés sur le

régime cétogène utilisé comme adjuvant dans le traitement du cancer et 6 études ont pu être incluses selon ces critères. Les conclusions sont mitigées, notamment parce qu'il a été compliqué d'analyser les résultats des études entre elles puisque les critères d'évaluation étaient hétérogènes. Les critères évalués étaient les profils lipidiques, les marqueurs tumoraux, la cétose, le niveau de satisfaction et la présence d'effets indésirables. Ils ont été comparés entre un groupe suivant un régime cétogène et un groupe suivant un régime non-cétogène. Parmi ces critères, seules les données sur le niveau de PSA, de cétose et de satisfaction des patients ont différencié de façon statistiquement significative entre les deux groupes. Ainsi, les résultats du niveau de PSA ont été meilleurs dans les groupes non traités avec un régime cétogène tout comme le niveau de satisfaction. A l'inverse, dans le groupe suivant le régime cétogène, la cétose était logiquement plus élevée. Cependant, les auteurs insistent sur le fait que des études sur de plus grands échantillons, avec une analyse par type de cancer et une homogénéité des critères d'évaluation seront nécessaires pour proposer une analyse pertinente [209]. Ainsi, cela pourrait permettre d'établir la façon dont le régime cétogène pourrait s'intégrer dans un protocole thérapeutique (type de tumeur, stade de la pathologie, durée du régime...).

6. Discussion

6.1. Place du régime cétogène dans la population générale

De nos jours, le taux d'incidence des pathologies non transmissibles ne cesse d'augmenter. Infléchir cette tendance est un enjeu majeur des systèmes de santé dont le pharmacien doit être capable de se saisir. Les facteurs de risques de ces pathologies sont liés à des facteurs génétiques et environnementaux. S'il est complexe d'exercer une action sur les facteurs génétiques, il est cependant possible d'agir sur les facteurs environnementaux. Parmi ceux-ci, les apports exogènes ont une influence très importante et particulièrement les apports alimentaires. Ainsi, le poids de l'alimentation dans la santé des individus a conduit de nombreuses institutions de santé à établir des recommandations. Les lignes directrices sont établies sur la base d'un consensus reposant sur un nombre important d'études. Par exemple, l'ANSES recommande des apports de 40 à 55 % en glucides, de 35 à 40 % en lipides et de 10 à 20 % en protéines pour des apports caloriques entre 2400 à 2600 kcal/j pour un homme adulte et entre 1800 et 2200 kcal/j pour une femme, variables en fonction de leurs activités.

Cependant, au vu de l'accroissement des cas de maladies métaboliques, ces lignes directrices sont remises en question. En effet, dans un certain nombre de ces pathologies métaboliques, il est observé une augmentation de la résistance à l'insuline. Ainsi, la recommandation d'une trop grande proportion de glucides est pointée du doigt. C'est pourquoi le régime cétogène, en limitant la consommation de glucides, est vu par certains comme une solution pour éviter ces maladies.

Dans le même temps, sa popularité auprès du grand public ne fait que croître [17]. Il est promu par certaines personnalités publiques aux USA notamment pour la perte de poids. Dans le milieu du sport, particulièrement celui de l'ultra endurance, le régime cétogène a de nombreux adeptes et l'utilisation de corps cétoniques exogènes dans le cyclisme professionnel fait régulièrement parler depuis quelques années ce qui a étendu sa notoriété. Par conséquent, des entreprises essaient de tirer parti de cette popularité. Ainsi, l'entreprise Lumen® [215] mesure le taux de dioxyde de carbone produit et le dioxygène consommé afin de déterminer l'utilisation

des lipides par rapport aux glucides afin d'orienter le métabolisme de l'utilisateur vers l'oxydation des lipides en guidant son alimentation . L'alimentation proposée est proche du régime cétogène mais grâce la mesure du coefficient respiratoire de l'utilisateur, Lumen® permet un peu plus d'adaptations quant à la consommation quotidienne en glucides. Cette plateforme est tournée vers la perte de poids, le bien-être et s'adresse également aux sportifs. Leur slogan ne propose rien de moins que de « hack your metabolism » (« piratez votre métabolisme »). Pour autant assez peu de mises en garde sont disponibles sur leur site internet concernant les risques d'un tel type de diète.

Avec l'alimentation, l'activité physique régulière et adaptée est une recommandation essentielle concernant l'hygiène de vie. Une partie des raisons pour lesquelles elle est bénéfique pour l'organisme résulte du stress adaptatif qu'elle exerce sur le métabolisme en le sollicitant fortement. Lors d'une activité physique de relativement courte durée, le principal carburant énergétique de l'organisme est constitué de glucides qui sont par conséquent mobilisés de façon plus importante. Puisque le régime cétogène modifie le métabolisme énergétique, cela pourrait perturber les capacités physiques des personnes qui le suivent. Ainsi, certaines études tendent à montrer une diminution des capacités physiques. Cependant, la plupart de ces études étaient très courtes alors qu'en respectant un temps d'adaptation compris entre une et trois semaines, l'organisme s'adapte pour métaboliser les corps cétoniques et surtout pour augmenter ses capacités à oxyder les lipides [216]. Ainsi, à condition que les apports soient suffisants en sodium, potassium et protéines, les performances pour les efforts d'endurances sub-maximaux sont restaurées. Toutefois, les capacités physiques anaérobies (efforts intenses : sprint, haltérophilie) sont restreintes du fait de la nécessité de métaboliser des glucides et de la limitation du stock de glycogène [22].

Les approches nutritionnelles du régime cétogène et du jeûne peuvent paraître apparentées : toutes deux limitent les apports en glucides de façon drastique et elles provoquent un déplacement de l'utilisation des glucides vers les lipides comme source énergétique principale du corps et donc toutes deux induisent la synthèse de corps cétoniques. Cependant, dans le cas du jeûne, seules les ressources endogènes sont disponibles pour le fonctionnement de l'organisme (protéines musculaires, glycogène et réserves lipidiques) alors que dans le régime cétogène des apports exogènes de protéines et de lipides approvisionnent le métabolisme énergétique et anabolique. Si les réserves de lipides sont importantes dans l'organisme, les

besoins des organes glucodépendants en glucides sont assurés par le glycogène endogène et la néoglucogenèse. Après épuisement des réserves de glucides, seule la néoglucogenèse assure la fourniture en glucose, notamment en catabolisant les protéines tissulaires, ce qui peut avoir des conséquences fonctionnelles importantes. Aussi, contrairement au jeûne, les apports exogènes du régime cétogène assurent une protection de la masse sèche permettant ainsi de le poursuivre de façon pérenne même en pratiquant une activité physique.

Le régime cétogène est donc proposé comme une alternative crédible au dogme privilégiant les glucides comme source énergétique principale mais la question de sa pertinence et la sécurité de son suivi se pose. C'est donc à l'état des connaissances qu'il faut s'intéresser. Les études menées sur le régime cétogène illustrent une pléthore d'effets sur le métabolisme. La question est de savoir quels sont parmi ces effets, ceux qui ont une pertinence au niveau biologique. Sont-ils positifs, ou négatifs ? Sur quelle échelle de temps ? Dans quel contexte ?

S'il n'y a pas d'étude permettant d'établir de manière fiable si le régime cétogène diminue les risques de maladies métaboliques ou de comorbidités liées au vieillissement ou s'il prolonge l'espérance de vie chez l'humain, les études menées dans le cadre du diabète, du surpoids ainsi que les comorbidités qui leurs sont associées offrent une perspective encourageante. De même, les études réalisées sur la maladie d'Alzheimer ou plus largement sur les maladies neurodégénératives présentent des résultats intéressants. Ainsi s'il semble améliorer certains paramètres de ces pathologies, à l'heure actuelle les études sur le régime cétogène sont insuffisantes dans ce contexte mais il ne semble en tout cas pas aggraver ces maladies.

La simplicité du régime cétogène est à la fois un atout et un problème. Il est au premier abord facile à appréhender, il ne nécessite pas de peser les aliments (dans la plupart des versions de ce régime), ce qui le rend accessible à tout le monde et facilite son adhésion. Toutefois, c'est une diète exigeante, qui n'autorise aucun écart pour bénéficier pleinement de ses atouts. Aussi, la liberté qu'offre à première vue cette diète doit être bien comprise : c'est une alimentation restrictive et non pas une alimentation équilibrée par nature. Ce régime ne consiste pas à avoir une alimentation diversifiée ce qui peut impacter sur l'équilibre alimentaire et entraîner des risques de carences. En outre, une alimentation qui serait riche en acides gras saturés et en aliments transformés et répondant à la définition du régime cétogène resterait néfaste pour la santé. Il est donc nécessaire pour la personne qui adopte cette alimentation d'avoir des connaissances nutritionnelles suffisantes afin que la diète soit équilibrée. Concernant la

formulation du régime, il est important de faire attention aux apports en fibres alimentaires qui sont nécessaires à la bonne régulation du transit et au microbiote. De plus, la formulation du régime cétogène ne doit pas être excessive en apports protéiques pour compenser les glucides d'autant s'il s'adresse à des personnes souffrant d'insuffisance rénale. D'autre part, adopter ce type de régime peut avoir une incidence sur la vie sociale puisqu'il est plus compliqué de trouver une alimentation adéquate en dehors de chez soi. En outre, il y a un risque d'halitose à cause de l'expiration de l'acétone. Enfin, pour les personnes prenant un médicament, les glucides des excipients sont à prendre à compte dans les apports glucidiques journaliers et certains médicaments sont contre-indiqués avec ce régime comme les inhibiteurs de SGLT2.

Alors qu'une consommation alimentaire très importante de lipides est considérée comme délétère au niveau cardiovasculaire, cette assertion fait l'objet de controverses et est remise en question par certaines études épidémiologiques prospectives telles que l'étude PURE. Cette étude a porté sur plus de 100 000 personnes issues de 18 pays. Celle-ci suggère que la consommation totale de lipides et le type de lipides ne sont pas associées à un risque accru de maladies cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde et de mortalité par troubles cardiovasculaires [217]. Cependant, il s'agit d'une étude observationnelle, elle ne montre pas de preuve de causalité. Cette étude a également été critiquée pour son design. Par exemple, la volonté d'intégrer un nombre important de pays permet de diversifier les profils ethniques et les pratiques alimentaires alors que beaucoup d'études de ce genre sont centrées sur les pays à haut revenu. Néanmoins, l'étude s'est alors exposée à des résultats pouvant être biaisés par des problématiques de malnutrition dans les pays les moins riches inclus dans l'étude notamment en ce qui concerne la composition en macronutriments de l'alimentation [218]. D'autre part, les acides gras saturés sont souvent considérés comme néfastes sur le plan inflammatoire et sur l'équilibre lipidique. Leurs apports alimentaires sont mécaniquement augmentés dans une alimentation riche en lipides même en y faisant attention. Si une étude [219] se veut rassurante sur les sources d'acides gras saturés provenant de produit laitiers qui sont souvent conseillés dans le régime cétogène, celle-ci a été malheureusement financée par une entreprise de l'industrie laitière [220]. Ce conflit d'intérêt engendre des doutes sur les conclusions de l'étude.

En outre, si les triglycérides et le HDL-C sont améliorés par le régime cétogène, ce n'est pas le cas du LDL-C qui augmente fréquemment, au moins transitoirement. Cependant, une étude affirme que les particules de LDL-C de plus grande taille ne provoquent pas de surrisque sur le

plan cardiovasculaire [92] cela n'est pas appuyé par d'autres recherches. Sur le plan cardiovasculaire, la perte de poids fréquemment observée est un facteur positif. D'un point de vue général, le régime cétogène semble bénéfique contre les maladies cardiovasculaires : dans l'étude de Hallberg *et al.* [168], le régime cétogène a amélioré la tension artérielle et diminué les indicateurs de l'inflammation en plus des paramètres lipidiques et du poids. Ainsi, le score de risque de maladie cardiovasculaire athérosclérotique sur 10 ans a été diminué de 11,9 %. Néanmoins, une partie des améliorations métaboliques observées dans ces études est due à la perte de poids importante associée au régime, donc les gains évalués sur les scores agrégatifs de risques cardiovasculaires ne seront pas similaires chez des personnes en bonne santé avec un poids normal, pour qui la perte de poids sera limitée (mais ce risque était également plus limité) [168]. Aussi, le risque global sur le plan cardiovasculaire du régime cétogène, s'il semble plutôt positif, pose question en raison de son action sur le cholestérol total et le LDL-C, ce qui requiert un approfondissement.

Parmi les effets du régime cétogène, si la perte de poids est souvent recherchée, elle est fréquemment observée à cause des effets anorexigènes du régime et elle est donc susceptible de poser un problème chez les personnes ayant un IMC déjà faible et les personnes anorexiques. Toutefois, cela peut sembler paradoxal mais une étude de cas menée chez une patiente anorexique, a montré une amélioration de la pathologie grâce au régime cétogène associé à la kétamine [221].

La plupart des études s'avèrent rassurantes sur les effets secondaires à court terme rencontrés dans le régime cétogène, les symptômes étant de faible gravité et transitoires : ce sont principalement des symptômes pseudo-grippaux dues à l'initiation du régime cétogène et des symptômes digestifs qui sont décrits. Cependant le risque de calculs rénaux est relativement important et des personnes ont dû quitter certaines études à cause d'effets secondaires graves tels que des pancréatites [154, 216]. Ces études étant menées sur des échantillons relativement restreints, cela pose la question de la fréquence de ces effets à l'échelle d'une population. Des études de cas rapportent des effets secondaires de personnes suivant ce type de régime en dehors de tout encadrement, dans des conditions de la vie réelle. Ainsi, une étude de cas a rapporté la situation d'une femme de 69 ans ayant eu une crise d'hypoglycémie après la prise d'alcool alors qu'elle suivait un régime cétogène depuis 1 an. Il est à noter que dans ce contexte, les symptômes d'hypoglycémies ont été masqués [223]. Chez plusieurs femmes allaitantes non-

diabétiques, il a été rapporté dans différentes études de cas des épisodes d'acido-cétose grave. Ces régimes ont été initiés dans le but de perdre du poids après l'accouchement [218–220]. Cela montre l'importance d'informer sur les risques du régime cétogène selon les contextes.

La question des effets du régime sur le long terme est une préoccupation importante. Les études sur le suivi du régime cétogène d'une durée supérieure à 2 ans sont rares et elles concernent le plus souvent une population très jeune : des enfants traités pour l'épilepsie réfractaire ou certains déficits du métabolisme glucidique [167]. Chez eux, la croissance est une préoccupation importante. Sur ce point, les données des études sont divergentes, mais il semblerait tout de même qu'elle soit ralentie si l'on ne prend en compte que les études supérieures à 6 mois [49]. En ce qui concerne les adultes, des données supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les effets du régime cétogène à long terme. Sur ce point, le cas du métabolisme osseux illustre la complexité des mécanismes physiologiques à prendre en compte. L'équilibre du métabolisme osseux est important afin de limiter les risques d'ostéoporose chez les personnes âgées. Ainsi, le β OHB semble avoir des effets positifs sur la prolifération des ostéoblastes et des effets favorisant la croissance osseuse. Néanmoins, l'acide octanoïque, l'un des principaux acides gras consommé dans le régime à chaîne moyenne semble induire des effets négatifs au niveau osseux : une étude a montré que sa consommation durant trente jours dans un régime standard avait réduit les niveaux de phosphatase alcaline et augmenté les niveaux de phosphatase acide tartrate-résistante. L'acide décanoïque, autre acide gras à chaîne moyenne important, n'a au contraire montré aucun effet notable [227]. Quant à l'action du régime cétogène sur le microbiote intestinal, elle n'est pas claire : un phénomène de dysbiose est observé dans le régime cétogène sans qu'il ne soit établi d'incidence évidente sur la santé [228] alors que d'autres études notent une amélioration de la flore [229]. Sur ce sujet, il est observé une diminution de la diversité de celle-ci [98]. Cela pourrait être lié aux apports en fibre alimentaires qui sont souvent diminués dans le régime cétogène, or elles exercent une forte influence sur le microbiote intestinal. Néanmoins, il semble que dans le régime cétogène, le microbiote intestinal synthétiserait plus de folate [48].

Le constat effectué par plusieurs auteurs [128] est que les recommandations alimentaires actuelles sont à l'origine d'une explosion des maladies métaboliques depuis ces dernières années. Cependant, une étude taïwanaise [230] a établi une corrélation négative entre le respect des recommandations nutritionnelles et la fréquence de survenue des maladies métaboliques. Ce

qui suggère que ces pathologies surviennent majoritairement chez les personnes qui n'adhèrent pas aux recommandations nutritionnelles. C'est pourquoi, la question de l'éducation à la nutrition a une place importante. Il a été montré que le niveau d'éducation à la nutrition était souvent corrélé positivement avec le niveau de revenu, l'apprentissage à l'école et le sexe féminin. A l'opposé, les personnes touchées par une maladie chronique, ainsi que, de façon étonnante, les personnes touchées par le diabète de type I et celles suivant un régime pour le diabète de type II étaient celles qui avaient les plus faibles connaissances nutritionnelles [225, 226]. Ainsi, la méconnaissance des recommandations nutritionnelles semble augmenter le risque de pathologies métaboliques. Dès lors, il ne semble pas réaliste d'espérer que changer les recommandations nutritionnelles améliore l'adhésion de ces individus à celle-ci. C'est pourquoi à mon sens, le régime cétogène n'est pas une solution à l'augmentation du nombre de cas de pathologies métaboliques à l'échelle de la société.

C'est pourquoi, en raison des risques potentiellement graves, des désagréments qu'il induit et des gains discutables sur la santé, il me semble que le régime cétogène ne devrait pas être le profil nutritionnel principal à recommander pour l'ensemble de la population. Elle pourrait être une recommandation nutritionnelle « secondaire », adaptée à certains profils ayant une appétence pour les produits riches en lipides à condition que ces personnes aient une bonne compréhension du régime et un suivi régulier. De plus, cette alimentation nécessite une supplémentation en certains oligo-éléments et vitamines pour limiter les effets secondaires et les carences. Plus encore, elle ne peut être conseillée chez les femmes enceintes, allaitantes, les enfants, les personnes ayant un IMC faible, les personnes ayant une hypercholestérolémie, des troubles rénaux et les personnes ayant un trouble du métabolisme lipidique. Il se pose tout de même la question de savoir s'il existe un contexte dans lequel le régime cétogène est plus pertinent.

6.2. Le régime cétogène dans une démarche de soin

Les multiples actions du régime cétogène sur le métabolisme posent la question de savoir si certaines ont le potentiel d'améliorer la prise en charge dans le contexte d'une pathologie. Ainsi, le régime cétogène pourrait être utile chez les personnes souffrant de certaines pathologies

en exerçant une influence sur leur étiologie. Le niveau de certitude de l'action bénéfique de cette diète varie selon les études qui n'ont pas toutes la même valeur. Les pathologies les mieux étudiées sont l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer et l'obésité. Le régime cétogène est également prometteur dans le diabète de type II mais nécessite un approfondissement dans les études. Si certains résultats sont prometteurs comme dans le PCOS, pour d'autres pathologies, les améliorations restent souvent modestes. Dans le domaine des traumatismes, les études chez l'humain se limitent à déterminer la faisabilité et la sécurité de la diète. Dans d'autres domaines, l'effet thérapeutique du régime cétogène s'avère minime : les études n'ont souvent pas dépassé le stade du modèle animal comme dans le cas des troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité [16]. Dans certains cas, c'est l'absence de nouvelles publications qui peut poser question : alors que des résultats prometteurs avaient été enregistrés dans le cadre du SII en 2009, depuis aucune publication n'a été réalisée.

Dans le contexte d'une pathologie, le rapport bénéfice-risque du régime cétogène est différent de celui établi pour la population générale. Ce rapport bénéfice-risque dépendra de la gravité de l'atteinte, des alternatives médicales, de l'efficacité du régime, de l'âge et du terrain du patient. Par exemple, sur le plan du profil lipidique et des risques cardiovasculaire associés, il est possible de distinguer plusieurs profils dans la population. Ainsi, dans le cas d'un enfant épileptique répondeur aux traitements et en bonne santé du point de vue du métabolisme lipidique, les effets que le régime cétogène peut engendrer sur le profil lipidique, la santé cardiovasculaire et la croissance semblent négatifs. Alors que dans le cas d'individus plus âgés, sujets à un syndrome métabolique avec du surpoids, il apparaît que le régime cétogène peut améliorer le profil métabolique, et ainsi leur santé cardiovasculaire. Il est dès lors important d'évaluer le rapport bénéfice-risque en fonction du contexte et de chaque profil. Dans l'exemple de l'enfant épileptique, si celui-ci n'avait pas été répondeur aux traitements classiques, le bénéfice du régime cétogène sur la pathologie serait sans doute plus important et le risque de troubles lipidiques pourrait être relativisé par rapport au gain thérapeutique. La gravité de certaines pathologies ainsi que l'absence de traitements efficaces conduisent à une plus grande acceptabilité des effets secondaires liés au régime cétogène qui pourrait diminuer les symptômes sans aggraver la pathologie.

Sur le plan économique, une étude réalisée aux Pays-Bas durant 16 mois, sur 48 enfants épileptiques résistants aux traitements, a évalué les résultats et les coûts d'applications du régime

cétogène dans ce contexte. Le régime cétoène requérait un contrôle médical supplémentaire par des professionnels de santé afin de l'initier et d'effectuer un suivi spécifique. Alors que les participants du groupe interventionnel ont eu une diminution plus importante de la fréquence des crises, il a été établi qu'en comparaison des traitements habituels, l'indice QALY (année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie) a été trop peu amélioré en comparaison du surcoût engendré [233]. Plusieurs outils de ce type issus des sciences économiques sont ainsi utilisés par certains systèmes de santé nationaux dans le but de rationaliser les coûts de santé, mais ils font l'objet de controverses pour des raisons éthiques.

Il semble important de comprendre au mieux les modes d'action du régime cétoène dans chaque contexte médical afin de proposer le protocole le plus adapté possible à chaque situation pathologique. Le protocole consiste à établir la durée, l'encadrement, le moment et le type de régime cétoène le plus adapté au profil du patient. Par exemple, si l'effet recherché est surtout lié à la perte de poids, le régime cétoène pourrait être suivi durant quelques mois jusqu'à l'atteinte d'un poids cible. Ensuite s'initierait une seconde phase moins restrictive et donc moins contraignante avec un régime adapté au nouvel objectif de stabiliser la perte de poids acquise. Alors que dans le cadre des cancers, le régime pourrait avoir lieu à certaines phases du traitement afin d'optimiser son action. D'autre part, dans les cas où le mode d'action du régime s'avère être principalement lié aux effets des corps cétoniques, alors l'apport de corps cétoniques exogènes pourrait être une alternative intéressante car elle permettrait de diminuer les contraintes du régime. Cependant, certaines études ont montré que leur utilisation ne reproduisait pas forcément l'action du régime cétoène comme observé dans le cas de la migraine [234]. Par conséquent, il semble que l'un des atouts du régime cétoène est la multiplicité des modes d'action qui agissent de concert dans certains contextes pathologiques.

Si de plus en plus d'études sont menées sur le régime cétoène et particulièrement dans le contexte de pathologies, la méthodologie employée est inégale. La majorité des études ne sont pas randomisées, sont parfois trop courtes car le régime cétoène requiert une adaptation métabolique et s'appuient sur de trop petits échantillons voir des cas particuliers pour que les résultats soient statistiquement significatifs. Dans certains cas, il n'y a pas de groupe contrôle. Or, on a constaté que le simple encadrement de l'alimentation a déjà une action bénéfique chez les personnes ayant une alimentation déséquilibrée. Les critères d'évaluation ne sont pas toujours les mêmes entre les études, y compris dans des domaines identiques, ce qui limite la portée des

méta-analyses effectuées *a posteriori* par exemple. Il est fréquent que la cétonémie ne soit pas mesurée de façon régulière, ce qui ne permet pas de s'assurer de la bonne adhésion du patient au régime. Autre problème, les modèles animaux employés peuvent être sujets à des biais, comme une formulation trop riche en acide gras saturés ou manquant de cholines, ce qui augmente le risque de lipotoxicité du régime. De même, certains modèles animaux ne reproduisent pas assez fidèlement les pathologies humaines, ce qui peut produire des résultats d'expérimentation contradictoires [16].

En plus de ces problèmes méthodologiques, se posent des problèmes de conflits d'intérêts et donc d'indépendance scientifique. Comme cité plus haut, des entreprises agro-alimentaires financent certaines recherches. Autre exemple, plusieurs auteurs cités dans cette thèse sur le sujet du régime cétogène dans le diabète de type II, sont associés à une entreprise qui promeut le régime cétogène comme méthode dans la perte de poids et la lutte contre le diabète [235].

Dans le cadre des études sur la nutrition, des résultats intéressants sont parfois observés lors des essais cliniques mais ne se reflètent pas toujours dans le contexte d'une prise en charge traditionnelle en ville. Ainsi, il faut prendre en compte que la majorité des données sur l'efficacité des régimes cétogènes sont issues d'études où l'accompagnement du patient est adapté, individualisé, les patients recrutés sont souvent motivés et le personnel a une maîtrise du protocole mis en place. Le bénéfice en dehors de ce cadre peut être moins important, principalement par un manque d'adhésion au traitement ou à une moindre optimisation de certains paramètres du régime. Par exemple, ce peut être une tentation des praticiens d'augmenter la quantité de glucides autorisés quotidiennement ou de réduire la durée un régime qui impose d'importantes restrictions. De plus, dans le domaine de la nutrition, il y a de nombreuses variables et des biais sont fréquents, comme ceux liés au recrutement des patients [236].

Le consentement au soin dans le cadre d'une diète est aussi important que dans tout acte de soin. Cela pose question par exemple dans la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie ou d'autisme sachant que les études sont encore insuffisantes sur ces domaines. Ainsi, l'acceptabilité par l'individu d'un régime aussi exigeant introduit la notion d'un rapport bénéfice-risque-contrainte de la prise en charge par une diète qui doit être bien comprise.

Dans de nombreuses études, la comparaison est effectuée entre un régime très pauvre en lipides et riches en glucides avec un régime très pauvre en glucides et riche en lipides. Cependant, dans de nombreux cas il n'y a pas de régime intermédiaire qui pourtant serait parfois mieux adapté sur le plan de la santé sans être trop difficile à suivre. Ainsi, le rapport bénéfice-risque-contrainte pourrait être plus favorable. De même, souvent il serait intéressant de comparer le régime étudié avec le régime respectant les recommandations des institutions de santé publique. Enfin, la formulation des régimes n'est pas toujours optimale pour qu'ils soient équilibrés.

Il est également parfois difficile de trancher sur certains effets quand différentes études concluent sur des résultats contradictoires. Par exemple, plusieurs études montrent dans le cas de la perte de poids, un maintien de la masse sèche avec le régime cétogène. Cependant, une étude sur 4 semaines, menée chez des adultes en surpoids, suggère que la dépense énergétique est effectivement supérieure avec le régime cétogène comparativement à un régime classique. Ici, par contre, la perte de poids observée n'est pas due à une plus forte diminution de la masse grasse mais de la masse sèche [237].

L'alimentation semble faire l'objet d'une lutte presque idéologique entre partisans de différents types de diètes comme l'ont illustré les débats sur les recommandations alimentaires 2020-2025 du département américain de l'agriculture (USDA) concernant l'intégration du régime cétogène [238]. Ce dernier n'a finalement pas été intégré [239]. Si la contradiction nourrit le débat et fait avancer la science, elle peut entraîner des risques de biais dans les travaux afin de valider une hypothèse favorable aux convictions de la personne qui mène l'étude. Cela expliquerait parfois les résultats discordants entre les études sur la nutrition en plus de la multiplicité des variables. C'est pourquoi la rigueur méthodologique est absolument nécessaire. Par exemple, dans une revue critique publiée dans le journal Nutrition [128], signée par de nombreux spécialistes du régime cétogène dont les travaux ont été utilisés pour écrire cette thèse, les auteurs cherchent à mettre en avant les atouts du régime cétogène qui devraient inciter à le proposer comme un régime de première ligne. Il y est noté : *“the continued success of low-carbohydrate diets to meet the challenges of improvement in the features of diabetes and metabolic syndrome in the absence of side effects”*. Or, c'est ignorer les risques induits par le régime cétogène et cela même lorsque les auteurs pondèrent ce propos en précisant ailleurs dans leur article que c'est en comparaison des traitements médicamenteux que les risques effets secondaires du régime cétogène sont faibles.

C'est pour l'ensemble de ces raisons que d'autres études seront à l'avenir nécessaires sur de plus grandes populations et avec des méthodologies plus rigoureuses. Quoi qu'il en soit, le régime cétoène peut être une option intéressante pour certaines pathologies. Ses propriétés concernant le métabolisme énergétique et les neurotransmetteurs expliqueraient en partie ses effets sur l'épilepsie. De plus, l'action des corps cétoniques sur la chaîne respiratoire semblent être à l'origine de ses propriétés dans les pathologies où les troubles de certains complexes de la chaîne respiratoire participent au déficit énergétique comme dans le cas de certaines pathologies neurodégénératives. En outre, le régime cétoène semble également particulièrement adapté aux pathologies associées au surpoids et à l'insulino-résistance. Enfin, il semble également être une solution très appropriée pour les personnes ayant des épisodes de frénésie alimentaire, généralement associés à des produits sucrés et dans certains cas de déficits énergétiques.

6.3. Exemple du diabète de type II

Le régime cétoène pourrait exercer une influence intéressante dans le contexte de pathologies métaboliques associées à l'insulinorésistance et au surpoids. C'est pourquoi, le diabète de type II semble être un terrain adéquat. Cette pathologie peut être grave, elle diminue de 5 à 20 ans l'espérance de vie des individus atteints. Sa prévention est un enjeu primordial, elle permet d'éviter une diminution de la qualité de vie des personnes, de limiter la survenue de comorbidités et de diminuer la surcharge induite sur les systèmes de santé. Cette prévention peut s'exercer aussi bien par des actions à l'échelle de la population générale, par des interventions ciblées sur les populations à risques et par des prises en charges spécifiques dans certains cas particuliers, par exemple via des opérations de chirurgie bariatriques chez les personnes obèses par exemple. Une étude de 2013 de Kathryn Backholer [240], réalisée en Australie, prédit qu'en associant les différentes stratégies de prévention connues pour être le plus efficace possible, il serait plausible de diminuer le nombre de cas attendus de façon importante. Pour autant, même en considérant le scénario le plus optimiste dans le succès de ces stratégies de prévention, la baisse du nombre de cas attendus ne suffirait pas à enrayer l'augmentation du nombre total des cas de diabète.

La stratégie actuelle se focalise sur les traitements médicamenteux malgré leurs risques d'effets secondaires alors qu'elle est insuffisamment efficace. L'étude « Diabetes Control and Complications Trial » (DCCT) a comparé un protocole thérapeutique médicamenteux intensif dont le but était de maintenir la glycémie constamment en dessous des normes pathologiques avec un groupe suivant une thérapeutique classique. Le taux de HbA1c a certes été compris entre 6,7 et 7,2 % dans le premier groupe contre 8,7 et 9,7 % dans l'autre groupe mais le nombre d'épisodes d'hypoglycémies sévères a été triplé dans le protocole intensif [235, 236].

Les patients diabétiques souffrent fréquemment de comorbidités qui les obligent à prendre des traitements contre l'hypertension artérielle, les dyslipidémies... La multiplication des traitements augmente ainsi les risques d'effets secondaires et/ou peut diminuer l'adhésion à ceux-ci. Il est dès lors important de trouver des stratégies alternatives efficaces permettant d'éviter, de retarder, ou de diminuer les traitements médicamenteux. Ces stratégies doivent être établies en prenant en compte la dimension socio-culturelle des patients atteints afin d'être aussi adéquates et efficaces que possible.

Dans le cadre du diabète, l'efficacité des mesures hygiéno-diététiques a été montrée dans un nombre important d'études : elles ont une action sur la glycémie et l'insulinémie souvent supérieure à la prise de médicaments seuls. L'activité physique adaptée et régulière améliore la sensibilité à l'insuline et participe à la perte de poids [237–239]. C'est pourquoi elle fait partie des préceptes centraux des organismes de recommandations de santé publique qui luttent contre le diabète tels que l'ADA [246]. De même, le suivi d'une alimentation à visée thérapeutique adaptée a montré une efficacité dans la prise en charge du diabète notamment grâce à la perte de poids car surpoids et diabète sont souvent associés [123]. Un certain nombre de régimes semblent offrir des bénéfices contre le diabète comme les régimes méditerranéen, cétogène et paléo. En fonction du profil de patient et des différents effets recherchés, un régime peut être privilégié afin d'optimiser l'effet thérapeutique poursuivi. Ce choix du régime le plus adapté correspond avant tout à celui auquel la personne va pouvoir adhérer au mieux. De plus, l'accompagnement des patients est un critère clé de l'amélioration de l'adhésion au régime, il doit être effectué de façon régulière.

Pour illustrer l'action de la perte de poids, l'étude Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) [247] menée au Royaume-Uni a porté sur des patients diabétiques depuis moins de six ans. Elle s'est concentrée sur l'effet d'une perte de poids importante et le suivi renforcé des participants.

Ils n'ont pas suivi de régime cétogène mais cela met en lumière les bénéfices d'une stratégie proactive sur l'alimentation. Après 1 an, cette étude a montré un taux de rémission du diabète de 46 %, grâce à une perte de poids de 15 % de la masse corporelle. Celle-ci a été à l'origine d'une amélioration du contenu lipidique hépatique et pancréatique. Au-delà de ces améliorations physiologiques, cette étude démontre l'influence cruciale de l'ancienneté du diabète dans la restauration d'une fonction pancréatique normale. Celle-ci survient plus fréquemment chez les patients qui ont été diagnostiqués diabétiques le plus précocement, depuis $2,7 \pm 0,3$ années dans le groupe répondeur contre $3,8 \pm 0,4$ années pour les non-répondeurs [248]. Ainsi, pour être plus efficace, la prise en charge du diabète doit être la plus précoce possible. De plus, si l'on prend en compte les coûts liés aux complications, cette méthode de prise en charge est moins coûteuse qu'une prise en charge classique dès la première année. Celle-ci est pourtant l'année de prise en charge la plus onéreuse, ce qui laisse présager des économies encore plus importantes les années suivantes surtout dans les cas de rémissions du diabète [247]. Au cours de ce protocole, des préparations alimentaires étaient fournies aux participants, ce qui représentait un coût important qui ne se reporterait pas dans le cadre du régime cétogène puisque le patient cuisine lui-même ses aliments.

Dans le régime cétogène, il est couramment observé une perte de poids rapide et importante. Alors que la plupart des régimes ayant pour objectif une perte de poids s'effectuent en plusieurs phases : d'abord une période d'initiation très hypocalorique suivi d'une phase de stabilisation du poids [249]. Le régime cétogène peut se passer de cette forme de planification du régime, la restriction calorique est fréquemment observée spontanément chez les patients suivant le régime cétogène. Ce phénomène serait provoqué par une régulation de l'appétit dans cette diète. De plus, l'absence d'aliments sucrés permet à certaines personnes de limiter la prise d'aliments dont ils auraient du mal à se passer, ce qui évite les excès délétères. Si la méthode reposant sur la limitation des apports caloriques et le régime cétogène permettent une perte de poids du même ordre de grandeur, la première provoque souvent une diminution de la masse maigre alors que le régime cétogène, avec un apport protéique adapté (minimum 0,8 à 1,4 g/kg voir 1,2 à 1,7 g/kg de masse corporelle par jour) préserve l'intégrité de la masse maigre. Cela permet de limiter le phénomène de sarcopénie observée chez les patients âgés. De plus, une diminution de la masse maigre provoque une baisse de la consommation énergétique du métabolisme basal et donc augmente le risque de reprise de poids. Toutefois, il faut faire

attention à la quantité et à la diversité des protéines ingérées : c'est le rôle de l'alimentation que d'apporter les acides aminés essentiels, et cela tout en faisant attention à l'apport d'acides aminés glucoformateurs car ces derniers en excès stimuleraient la néoglucogenèse et nuiraient ainsi à la cétogenèse.

Le diabète est une maladie de l'hyperglycémie. Le régime cétogène, en limitant le plus possible les apports en glucides, permettrait la restauration des capacités de régulation normale de la glycémie. Ces restrictions glucidiques induisent un ensemble de modifications biochimiques dont la transition vers un métabolisme énergétique centré sur l'oxydation des lipides. De plus, le diabète est aussi considéré comme une pathologie de l'insulinorésistance. Cette insulinorésistance est provoquée par l'augmentation de la quantité d'insuline nécessaire à la réponse cellulaire pour réguler la glycémie. Dès lors, la prise de traitements stimulant la sécrétion ainsi que les injections d'insuline perpétuent ce cercle vicieux ce qui accroît progressivement l'insulinorésistance et les doses de médicaments nécessaires. Contrairement à cela, la limitation des apports en glucides alimentaires de façon drastique cause en réaction une diminution de la sécrétion d'insuline et permet une restauration de la sensibilité périphérique à celle-ci. En fait, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline est la somme de plusieurs phénomènes physiologiques, comme les diminutions des masses viscérales et intermusculaires qui semblent être associées à une amélioration de la sensibilité à l'insuline au niveau périphérique [91].

En outre, la glycémie est également influencée par la synthèse de glucose endogène qui est augmentée chez les patients diabétiques. Cette augmentation a une incidence sur la glycémie à jeun dont le niveau est élevé chez ces patients. La synthèse de glucose s'effectue dans le foie, l'intestin grêle et les reins. Si la néoglucogenèse intestinale est impliquée de façon positive dans un axe neuronal entre les intestins et le cerveau, régulant le poids ainsi que la glycémie, l'élévation de la néoglucogenèse hépatique est associée au développement de l'insulinorésistance. La limitation de celle-ci a un effet bénéfique sur l'hyperglycémie à jeun. Le blocage de la glucose-6-phosphatase, enzyme de la néoglucogenèse, induit la sécrétion de FGF21 qui est impliqué dans la régulation du métabolisme énergétique et de l'angiopoïétin-related growth factor qui améliore la sensibilité à l'insuline, participe à la régulation de la thermogenèse et prévient l'obésité [244, 250]. Ainsi, il a été montré que le niveau de glycémie à jeun était diminué par rapport aux niveaux initiaux. Cela était dû à la fois à un épuisement des réserves de glycogène et à une diminution de la néoglucogenèse. Toutefois, même en cas d'absence d'apports

glucidiques, les organes glucodépendants exclusifs requièrent des apports suffisants en glucose, et donc la néoglucogenèse ne doit pas être trop freinée. L'action des corps cétoniques s'oppose à l'effet inhibiteur qu'exerce l'insuline sur la néoglucogenèse en inhibant la voie Akt. Ainsi, les corps cétoniques permettent une épargne du glucose et préservent sa synthèse tout en assurant un apport suffisant de glucose aux organes glucodépendants. C'est une action protectrice contre l'insuline.

L'évolution dans le temps des effets bénéfiques sur le métabolisme d'une alimentation cétogène semble légèrement diminuer. L'étude réalisée par Athinarayanan *et al.* montre sur deux années l'évolution de nombreux paramètres métaboliques dans le cadre du régime cétogène. Si à deux ans les bénéfices métaboliques sont positifs, il est intéressant de noter que les gains observés étaient meilleurs à 1 an après le début de l'étude. Il est possible, que compte tenu des exigences du régime cétogène, ces résultats soient dus à une moins bonne adhésion des participants à l'étude. S'il est tout de même intéressant de noter que les gains liés au régime cétogène perdurent, il reste à étudier l'évolution sur le long terme [130].

Il me semble qu'il sera important de déterminer si les effets observés dans ce type d'alimentation sont uniquement dus à la réduction drastique des glucides ou si les corps cétoniques jouent aussi un rôle majeur dans l'amélioration du diabète. Leur effet propre n'est pas tranché dans cette pathologie car en plus d'être une ressource énergétique pour l'organisme, ils sont impliqués dans la régulation de nombreuses voies métaboliques, énergétiques, inflammatoires et anti-oxydatives. Il est nécessaire d'évaluer leur pertinence à l'échelle de l'organisme. Si les corps cétoniques ne sont pas nécessaires aux mécanismes améliorant la glycémie, alors la restriction glucidique pourrait être moins stricte. L'état de cétogenèse ne serait plus requis quotidiennement et le régime pourrait-être moins contraignant. De même, si les corps cétoniques sont primordiaux alors leur apport exogène pourrait suffire, associé à une prise en charge diététique adaptée. Ainsi, il serait intéressant d'effectuer un protocole d'étude comparant les effets à long terme d'un régime modéré en glucides et lipides, associé à la prise de corps cétoniques exogènes en parallèle d'un régime cétogène classique. Certains esters de cétones sont connus pour induire des niveaux de cétonémie similaires à ceux obtenus via un régime cétogène. Le plus étudié, le (*R*)-3-hydroxybutyl (*R*)-3-hydroxybutyrate à des doses de 714 mg/kg permet d'atteindre une concentration en D- β OHB de 6 mM ce qui est comparable aux niveaux atteints dans les régimes cétogènes [76]. Cette méthode permettrait éventuellement de diminuer les

contraintes imposées par le régime si son efficacité était comparable, dans le cas contraire cela démontrerait l'importance d'une restriction stricte en glucides.

A cause de la gravité des risques d'acido-cétose et d'hypoglycémie, il est difficile de le conseiller chez les patients diabétiques de type I. Si malgré tout un patient veut suivre ce régime, il faut rappeler les risques encourus et établir un suivi renforcé. Dans le diabète gestationnel, le régime céto-gène ne devrait pas être recommandé à cause des risques de carences engendrés par un régime restrictif. A la suite de la grossesse, ces patientes sont plus à risque de déclarer plus tard un diabète de type II et il serait donc intéressant de leur proposer d'effectuer un suivi diététique.

6.4. Place de la nutrition dans une démarche de soin

Dans certains contextes, l'état de santé peut être amélioré par des modifications des habitudes alimentaires. Cependant, cette démarche n'est pas assez souvent entreprise. Elle est ignorée par les patients ou vue comme une contrainte. De plus, les bénéfices ne sont pas obtenus rapidement ou sont insuffisants. Certains praticiens anticipent cet échec des régimes et prescrivent alors plutôt des médicaments. Si bien que l'on peut se demander si la nutrition est pertinente et si elle a une place dans le soin.

L'alimentation est un besoin primaire de tout être vivant et nécessaire à sa survie. Chez l'être humain, ce besoin se double d'une dimension de plaisir. Aussi, un aliment n'a pas seulement pour vocation de nourrir le corps mais aussi de nourrir l'esprit. Cependant, cette notion de plaisir apporté par les aliments n'est pas toujours en corrélation avec un bon équilibre nutritionnel et n'est donc pas toujours adaptée à l'état physiologique de l'individu. Cette lutte entre la nécessité de s'alimenter et le plaisir de manger peut-être constatée dans la culture occidentale qui d'un côté prône l'hédonisme et de l'autre fait de la gourmandise un péché. Pourtant, un équilibre entre ces deux versants de l'alimentation est nécessaire et certaines pathologies de la malnutrition ont pour origine une altération de cette dualité comme l'obésité, l'anorexie, la cachexie... Ces pathologies partiellement liées au psychisme induisent une dégradation de l'état nutritionnel avec des répercussions physiologiques. L'alimentation est la principale source des apports exogènes du corps avec la respiration, elle exerce une influence

majeure sur l'organisme. Dès lors, proposer une approche du soin reposant sur l'alimentation pour corriger un état biologique est un cheminement rationnel. Ce fut d'ailleurs il y a longtemps une part importante de la démarche médicale établie par Hippocrate.

Cependant, cette approche nutritionnelle soulève également la question de l'acceptabilité par le patient, qui ne saurait être réduit à un simple corps biologique. A l'image de « *la madeleine de Proust* », l'alimentation concentre des valeurs profondes de l'identité : goûts, plaisirs, souvenirs, convivialité... C'est pourquoi la prise en charge nutritionnelle requiert d'avoir une approche globale de l'individu, incluant sa dimension socio-culturelle et son vécu. Ainsi, pour que le patient adhère à une démarche nutritionnelle, une diète ne peut pas se concevoir comme un acte purement médical imposé par le système soignant mais au contraire être adaptée au patient et elle doit conserver un potentiel épicurien. Pour autant, l'utilisation de régimes à visée thérapeutique doit s'effectuer selon une approche médicale et se conformer à des exigences éthiques et scientifiques. Il s'agit d'une démarche de soin puisqu'elle est mise en place dans le cadre d'un traitement ou pour la prévention d'une maladie.

Cette notion de maladie dans la démarche de soin est une question plus complexe qu'il ne peut y paraître au premier abord. En général, ce sont des critères objectifs qui sont évalués et qui se basent sur des valeurs biologiques ou des éléments diagnostiques. Par exemple, dans le cadre du diabète, les principaux critères sont biologiques, il s'agit de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée car dans les premiers stades de la maladie, les patients ne ressentent pas de symptômes. Si ces critères sont objectifs, cela n'est pas toujours le cas pour le patient, ainsi pour George Canguilhem « *en matière de normes biologiques, c'est toujours à l'individu qu'il faut se référer* » [252]. Donc l'individu peut être malade selon son bilan biologique mais ne pas se ressentir malade. Aussi, dans le contexte d'une maladie silencieuse comme peut l'être le diabète, un patient pourra ne pas se sentir malade et subir des comorbidités de nombreuses années après le début de la pathologie alors qu'une démarche de soin aurait limité ce risque. Pourtant, pour être légitime celle-ci se doit d'être acceptée par le patient. Aussi, sur cette autonomie du patient Pierre le Coz indique : « *En droit, sinon dans les faits, le patient a son mot à dire. Il est co-auteur des choix thérapeutiques qui le concernent. La médecine lui propose une solution médicale et c'est à lui de décider de l'opportunité de son application à son cas personnel* » [253]. Cet aspect de la prise en charge est nécessaire même si cela aura pour conséquence de la complexifier. En cas de refus de soin par le patient, la réponse du thérapeute ne peut être injonctive, il se doit alors

d'informer et d'apporter des éléments d'éducation thérapeutique à l'individu par la discussion de façon à obtenir son consentement dans le respect tout en évitant une approche de type « paternalisme médical » [254]. Cette démarche préalable à la mise en place du soin requiert de l'investissement de la part des professionnels de santé, et donc du temps et des moyens, ce qui peut être difficile à accorder au patient à l'heure de la rationalité économique dans notre système de santé.

Pourtant, il est de la responsabilité des pouvoirs publics que d'assurer la prise en compte du consentement des patients. Le respect de la dignité humaine se doit d'être au cœur des engagements de la médecine moderne [254]. Cette problématique du respect du patient est un des griefs de la population conduisant à la défiance à l'encontre des pratiques médicales et des professionnels de santé. Ce problème de santé publique pourtant important reste relativement sans réponse, ce qui concourt au recours par les patients aux médecines alternatives, dont certaines sont proches des dérives sectaires... Certaines de ces approches promeuvent des pratiques alimentaires extrêmes, dangereuses, non adaptées et ne reposant pas sur des connaissances rigoureuses et scientifiques. Elles peuvent mettre en danger la santé des personnes qui les suivent [255]. Dans tous les cas, si le patient n'est pas partie prenante dans la démarche du soin, se pose inmanquablement la question de sa motivation. Celle-ci sera limitée, voire nulle, ce qui nuira alors à l'efficacité des recommandations nutritionnelles. Les contraintes que les régimes alimentaires imposent parfois sur la vie quotidienne : absence d'aliments transformés rapides à cuisiner, diminution ou arrêt d'aliments « addictifs » ..., en comparaison de la facilité de prise de médicaments par voie orale, nécessitent que les patients soient acteurs dans la démarche de soins. Être acteur de sa santé est recherché par certains patients, d'autant plus que cette démarche tend à limiter la prise de médicaments et se veut plus naturelle.

A l'heure actuelle, le système de santé doit faire face à une augmentation importante des dépenses nécessaires à la prise en charge des patients. Or, en ce qui concerne le coût d'une approche nutritionnelle, celui-ci est plus faible que celui de la prise en charge classique des pathologies métaboliques [256]. En France, les pouvoirs publics investissent de plus en plus le champ de la prévention alimentaire, à l'image du Plan Obésité (PO), du PNNS ainsi que la multiplication des études sur le sujet telles que l'étude ESTEBAN... Toutefois, l'approche de soin par la nutrition tend à être mésestimée. Une formation adaptée du personnel soignant dans le domaine de la nutrition devrait être acquise, les médecins eux-mêmes la jugent insuffisante [257].

En 2009, dans un rapport au ministre de la Santé par le Pr Ambroise Martin, il était souligné le faible positionnement de la nutrition dans l'enseignement médical en France : « *L'absence de technicité apparente de la nutrition courante (au sens de la nécessité du recours à des instruments biologiques, d'imagerie ou d'exploration sophistiqués) comme la réelle difficulté d'obtention de résultats probants rapides sont vraisemblablement des éléments, parmi d'autres éléments liés à son enseignement (...), qui expliquent en partie la désaffection du corps médical en exercice ou en formation vers cette discipline* » [255]. De même, la durée de formation des études de nutritionnistes en France est plus courte que dans les autres pays européens [256]. Enfin, si une consultation avec un médecin nutritionniste peut être remboursée par la sécurité sociale, ce n'est pas le cas d'une consultation avec un diététicien y compris pour les patients en affection de longue durée (ALD).

Avant le XXème siècle, l'alimentation constituait une part importante de la médecine, puis les progrès de la science ont entraîné une technologisation de la santé et une standardisation de plus en plus importante par l'établissement de normes de qualité. Or, il y a un grand écart entre la standardisation de l'alimentation et sa nature individualisée. En outre, la nutrition est une science transversale, qui s'inscrit dans un grand nombre de disciplines, elle est donc complexe à appréhender dans sa globalité (fig. 10). Ainsi, l'instauration de régimes à visée thérapeutique doit se faire selon approche pluridisciplinaire et personnalisée, et s'accorde mal à une démarche standardisée.

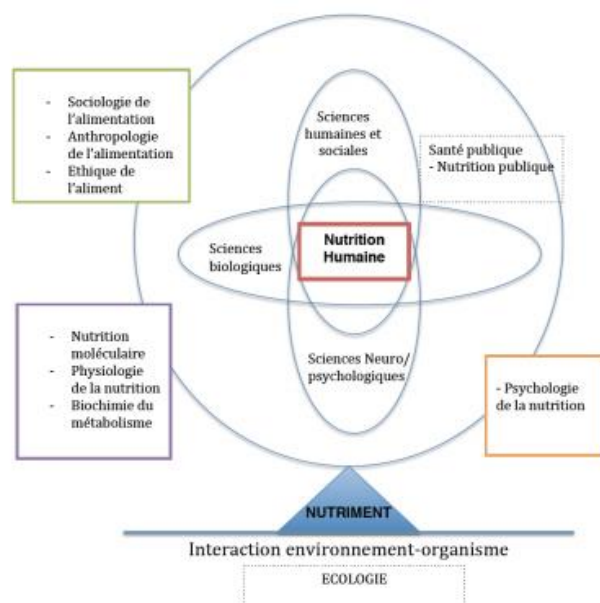


Figure 10 : Multidisciplinarité de la science de la nutrition, tiré de Cardenas [255]

Au regard des objectifs de santé ciblés par les régimes à visée thérapeutique, il semble possible d'effectuer des analogies avec les médicaments. Aussi, comme tout traitement, la question du rapport bénéfice-risque se pose mais aussi celui de l'observance. Un aspect important des médicaments est leur galénique qui a une influence majeure sur l'observance. Si l'on applique la logique de la galénique à un régime alors on peut en imaginer les avantages et inconvénients :

- Aucun process industriel n'est absolument nécessaire
- Ne nécessite aucun nouveau réseau de distribution
- Pas de problématique de propriété intellectuelle
- Standardisation et établissement de normes difficilement applicables
- Demande une formation du personnel de santé
- Demande une éducation du patient
- Peut nécessiter un suivi des normes biologiques
- Personnalisée
- Variations inter-individuelles de la réponse physiologique
- « Naturelle »
- Ecart alimentaire impossibles dans le cadre du régime cétogène
- Préparation par le patient chronophage (menu + repas) => anticipation
- Fréquence des prises : pluriquotidienne, à chaque repas
- Prise *per os*
- Intégré à une activité pluriquotidienne
- Modifie une activité pluriquotidienne
- Contrainte pour la prise en ambulatoire
- Médicalisation de l'alimentation

En considérant l'ensemble de ces éléments se pose la question de savoir pourquoi une thérapie basée sur la nutrition serait acceptée et adoptée par le patient et pourquoi le thérapeute proposerait ce type de prise en charge. A quel moment de son vécu un patient préférera changer son alimentation et donc son mode de vie, plutôt que de prendre un médicament ? Est-ce une prise par voie orale ou deux ou trois ? Une piqûre par semaine, une par jour, plusieurs par jour ? Cette réponse est variable selon le patient et reprend la question du rapport bénéfice-risque-

contrainte d'une prise en charge. Quoi qu'il en soit il faut donner le choix au patient. Dans une prise en charge nutritionnelle, le patient est partie prenante et celle-ci est individualisée ce qui humanise le soin. Toutefois, il y a un consensus à trouver entre la nécessité d'un équilibre nutritionnel et la liberté de choix alimentaire. Cette marge entre ces deux aspects est d'autant plus étroite que le régime est restrictif. Plus l'équilibre nutritionnel est la priorité, plus l'alimentation sera vécue comme un soin médical et donc sera une contrainte, ce qui nuit à l'adhésion du patient. A l'opposé, plus il y a de liberté dans l'alimentation et plus le risque est grand que le régime soit inefficace voir néfaste.

Un praticien pourrait avoir une réticence à orienter un patient vers une alimentation cétogène en raison des restrictions qu'elle impose. Néanmoins, le principe selon lequel un régime restrictif est foncièrement néfaste pour la santé n'est pas pertinent : la plupart des individus ne mangent pas réellement de tout et de fait, une telle alimentation pourrait être qualifiée de restrictive. Dans la pratique, certains individus auront des pratiques alimentaires respectant les règles d'un régime équilibré et d'autres suivront des régimes ayant des effets délétères pour leur santé, cela en fonction de la nourriture ingérée et de leurs habitudes alimentaires. C'est la diversité des aliments ingérés et ce, dans des proportions adaptées qui permet l'équilibre alimentaire. Ainsi par exemple, un régime végétarien pourra être équilibré. Un régime est qualifié équilibré quand il répond aux besoins énergétiques et en nutriments d'un individu dans le contexte physiologique qui lui est propre sans excès ni nocivité. Ainsi, s'il est vrai qu'un régime restrictif, au sens usuel du terme, est par nature complexe à équilibrer, cela est possible à condition d'établir une approche rigoureuse comme peut le démontrer le régime végétarien. L'un des freins à l'encontre du régime cétogène est la marge étroite dont on dispose pour qu'il soit équilibré. Dès lors, la principale question est donc : est-ce qu'un régime très riche en lipides et stimulant la synthèse de corps cétoniques par la limitation des apports glucidiques peut-être sain ? Il faut également se demander si le niveau de contraintes que cela implique pour suivre un tel régime offre en contrepartie des bénéfices suffisants. Si cela dépend du contexte pathologique de chaque patient, répondre à ces questions passe par l'évaluation du rapport bénéfice-risque ainsi que la probabilité d'adhésion au régime.

Dans les régimes, l'adhésion repose sur plusieurs éléments : l'effet satiétogène du régime, l'éducation nutritionnelle, l'adaptation socio-culturelle et individuelle, le suivi du patient et l'accès aux aliments. La rapidité d'action et son efficacité peuvent également constituer des

sources de motivation pour le patient pour poursuivre la diète. Dans le contexte de la perte de poids, par exemple, le régime cétogène peut répondre à ces critères. Toutefois, dans le domaine de l'alimentation un type de diète ne peut pas correspondre à tout le monde. Il faut trouver en collaboration avec le patient le régime qui lui conviendra le mieux, car dans les troubles métaboliques, c'est avant tout l'adhésion qui sera l'une des clés de l'efficacité de la prise en charge. Les améliorations hygiéno-diététiques sont souvent recommandées aux patients pour soigner ou diminuer les risques de certaines pathologies liées au mode de vie ainsi que leurs conséquences. Cependant, il a été montré que les conseils des professionnels de santé peuvent se révéler insuffisants pour induire une modification du comportement des patients. Par exemple, si l'activité physique est reconnue pour son action positive sur la santé, les patients recevant des conseils sur ce sujet n'étaient souvent pas plus actifs par la suite. Toutefois, lorsqu'une démarche complète, c'est-à-dire comportant des évaluations détaillées ainsi que la fixation d'objectifs, a été proposée, il y a eu des résultats notables [258]. Cela montre l'importance de la réflexion à mener pour proposer une approche adaptée qui provoque l'adhésion des patients aux conseils hygiéno-diététiques. L'adhésion par le patient est la clef de voute de ce type de prise en charge. Or, dans le cadre d'une thèse de médecine sur l'adhésion aux règles hygiéno-diététiques des patients diabétiques de type II, les personnes interrogées citaient la lassitude et la prise de repas à l'extérieur comme frein à l'application de ces mesures [259], il est donc nécessaire d'avoir une réflexion sur ces points afin d'améliorer l'efficacité du soin.

Dans les pathologies avec un contexte métabolique ou inflammatoire, le suivi d'un régime moins contraignant et complexe que le régime cétogène tel que le régime méditerranéen ou le régime d'Okinawa semble apporter des bénéfices intéressants pour la santé. Ces régimes ont en commun la promotion d'une certaine frugalité. Ainsi, le régime d'Okinawa est riche en légumes, en fruits et poissons gras. La densité calorique des aliments y est importante ainsi que la notion de « *Hara Hachi Bu* » qui consiste à arrêter de manger avant d'être rassasié. Quant au régime méditerranéen, dont il existe plusieurs variantes, il repose en général sur une consommation modérée de viande et de glucides, il privilégie les légumes ainsi que les poissons. Les préparations culinaires se font avec de l'huile d'olive. Ainsi l'abondance en acides gras, particulièrement en acides gras insaturés, y est généralement supérieure à celle d'un régime classique avec 40 % des apports journaliers. En outre, en plus d'inciter à ne pas avoir des apports caloriques excessifs, ces diètes rejettent les aliments transformés et les glucides simples dont la nocivité fait consensus.

6.5. Perspectives

Si les cas de pathologies non transmissibles ne cessent de progresser de façon massive dans le monde, il ne semble pas à l'heure actuelle que le régime cétogène soit une solution à lui seul. Dans un premier temps, des efforts importants devraient être fait afin de prévenir ces pathologies en éduquant les populations et particulièrement ceux qui sont les plus à risques dans leurs pratiques hygiéno-diététiques. De plus, il semble important de légiférer, notamment via des taxes sur les aliments délétères pour la santé afin d'en décourager la consommation. Dans la population générale, le régime cétogène s'inscrirait comme une offre nutritionnelle alternative, qui pourrait convenir à certaines personnes à condition que la personne y adhérant soit bien averti au sujet de ce régime.

Aussi, face au nombre croissant de pratiquants pour différents types de régime, un des rôles du professionnel de santé est selon moi d'avoir la volonté de s'informer et d'informer la patientèle sur leurs risques inhérents à ces régimes. Il doit pouvoir évaluer si la pratique alimentaire est à risque pour un patient et de le conseiller au mieux, sans préjugés. Il est à mon sens important de maintenir le dialogue et être pédagogue afin d'éviter que le patient soit en rupture avec le système de santé. En fonction des situations, il est recommandé de décourager certains patients de pratiques à risques afin d'éviter des carences et dans certains cas corriger ces carences par la prise de compléments alimentaires adaptés et encourager l'équilibre alimentaire en promouvant de bonnes pratiques nutritionnelles.

Alors que le régime cétogène illustre la formidable adaptabilité de l'organisme, son potentiel semble réel dans certains contextes de soins. Cependant, des études doivent être menées pour mieux appréhender son mode d'action et ses effets thérapeutiques, et s'assurer de son innocuité. Ces études doivent être réalisées pendant un temps suffisamment long et avec un nombre important de participants afin de collecter des données statistiquement significatives. La méthodologie de ces études devrait être le plus souvent randomisée pour avoir de meilleurs critères d'évaluation. Ces conditions d'étude viennent du fait qu'un grand nombre de paramètres sont influencées par la nutrition et qu'il existe une grande variabilité inter-individuelle. Cela permettrait de dégager les profils de personnes les plus susceptibles d'être de bons répondants au régime ou inversement ceux qui sont les plus à risque de développer les effets secondaires en

tenant compte de données génétique, sociale et culturelle. Il est essentiel d'avoir une prise en charge adaptée au profil des patients. Il faut par exemple savoir que le risque de diabète de type II en fonction de l'IMC varie selon l'origine ethnique des individus. Ainsi, si ce seuil est de 30,0 chez les caucasiens, il est de 23,9 pour les populations d'Asie du Sud, de 26,9 pour les personnes originaires de Chine, 28,1 pour les individus afro-américains et enfin 26,6 pour les personnes d'origine arabe [260]. De même, lorsque les institutions proposent des guides sur l'alimentation, ceux-ci sont assez souvent peu adaptés aux pratiques culturelles et habitudes alimentaires qui y sont liées. Or, cela devient nécessaire dans les pays comme les Etats-Unis où la prévalence de certaines pathologies est importante chez certaines minorités ethniques [261].

Afin d'améliorer l'adhésion du patient à un régime, il se développe de plus en plus d'outils numériques en ligne pour aider au suivi du régime. Ces outils sont particulièrement bénéfiques pour les personnes qui ont peu de temps, manquent de moyens de locomotion, de soutien social ou de ressources financières. Cette méthode a montré son efficacité dans le cadre du régime cétogène chez les patients motivés [126, 256]. Pour assurer la sécurité de son suivi, le développement de moyens simples de monitoring des corps cétoniques a permis de diminuer les risques d'acido-cétose tout en permettant d'évaluer l'efficacité du régime. Ceux-ci sont également des atouts pour suivre la cétonémie des patients, ce qui peut s'avérer intéressant dans le cadre de la recherche. Autre aspect, il existe de plus en plus de produits de nutrition adaptés à ce régime comme Ketoprep®. Leur formulation respecte les ratios lipides/(protéines + glucides) du régime cétogène appliqué dans le cadre du traitement des épilepsies chez les enfants. Ces formulations permettent une meilleure adhésion grâce à leur facilité d'emploi. De même, l'industrie agroalimentaire s'intéresse au marché du régime cétogène et propose de plus en plus d'aliments respectant ses exigences. Toutefois, même si cela peut aider à adhérer au régime, ceci implique la consommation d'aliments transformés et les problèmes qui en découlent.

La complexité du régime et la volonté d'individualisation de celui-ci conduit à tenir compte d'une multitude de données. C'est pourquoi, il devient indispensable d'utiliser des logiciels pour traiter et analyser l'ensemble des paramètres, d'avoir recours à des algorithmes pour organiser et planifier les repas. On pourrait imaginer le recours à l'intelligence artificielle pour élaborer des menus sur-mesure en fonction du profil génétique du patient, de son environnement, de son activité physique du jour, de son état de santé ou de tout autre paramètre qui pourrait influencer son alimentation tel que la vitesse de digestion... Ces éléments requièrent des appareils de

collectes de données physiologiques et la création en amont de bases de données intégrant des banques de données. Cette façon de prendre en compte ces paramètres est appelée nutrition de précision [263]. Si ce genre d'approche sur-mesure semble prometteuse, cela soulève des questions éthiques.

Parmi les pistes intéressantes concernant le régime cétogène, il y a les résultats obtenus dans le cadre des troubles de la fertilité chez les femmes touchées par le PCOS. Ce dernier est un trouble relativement fréquent chez les femmes en surpoids. En effet, la perte de poids et la diminution de la résistance à l'insuline ont amélioré le profil hormonal associé à la fertilité [264]. Dans une étude, des patientes touchées par le PCOS sont tombées enceintes alors qu'auparavant elles n'y étaient pas parvenues.

D'autres études pourraient éclairer sur le lien entre le BDNF et les corps cétoniques. Le rôle du BDNF dans le métabolisme nécessite encore d'être exploré. Des études cherchent à établir sa fonction dans un certain nombre de maladies non transmissibles, avec des résultats parfois discordants comme par exemple dans le diabète de type II où son niveau de concentration est tantôt élevé ou tantôt faible [265]. Le diabète de type II est associé à un surrisque de déclin cognitif avec l'âge, certains chercheurs émettent l'hypothèse d'un lien avec une baisse de la sécrétion BDNF dans le diabète.

Le métabolisme cétogène pourrait jouer un rôle dans l'étiologie du diabète de type II. Une étude a évalué l'efficacité d'une diminution de l'activité de l'enzyme SCOT, causée par le pimozide, en traitement du diabète de type II dans un modèle de souris obèses hyperglycémiques. L'étude a montré que la prise de pimozide a amélioré la glycémie chez les souris. Cette piste illustre qu'une altération du métabolisme des cétones pourrait être l'une des causes de cette pathologie. L'inhibition de SCOT diminue la cétolyse, ce qui, indirectement, augmente l'activité de la pyruvate déshydrogénase et donc l'oxydation des glucides [68]. Toutefois, il est également possible que cela ait provoqué une augmentation de la cétonémie et que c'est l'action des corps cétoniques qui a eu un effet bénéfique. Par ailleurs, chez l'humain, il est à noter que des épisodes d'acidocétose ont été rapportés grâce à la pharmacovigilance menée chez des patients traités par le pimozide, alors qu'ils ne présentaient pas d'antécédent d'hypoglycémie diabétique. Chez ceux-ci, l'inhibition de la cétolyse a augmenté la concentration des corps cétoniques circulants [266]. Toutefois, le pimozide est un antipsychotique : les caractéristiques du produit font état d'un risque de trouble du métabolisme, notamment de

risque de diabète, risque fréquent lié à cette classe thérapeutique. De plus, ce médicament diminuerait les capacités du cerveau à utiliser les corps cétoniques ce qui est dangereux. Ainsi, si l'on envisageait d'utiliser cette voie thérapeutique contre le diabète, il faudrait découvrir une molécule qui ne puisse pas franchir la barrière hémato-encéphalique et n'induisse pas de trouble métabolique tout en surveillant le risque d'acidocétose Afin de mieux appréhender l'effet de l'inhibition de SCOT dans le diabète, il pourrait être utile d'étudier la prévalence du diabète chez les patients ayant suivi un traitement de pimozide prolongé. De même, il serait intéressant d'étudier la prévalence du diabète chez les personnes hétérozygotes porteurs d'un allèle SCOT déficient.

Bibliographie

- [1] T. L. Halton, W. C. Willett, S. Liu, J. E. Manson, M. J. Stampfer, et F. B. Hu, « Potato and french fry consumption and risk of type 2 diabetes in women », *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, n° 2, p. 284-290, févr. 2006, doi: 10.1093/ajcn/83.2.284.
- [2] E. S. Ford et W. H. Dietz, « Trends in energy intake among adults in the United States: findings from NHANES », *Am J Clin Nutr*, vol. 97, n° 4, p. 848-853, avr. 2013, doi: 10.3945/ajcn.112.052662.
- [3] C. Verdot, « Activité physique et sédentarité dans la population française. Situation en 2014-2016 et évolution depuis 2006-2007 », p. 9.
- [4] World Health Organization, « Noncommunicable diseases France profile 2016 ». https://www.who.int/nmh/countries/2018/fra_en.pdf?ua=1 (consulté le 18 décembre 2020).
- [5] World Health Organization et Regional Office for Europe, *Health 2020: a European policy framework and strategy for the 21st century*. 2013.
- [6] C. Bommer, E. Heesemann, V. Sagalova, J. Manne-Goehler, R. Atun, T. Bärnighausen, et S. Vollmer, « The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study », *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, n° 6, p. 423-430, 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30097-9.
- [7] Haute Autorité de Santé, « Consultation diététique réalisée par un diététicien », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_272510/fr/consultation-dietetique-realisee-par-un-dieteticien (consulté le 30 septembre 2020).
- [8] P. BERCHE, « L'histoire du scorbut - La Revue de Biologie Médicale », *La revue de Biologie Médicale*. <https://www.revuebiologiemedicale.fr/biologie-et-histoire/biologie-et-histoire-archives/608-l-histoire-du-vaccin-contre-la-meningite-a-meningocoques-a-1963-1973-une-entreprise-collaborative-5.html> (consulté le 14 septembre 2020).
- [9] A. Keys, A. Menotti, C. Aravanis, H. Blackburn, B. S. Djordevic, R. Buzina, A. S. Dontas, F. Fidanza, M. J. Karvonen, et N. Kimura, « The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years », *Prev Med*, vol. 13, n° 2, p. 141-154, mars 1984, doi: 10.1016/0091-7435(84)90047-1.
- [10] L. Schwingshackl, G. Hoffmann, A.-M. Lampousi, S. Knüppel, K. Iqbal, C. Schwedhelm, A. Bechthold, S. Schlesinger, et H. Boeing, « Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies », *Eur J Epidemiol*, vol. 32, n° 5, p. 363-375, 2017, doi: 10.1007/s10654-017-0246-y.
- [11] L. Schwingshackl, C. Schwedhelm, G. Hoffmann, A.-M. Lampousi, S. Knüppel, K. Iqbal, A. Bechthold, S. Schlesinger, et H. Boeing, « Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies », *Am J Clin Nutr*, vol. 105, n° 6, p. 1462-1473, 2017, doi: 10.3945/ajcn.117.153148.
- [12] R. G. Levy et P. P. Cooper, « Ketogenic diet for epilepsy », *Cochrane database of systematic reviews*, n° 3, 2003.

- [13] S. Madzhidova et L. Sedrakyan, « The Use of Dietary Interventions in Pediatric Patients », *Pharmacy (Basel)*, vol. 7, n° 1, janv. 2019, doi: 10.3390/pharmacy7010010.
- [14] S. T. Henderson, « Ketone bodies as a therapeutic for Alzheimer's disease », *Neurotherapeutics*, vol. 5, n° 3, p. 470-480, juill. 2008, doi: 10.1016/j.nurt.2008.05.004.
- [15] K. W. Barañano et A. L. Hartman, « The Ketogenic Diet: Uses in Epilepsy and Other Neurologic Illnesses », *Curr Treat Options Neurol*, vol. 10, n° 6, p. 410-419, nov. 2008.
- [16] A.-K. Kraeuter, R. Phillips, et Z. Sarnyai, « Ketogenic therapy in neurodegenerative and psychiatric disorders: From mice to men », *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 101, p. 109913, juill. 2020, doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109913.
- [17] C. Churuangasuk, D. Griffiths, M. E. J. Lean, et E. Combet, « Impacts of carbohydrate-restricted diets on micronutrient intakes and status: A systematic review », *Obes Rev*, vol. 20, n° 8, p. 1132-1147, 2019, doi: 10.1111/obr.12857.
- [18] NACRe, INCA, « Fiche Repères Jeûne, régimes, restrictifs et cancer 2017.pdf ». https://www6.inrae.fr/nacre/content/download/5449/46457/version/1/file/Fiche-Rep%C3%A8res-INCA-NACRe-Jeune_r%C3%A9gimes_restrictifs_et_cancer_2017.pdf (consulté le 18 mai 2021).
- [19] ANSES, « Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement ». <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0099Ra.pdf> (consulté le 14 avril 2021).
- [20] J. C. Larosa, A. G. Fry, R. Muesing, et D. R. Rosing, « Effects of high-protein, low-carbohydrate dieting on plasma lipoproteins and body weight », *J Am Diet Assoc*, vol. 77, n° 3, p. 264-270, sept. 1980.
- [21] M. S. Westerterp-Plantenga, S. G. Lemmens, et K. R. Westerterp, « Dietary protein - its role in satiety, energetics, weight loss and health », *Br. J. Nutr.*, vol. 108 Suppl 2, p. S105-112, août 2012, doi: 10.1017/S0007114512002589.
- [22] S. D. Phinney, « Ketogenic diets and physical performance », *Nutr Metab (Lond)*, vol. 1, n° 1, p. 2, août 2004, doi: 10.1186/1743-7075-1-2.
- [23] G. Taubes, *Good Calories, Bad Calories*. Knopf Doubleday Publishing Group, 2007.
- [24] Anonyme, « Deux siècles de régimes : ceux qui marchent, ceux qui échouent ». <https://www.lanutrition.fr/forme/bien-dans-son-poids/les-regimes-a-la-loupe/deux-siecles-de-regimes-ceux-qui-marchent-ceux-qui-echouent-> (consulté le 14 septembre 2020).
- [25] R. M. WILDER, « The effects of ketonemia on the course of epilepsy », in *Mayo Clin Proc*, 1921, vol. 2, p. 307-308.
- [26] S. Höhn, B. Dozières-Puyravel, et S. Auvin, « History of dietary treatment from Wilder's hypothesis to the first open studies in the 1920s », *Epilepsy Behav*, vol. 101, déc. 2019, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106588.
- [27] A. Keys, « Atherosclerosis: a problem in newer public health », *J Mt Sinai Hosp N Y*, vol. 20, n° 2, p. 118-139, août 1953.
- [28] K.-T. Khaw, S. J. Sharp, L. Finikarides, I. Afzal, M. Lentjes, R. Luben, et N. G. Forouhi, « Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other

- cardiovascular risk factors in healthy men and women », *BMJ Open*, vol. 8, n° 3, p. e020167, mars 2018, doi: 10.1136/bmjopen-2017-020167.
- [29] A. P. Simopoulos, « The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids », *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 56, n° 8, p. 365-379, oct. 2002, doi: 10.1016/S0753-3322(02)00253-6.
- [30] A. H. Mariamenatu et E. M. Abdu, « Overconsumption of Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) versus Deficiency of Omega-3 PUFAs in Modern-Day Diets: The Disturbing Factor for Their “Balanced Antagonistic Metabolic Functions” in the Human Body », *J Lipids*, vol. 2021, p. 8848161, 2021, doi: 10.1155/2021/8848161.
- [31] D. Mozaffarian, T. Pischon, S. E. Hankinson, N. Rifai, K. Joshipura, W. C. Willett, et E. B. Rimm, « Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women », *Am J Clin Nutr*, vol. 79, n° 4, p. 606-612, avr. 2004.
- [32] J. S. Volek, S. D. Phinney, R. M. Krauss, R. J. Johnson, L. R. Saslow, B. Gower, W. S. Yancy, J. C. King, *et al.*, « Alternative Dietary Patterns for Americans: Low-Carbohydrate Diets », *Nutrients*, vol. 13, n° 10, p. 3299, sept. 2021, doi: 10.3390/nu13103299.
- [33] S. Réhault-Godbert, N. Guyot, et Y. Nys, « The Golden Egg: Nutritional Value, Bioactivities, and Emerging Benefits for Human Health », *Nutrients*, vol. 11, n° 3, mars 2019, doi: 10.3390/nu11030684.
- [34] Anonyme, « [finding-foods-with-healthy-fats.jpg](https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/30/2012/10/finding-foods-with-healthy-fats.jpg) (698x840) ». <https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/30/2012/10/finding-foods-with-healthy-fats.jpg> (consulté le 23 avril 2022).
- [35] T. Walczyk et J. Y. Wick, « The Ketogenic Diet: Making a Comeback », *Consult Pharm*, vol. 32, n° 7, p. 388-396, juill. 2017, doi: 10.4140/TCP.n.2017.388.
- [36] A.-M. Lundsgaard, J. B. Holm, K. A. Sjøberg, K. N. Bojsen-Møller, L. S. Myrmel, E. Fjære, B. A. H. Jensen, T. S. Nicolaisen, *et al.*, « Mechanisms Preserving Insulin Action during High Dietary Fat Intake », *Cell Metab*, vol. 29, n° 1, p. 50-63.e4, 08 2019, doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.022.
- [37] J. V. Nielsen, C. Gando, E. Joensson, et C. Paulsson, « Low carbohydrate diet in type 1 diabetes, long-term improvement and adherence: A clinical audit », *Diabetol Metab Syndr*, vol. 4, p. 23, mai 2012, doi: 10.1186/1758-5996-4-23.
- [38] T. J. W. McDonald et M. C. Cervenka, « Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders », *Neurotherapeutics*, vol. 15, n° 4, p. 1018-1031, oct. 2018, doi: 10.1007/s13311-018-0666-8.
- [39] Y. Liu et H.-S. Wang, « Medium-chain Triglyceride Ketogenic Diet, An Effective Treatment for Drug-resistant Epilepsy and A Comparison with Other Ketogenic Diets », *Biomed J*, vol. 36, n° 1, p. 9, 2013, doi: 10.4103/2319-4170.107154.
- [40] E. H. Kossoff, B. A. Zupec-Kania, P. E. Amark, K. R. Ballaban-Gil, A. G. Christina Bergqvist, R. Blackford, J. R. Buchhalter, R. H. Caraballo, *et al.*, « Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group », *Epilepsia*, vol. 50, n° 2, p. 304-317, févr. 2009, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x.

- [41] P. Acharya, C. Acharya, C. Thongprayoon, P. Hansrivijit, S. R. Kanduri, K. Kovvuru, J. Medaura, P. Vaitla, *et al.*, « Incidence and Characteristics of Kidney Stones in Patients on Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Diseases*, vol. 9, n° 2, mai 2021, doi: 10.3390/diseases9020039.
- [42] C. J. d C. Harvey, G. M. Schofield, et M. Williden, « The use of nutritional supplements to induce ketosis and reduce symptoms associated with keto-induction: a narrative review », *PeerJ*, vol. 6, mars 2018, doi: 10.7717/peerj.4488.
- [43] S. K. Kessler, E. G. Neal, C. S. Camfield, et E. H. Kossoff, « Dietary therapies for epilepsy: Future research », *Epilepsy Behav*, vol. 22, n° 1, p. 17-22, sept. 2011, doi: 10.1016/j.yebeh.2011.02.018.
- [44] L. T. Pijls, H. de Vries, A. J. Donker, et J. T. van Eijk, « The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 14, n° 6, p. 1445-1453, juin 1999, doi: 10.1093/ndt/14.6.1445.
- [45] M. S. Westerterp-Plantenga, A. Nieuwenhuizen, D. Tomé, S. Soenen, et K. R. Westerterp, « Dietary protein, weight loss, and weight maintenance », *Annu Rev Nutr*, vol. 29, p. 21-41, 2009, doi: 10.1146/annurev-nutr-080508-141056.
- [46] L. Gupta, D. Khandelwal, S. Kalra, P. Gupta, D. Dutta, et S. Aggarwal, « Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives », *J Postgrad Med*, vol. 63, n° 4, p. 242-251, 2017, doi: 10.4103/jpgm.JPGM_16_17.
- [47] E. C. Westman, J. Mavropoulos, W. S. Yancy, et J. S. Volek, « A review of low-carbohydrate ketogenic diets », *Curr Atheroscler Rep*, vol. 5, n° 6, p. 476-483, nov. 2003, doi: 10.1007/s11883-003-0038-6.
- [48] A. Mardinoglu, H. Wu, E. Bjornson, C. Zhang, A. Hakkarainen, S. M. Räsänen, S. Lee, R. M. Mancina, *et al.*, « An Integrated Understanding of the Rapid Metabolic Benefits of a Carbohydrate-Restricted Diet on Hepatic Steatosis in Humans », *Cell Metab*, vol. 27, n° 3, p. 559-571.e5, mars 2018, doi: 10.1016/j.cmet.2018.01.005.
- [49] E. H. Kossoff, B. A. Zupec-Kania, S. Auvin, K. R. Ballaban-Gil, A. G. C. Bergqvist, R. Blackford, J. R. Buchhalter, R. H. Caraballo, *et al.*, « Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group », *Epilepsia Open*, vol. 3, n° 2, p. 175-192, 2018, doi: <https://doi.org/10.1002/epi4.12225>.
- [50] O. E. Owen, A. P. Morgan, H. G. Kemp, J. M. Sullivan, M. G. Herrera, et G. F. Cahill, « Brain Metabolism during Fasting* », *J Clin Invest*, vol. 46, n° 10, p. 1589-1595, oct. 1967.
- [51] M. A. B. Veldhorst, M. S. Westerterp-Plantenga, et K. R. Westerterp, « Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 90, n° 3, p. 519-526, sept. 2009, doi: 10.3945/ajcn.2009.27834.
- [52] P. Rojas-Morales, E. Tapia, et J. Pedraza-Chaverri, « β -Hydroxybutyrate: A signaling metabolite in starvation response? », *Cellular Signalling*, vol. 28, n° 8, p. 917-923, août 2016, doi: 10.1016/j.cellsig.2016.04.005.
- [53] A. Nehlig, « Brain uptake and metabolism of ketone bodies in animal models », *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, vol. 70, n° 3, p. 265-275, mars 2004, doi: 10.1016/j.plefa.2003.07.006.

- [54] T. Fukao, G. D. Lopaschuk, et G. A. Mitchell, « Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 70, n° 3, p. 243-251, mars 2004, doi: 10.1016/j.plefa.2003.11.001.
- [55] H. A. Krebs, « The regulation of the release of ketone bodies by the liver », *Adv. Enzyme Regul.*, vol. 4, p. 339-354, 1966, doi: 10.1016/0065-2571(66)90027-6.
- [56] N. Vijay et M. E. Morris, « Role of Monocarboxylate Transporters in Drug Delivery to the Brain », *Curr Pharm Des*, vol. 20, n° 10, p. 1487-1498, 2014.
- [57] M. A. Felmler, R. S. Jones, V. Rodriguez-Cruz, K. E. Follman, et M. E. Morris, « Monocarboxylate Transporters (SLC16): Function, Regulation, and Role in Health and Disease », *Pharmacol Rev*, vol. 72, n° 2, p. 466-485, avr. 2020, doi: 10.1124/pr.119.018762.
- [58] A. Chenouard, S. Vuillaumier-Barrot, N. Seta, et A. Kuster, « A Cause of Permanent Ketosis: GLUT-1 Deficiency », *JIMD Rep*, vol. 18, p. 79-83, sept. 2014, doi: 10.1007/8904_2014_352.
- [59] R. L. Leino, D. Z. Gerhart, R. Duelli, B. E. Enerson, et L. R. Drewes, « Diet-induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain », *Neurochem Int*, vol. 38, n° 6, p. 519-527, mai 2001, doi: 10.1016/s0197-0186(00)00102-9.
- [60] L. B. Achanta et C. D. Rae, « β -Hydroxybutyrate in the Brain: One Molecule, Multiple Mechanisms », *Neurochem Res*, vol. 42, n° 1, p. 35-49, janv. 2017, doi: 10.1007/s11064-016-2099-2.
- [61] K. Pierre et L. Pellerin, « Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function », *Journal of Neurochemistry*, vol. 94, n° 1, p. 1-14, 2005, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03168.x>.
- [62] S. Karanth et A. Schlegel, « The Monocarboxylate Transporter SLC16A6 Regulates Adult Length in Zebrafish and Is Associated With Height in Humans », *Front Physiol*, vol. 9, janv. 2019, doi: 10.3389/fphys.2018.01936.
- [63] P. Puchalska et P. A. Crawford, « Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics », *Cell Metabolism*, vol. 25, n° 2, p. 262-284, févr. 2017, doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.022.
- [64] C. Le Foll et B. E. Levin, « Fatty acid-induced astrocyte ketone production and the control of food intake », *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, vol. 310, n° 11, p. R1186-R1192, juin 2016, doi: 10.1152/ajpregu.00113.2016.
- [65] A. E. Wentz, D. A. d'Avignon, M. L. Weber, D. G. Cotter, J. M. Doherty, R. Kerns, R. Nagarajan, N. Reddy, N. Sambandam, et P. A. Crawford, « Adaptation of myocardial substrate metabolism to a ketogenic nutrient environment », *J. Biol. Chem.*, vol. 285, n° 32, p. 24447-24456, août 2010, doi: 10.1074/jbc.M110.100651.
- [66] R. Longo, C. Peri, D. Cricrì, L. Coppi, D. Caruso, N. Mitro, E. De Fabiani, et M. Crestani, « Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry », *Nutrients*, vol. 11, n° 10, oct. 2019, doi: 10.3390/nu11102497.
- [67] J. C. Newman et E. Verdin, « β -hydroxybutyrate: much more than a metabolite », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 106, n° 2, p. 173-181, nov. 2014, doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.009.
- [68] R. Al Batran, K. Gopal, M. E. Capozzi, J. J. Chahade, B. Saleme, S. A. Tabatabaei-Dakhili, A. A. Greenwell, J. Niu, et al., « Pimozide Alleviates Hyperglycemia in Diet-Induced Obesity by

Inhibiting Skeletal Muscle Ketone Oxidation », *Cell Metab.*, vol. 31, n° 5, p. 909-919.e8, mai 2020, doi: 10.1016/j.cmet.2020.03.017.

- [69] J. O. Sass, T. Fukao, et G. A. Mitchell, « Inborn Errors of Ketone Body Metabolism and Transport: An Update for the Clinic and for Clinical Laboratories », *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, vol. 6, p. 2326409818771101, janv. 2018, doi: 10.1177/2326409818771101.
- [70] S. Paquay, A. Bourillon, S. Pichard, J.-F. Benoist, P. de Lonlay, D. Dobbelaere, A. Fouilhoux, N. Guffon, *et al.*, « Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency: basal ganglia impairment may occur independently of ketoacidosis », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 40, n° 3, p. 415-422, 2017, doi: 10.1007/s10545-017-0021-y.
- [71] « Glucogénèse - Cours magistral de P1 Médecine. - Biochimie – Mme Mazière. GLUCONEOGENESE - La », *StuDocu*. <https://www.studocu.com/fr/document/universite-de-poitiers/biochimie/glucogenese-cours-magistral-de-p1-medecine/4179361> (consulté le 24 avril 2022).
- [72] K. F. Petersen, S. Dufour, G. W. Cline, et G. I. Shulman, « Regulation of hepatic mitochondrial oxidation by glucose-alanine cycling during starvation in humans », *J Clin Invest*, vol. 129, n° 11, p. 4671-4675, doi: 10.1172/JCI129913.
- [73] T. Shimazu, M. D. Hirschey, J. Newman, W. He, K. Shirakawa, N. Le Moan, C. A. Grueter, H. Lim, *et al.*, « Suppression of Oxidative Stress by β -Hydroxybutyrate, an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor », *Science*, vol. 339, n° 6116, p. 211-214, janv. 2013, doi: 10.1126/science.1227166.
- [74] K. Marosi, S. W. Kim, K. Moehl, M. Scheibye-Knudsen, A. Cheng, R. Cutler, S. Camandola, et M. P. Mattson, « 3-Hydroxybutyrate Regulates Energy Metabolism and Induces BDNF Expression in Cerebral Cortical Neurons », *J Neurochem*, vol. 139, n° 5, p. 769-781, déc. 2016, doi: 10.1111/jnc.13868.
- [75] G. Fulgenzi, Z. Hong, F. Tomassoni-Ardori, L. F. Barella, J. Becker, C. Barrick, D. Swing, S. Yanpallewar, *et al.*, « Novel metabolic role for BDNF in pancreatic β -cell insulin secretion », *Nat Commun*, vol. 11, avr. 2020, doi: 10.1038/s41467-020-15833-5.
- [76] H.-B. Ruan et P. A. Crawford, « Ketone bodies as epigenetic modifiers », *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 21, n° 4, p. 260-266, 2018, doi: 10.1097/MCO.0000000000000475.
- [77] I. Kimura, D. Inoue, T. Maeda, T. Hara, A. Ichimura, S. Miyauchi, M. Kobayashi, A. Hirasawa, et G. Tsujimoto, « Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41) », *PNAS*, vol. 108, n° 19, p. 8030-8035, mai 2011, doi: 10.1073/pnas.1016088108.
- [78] J. Mierziak, M. Burgberger, et W. Wojtasik, « 3-Hydroxybutyrate as a Metabolite and a Signal Molecule Regulating Processes of Living Organisms », *Biomolecules*, vol. 11, n° 3, mars 2021, doi: 10.3390/biom11030402.
- [79] J. Miyamoto, R. Ohue-Kitano, H. Mukouyama, A. Nishida, K. Watanabe, M. Igarashi, J. Irie, G. Tsujimoto, N. Satoh-Asahara, H. Itoh, et I. Kimura, « Ketone body receptor GPR43 regulates lipid metabolism under ketogenic conditions », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 116, n° 47, p. 23813-23821, nov. 2019, doi: 10.1073/pnas.1912573116.

- [80] J. C. McNelis, Y. S. Lee, R. Mayoral, R. van der Kant, A. M. F. Johnson, J. Wollam, et J. M. Olefsky, « GPR43 Potentiates β -Cell Function in Obesity », *Diabetes*, vol. 64, n° 9, p. 3203-3217, sept. 2015, doi: 10.2337/db14-1938.
- [81] S. Li, H. J. Shin, E. L. Ding, et R. M. van Dam, « Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis », *JAMA*, vol. 302, n° 2, p. 179-188, juill. 2009, doi: 10.1001/jama.2009.976.
- [82] P. Sumithran, L. A. Prendergast, E. Delbridge, K. Purcell, A. Shulkes, A. Kriketos, et J. Proietto, « Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss », *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 67, n° 7, Art. n° 7, juill. 2013, doi: 10.1038/ejcn.2013.90.
- [83] M. A. B. Veldhorst, K. R. Westerterp, A. J. A. H. van Vught, et M. S. Westerterp-Plantenga, « Presence or absence of carbohydrates and the proportion of fat in a high-protein diet affect appetite suppression but not energy expenditure in normal-weight human subjects fed in energy balance », *British Journal of Nutrition*, vol. 104, n° 9, p. 1395-1405, nov. 2010, doi: 10.1017/S0007114510002060.
- [84] K. Arase, J. S. Fisler, N. S. Shargill, D. A. York, et G. A. Bray, « Intracerebroventricular infusions of 3-OHB and insulin in a rat model of dietary obesity », *Am. J. Physiol.*, vol. 255, n° 6 Pt 2, p. R974-981, déc. 1988, doi: 10.1152/ajpregu.1988.255.6.R974.
- [85] C. Le Foll, A. A. Dunn-Meynell, H. M. Miziorko, et B. E. Levin, « Regulation of Hypothalamic Neuronal Sensing and Food Intake by Ketone Bodies and Fatty Acids », *Diabetes*, vol. 63, n° 4, p. 1259-1269, avr. 2014, doi: 10.2337/db13-1090.
- [86] A. Paoli, G. Bosco, E. M. Camporesi, et D. Mangar, « Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship », *Front Psychol*, vol. 6, févr. 2015, doi: 10.3389/fpsyg.2015.00027.
- [87] A. M. Johnstone, G. W. Horgan, S. D. Murison, D. M. Bremner, et G. E. Lobley, « Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 87, n° 1, p. 44-55, janv. 2008, doi: 10.1093/ajcn/87.1.44.
- [88] D. S. Ludwig et C. B. Ebbeling, « The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond 'Calories In, Calories Out' », *JAMA Intern Med*, vol. 178, n° 8, p. 1098-1103, août 2018, doi: 10.1001/jamainternmed.2018.2933.
- [89] C. B. Ebbeling, H. A. Feldman, G. L. Klein, J. M. W. Wong, L. Bielak, S. K. Steltz, P. K. Luoto, R. R. Wolfe, W. W. Wong, et D. S. Ludwig, « Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial », *BMJ*, vol. 363, p. k4583, nov. 2018, doi: 10.1136/bmj.k4583.
- [90] K. D. Hall, S. J. Guyenet, et R. L. Leibel, « The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity Is Difficult to Reconcile With Current Evidence », *JAMA Intern Med*, vol. 178, n° 8, p. 1103-1105, août 2018, doi: 10.1001/jamainternmed.2018.2920.
- [91] A. M. Goss, B. Gower, T. Soleymani, M. Stewart, M. Pendergrass, M. Lockhart, O. Krantz, S. Dowla, N. Bush, V. Garr Barry, et K. R. Fontaine, « Effects of weight loss during a very low carbohydrate diet on specific adipose tissue depots and insulin sensitivity in older adults with obesity: a randomized clinical trial », *Nutrition & Metabolism*, vol. 17, n° 1, p. 64, août 2020, doi: 10.1186/s12986-020-00481-9.

- [92] E. C. Westman, W. S. Yancy, M. K. Olsen, T. Dudley, et J. R. Guyton, « Effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet program compared to a low-fat diet on fasting lipoprotein subclasses », *Int. J. Cardiol.*, vol. 110, n° 2, p. 212-216, juin 2006, doi: 10.1016/j.ijcard.2005.08.034.
- [93] F. Q. Nuttall, R. M. Almokayyad, et M. C. Gannon, « Comparison of a carbohydrate-free diet vs. fasting on plasma glucose, insulin and glucagon in type 2 diabetes », *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 64, n° 2, p. 253-262, févr. 2015, doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.004.
- [94] U. B. Pajvani, M. Hawkins, T. P. Combs, M. W. Rajala, T. Doebber, J. P. Berger, J. A. Wagner, M. Wu, *et al.*, « Complex Distribution, Not Absolute Amount of Adiponectin, Correlates with Thiazolidinedione-mediated Improvement in Insulin Sensitivity », *J. Biol. Chem.*, vol. 279, n° 13, p. 12152-12162, mars 2004, doi: 10.1074/jbc.M311113200.
- [95] I. Partsalaki, A. Karvela, et B. E. Spiliotis, « Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents », *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 25, n° 7-8, p. 697-704, 2012, doi: 10.1515/jpem-2012-0131.
- [96] N. G. Norwitz et V. Loh, « A Standard Lipid Panel Is Insufficient for the Care of a Patient on a High-Fat, Low-Carbohydrate Ketogenic Diet », *Front Med (Lausanne)*, vol. 7, avr. 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.00097.
- [97] P. C. Calder, « Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man », *Biochem Soc Trans*, vol. 45, n° 5, p. 1105-1115, oct. 2017, doi: 10.1042/BST20160474.
- [98] A. Paoli, L. Mancin, A. Bianco, E. Thomas, J. F. Mota, et F. Piccini, « Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? », *Genes (Basel)*, vol. 10, n° 7, juill. 2019, doi: 10.3390/genes10070534.
- [99] N. A. Alsharairi, « The Role of Short-Chain Fatty Acids in the Interplay between a Very Low-Calorie Ketogenic Diet and the Infant Gut Microbiota and Its Therapeutic Implications for Reducing Asthma », *Int J Mol Sci*, vol. 21, n° 24, déc. 2020, doi: 10.3390/ijms21249580.
- [100] R. Liu et B. S. Nikolajczyk, « Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond », *Front Immunol*, vol. 10, juill. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.01587.
- [101] C. L. Phillips et B. E. Grayson, « The immune remodel: Weight loss-mediated inflammatory changes to obesity », *Exp Biol Med (Maywood)*, vol. 245, n° 2, p. 109-121, janv. 2020, doi: 10.1177/1535370219900185.
- [102] Q. Wang, Y. Zhou, P. Rychahou, T. W.-M. Fan, A. N. Lane, H. L. Weiss, et B. M. Evers, « Ketogenesis contributes to intestinal cell differentiation », *Cell Death Differ*, vol. 24, n° 3, p. 458-468, mars 2017, doi: 10.1038/cdd.2016.142.
- [103] K. Bough, « Energy Metabolism as Part of the Anticonvulsant Mechanism of the Ketogenic Diet », *Epilepsia*, vol. 49, n° Suppl 8, p. 91-93, nov. 2008, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01846.x.
- [104] A. Hanquier, « Place de la cétose dans la prise en charge des dysfonctionnements neurométaboliques: illustration avec la maladie épileptique et la maladie d'Alzheimer », 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01643545>

- [105] F. Sadeghifar et V. B. Penry, « Mechanisms and Uses of Dietary Therapy as a Treatment for Epilepsy: A Review », *Glob Adv Health Med*, vol. 8, sept. 2019, doi: 10.1177/2164956119874784.
- [106] R.-J. Li, Y. Liu, H.-Q. Liu, et J. Li, « Ketogenic diets and protective mechanisms in epilepsy, metabolic disorders, cancer, neuronal loss, and muscle and nerve degeneration », *Journal of Food Biochemistry*, vol. 44, n° 3, p. e13140, 2020, doi: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13140>.
- [107] A. L. Hartman, M. Gasior, E. P. G. Vining, et M. A. Rogawski, « The Neuropharmacology of the Ketogenic Diet », *Pediatr Neurol*, vol. 36, n° 5, p. 281-292, mai 2007, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.02.008.
- [108] N. Forte, L. Medrihan, B. Cappetti, P. Baldelli, et F. Benfenati, « 2-Deoxy-d-glucose enhances tonic inhibition through the neurosteroid-mediated activation of extrasynaptic GABAA receptors », *Epilepsia*, vol. 57, n° 12, p. 1987-2000, 2016, doi: <https://doi.org/10.1111/epi.13578>.
- [109] A. Verrotti, G. Iapadre, L. Di Francesco, L. Zagaroli, et G. Farello, « Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far », *Nutrients*, vol. 12, n° 9, août 2020, doi: 10.3390/nu12092645.
- [110] P. Chang, K. Augustin, K. Boddum, S. Williams, M. Sun, J. A. Terschak, J. D. Hardege, P. E. Chen, M. C. Walker, et R. S. B. Williams, « Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition », *Brain*, vol. 139, n° 2, p. 431-443, févr. 2016, doi: 10.1093/brain/awv325.
- [111] B. Lee, M. Shin, Y. Park, S.-Y. Won, et K. S. Cho, « Physical Exercise-Induced Myokines in Neurodegenerative Diseases », *Int J Mol Sci*, vol. 22, n° 11, p. 5795, mai 2021, doi: 10.3390/ijms22115795.
- [112] B. Podyma, K. Parekh, A. D. Güler, et C. D. Deppmann, « Metabolic homeostasis via BDNF and its receptors », *Trends Endocrinol Metab*, vol. 32, n° 7, p. 488-499, juill. 2021, doi: 10.1016/j.tem.2021.04.005.
- [113] C. Shou, Y.-M. Wei, C. Wang, et H.-X. Yang, « Updates in Long-term Maternal and Fetal Adverse Effects of Gestational Diabetes Mellitus », *Maternal-Fetal Medicine*, vol. 1, n° 2, p. 91-94, oct. 2019, doi: 10.1097/FM9.000000000000019.
- [114] « Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 34, n° 5, p. 513, sept. 2005, doi: 10.1016/S0368-2315(05)82867-4.
- [115] N. Regnault, « Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse », p. 10.
- [116] Anonyme, « Mortalité liée au diabète ». /maladies-et-traumatismes/diabete/mortalitee-liee-au-diabete2 (consulté le 21 avril 2020).
- [117] Haute Autorité de Santé, « État de santé des personnes diabétiques en France », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2909846/fr/etat-de-sante-des-personnes-diabetiques-en-france (consulté le 9 juillet 2020).

- [118] E. Wery, A. Vambergue, F. Le Goueff, D. Vincent, et P. Deruelle, « [Impact of the new screening criteria on the gestational diabetes prevalence] », *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, vol. 43, n° 4, p. 307-313, avr. 2014, doi: 10.1016/j.jgyn.2013.01.005.
- [119] A. M. Bolla, A. Caretto, A. Laurenzi, M. Scavini, et L. Piemonti, « Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes », *Nutrients*, vol. 11, n° 5, avr. 2019, doi: 10.3390/nu11050962.
- [120] R. E. Pyeritz, « The family history: the first genetic test, and still useful after all those years? », *Genetics in Medicine*, vol. 14, n° 1, Art. n° 1, janv. 2012, doi: 10.1038/gim.0b013e3182310bcf.
- [121] HAS, « Recommandation de bonne pratique Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 », janvier 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics__diabete_type_2.pdf (consulté le 26 mai 2021).
- [122] Institut national de la santé et de la recherche médicale, « « Stratégie thérapeutique du diabète de type 2 » : Fiche mémo et Parcours de soins intégrés », 2019, Consulté le: 15 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/strategie_therapeutique_du_diabete_du_type_2_-_fiche_memo_et_parcours_de_soins_integres_-_note_de_cadrage.pdf
- [123] M. Lean, « VLED and formula LED in the management of type 2 diabetes: defining the clinical need and research requirements », *Clin Obes*, vol. 1, n° 1, p. 41-49, févr. 2011, doi: 10.1111/j.1758-8111.2010.00007.x.
- [124] W. J. Pories, K. G. MacDonald, E. G. Flickinger, G. L. Dohm, M. K. Sinha, H. A. Barakat, H. J. May, P. Khazanie, M. S. Swanson, et E. Morgan, « Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? », *Ann. Surg.*, vol. 215, n° 6, p. 633-642; discussion 643, juin 1992, doi: 10.1097/00000658-199206000-00010.
- [125] J. B. Dixon, P. E. O'Brien, J. Playfair, L. Chapman, L. M. Schachter, S. Skinner, J. Proietto, M. Bailey, et M. Anderson, « Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 299, n° 3, p. 316-323, janv. 2008, doi: 10.1001/jama.299.3.316.
- [126] F. Magkos, G. Fraterrigo, J. Yoshino, C. Luecking, K. Kirbach, S. C. Kelly, L. de las Fuentes, S. He, A. L. Okunade, B. W. Patterson, et S. Klein, « Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity », *Cell Metab*, vol. 23, n° 4, p. 591-601, avr. 2016, doi: 10.1016/j.cmet.2016.02.005.
- [127] E. C. Westman, J. Tondt, E. Maguire, et W. S. Yancy, « Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus », *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, vol. 13, n° 5, p. 263-272, 2018, doi: 10.1080/17446651.2018.1523713.
- [128] R. D. Feinman, W. K. Pogozelski, A. Astrup, R. K. Bernstein, E. J. Fine, E. C. Westman, A. Accurso, L. Frassetto, *et al.*, « Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base », *Nutrition*, vol. 31, n° 1, p. 1-13, janv. 2015, doi: 10.1016/j.nut.2014.06.011.

- [129] K. N. Bojsen-Møller, A.-M. Lundsgaard, S. Madsbad, B. Kiens, et J. J. Holst, « Hepatic Insulin Clearance in Regulation of Systemic Insulin Concentrations-Role of Carbohydrate and Energy Availability », *Diabetes*, vol. 67, n° 11, p. 2129-2136, nov. 2018, doi: 10.2337/db18-0539.
- [130] S. J. Athinarayanan, R. N. Adams, S. J. Hallberg, A. L. McKenzie, N. H. Bhanpuri, W. W. Campbell, J. S. Volek, S. D. Phinney, et J. P. McCarter, « Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial », *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 10, juin 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00348.
- [131] O. Ajala, P. English, et J. Pinkney, « Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes », *Am J Clin Nutr*, vol. 97, n° 3, p. 505-516, mars 2013, doi: 10.3945/ajcn.112.042457.
- [132] L. R. Saslow, J. J. Daubenmier, J. T. Moskowitz, S. Kim, E. J. Murphy, S. D. Phinney, R. Ploutz-Snyder, V. Goldman, *et al.*, « Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes », *Nutr Diabetes*, vol. 7, n° 12, p. 304, déc. 2017, doi: 10.1038/s41387-017-0006-9.
- [133] T. A. Hussain, T. C. Mathew, A. A. Dashti, S. Asfar, N. Al-Zaid, et H. M. Dashti, « Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes », *Nutrition*, vol. 28, n° 10, p. 1016-1021, oct. 2012, doi: 10.1016/j.nut.2012.01.016.
- [134] J. V. Nielsen et E. A. Joensson, « Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes: stable improvement of bodyweight and glycemic control during 44 months follow-up », *Nutr Metab (Lond)*, vol. 5, p. 14, mai 2008, doi: 10.1186/1743-7075-5-14.
- [135] American Diabetes Association, « 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 », *Diabetes Care*, vol. 44, n° Supplement_1, p. S34-S39, déc. 2020, doi: 10.2337/dc21-S003.
- [136] A. T. Güntner, J. F. Kompalla, H. Landis, S. J. Theodore, B. Geidl, N. A. Sievi, M. Kohler, S. E. Pratsinis, et P. A. Gerber, « Guiding Ketogenic Diet with Breath Acetone Sensors », *Sensors (Basel)*, vol. 18, n° 11, oct. 2018, doi: 10.3390/s18113655.
- [137] J. V. Nielsen, E. Jönsson, et A. Ivarsson, « A low carbohydrate diet in type 1 diabetes: clinical experience--a brief report », *Ups J Med Sci*, vol. 110, n° 3, p. 267-273, 2005, doi: 10.3109/2000-1967-074.
- [138] J. L. Turton, R. Raab, et K. B. Rooney, « Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review », *PLoS One*, vol. 13, n° 3, p. e0194987, mars 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0194987.
- [139] H. M. Dashti, T. C. Mathew, M. Khadada, M. Al-Mousawi, H. Talib, S. K. Asfar, A. I. Behbahani, et N. S. Al-Zaid, « Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects », *Mol Cell Biochem*, vol. 302, n° 1-2, p. 249-256, août 2007, doi: 10.1007/s11010-007-9448-z.
- [140] G. D. Brinkworth, M. Noakes, J. D. Buckley, J. B. Keogh, et P. M. Clifton, « Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo », *Am J Clin Nutr*, vol. 90, n° 1, p. 23-32, juill. 2009, doi: 10.3945/ajcn.2008.27326.

- [141] G. D. Foster, H. R. Wyatt, J. O. Hill, A. P. Makris, D. L. Rosenbaum, C. Brill, R. I. Stein, B. S. Mohammed, *et al.*, « Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial », *Ann Intern Med*, vol. 153, n° 3, p. 147-157, août 2010, doi: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00005.
- [142] J. Sackner-Bernstein, D. Kanter, et S. Kaul, « Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis », *PLoS One*, vol. 10, n° 10, p. e0139817, oct. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0139817.
- [143] N. B. Bueno, I. S. V. de Melo, S. L. de Oliveira, et T. da Rocha Ataíde, « Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials », *Br J Nutr*, vol. 110, n° 7, p. 1178-1187, oct. 2013, doi: 10.1017/S0007114513000548.
- [144] S. Asif, N. M. Morrow, E. E. Mulvihill, et K.-H. Kim, « Understanding Dietary Intervention-Mediated Epigenetic Modifications in Metabolic Diseases », *Front Genet*, vol. 11, p. 590369, oct. 2020, doi: 10.3389/fgene.2020.590369.
- [145] M. Watanabe, R. Tozzi, R. Risi, D. Tuccinardi, S. Mariani, S. Basciani, G. Spera, C. Lubrano, et L. Gnessi, « Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature », *Obes Rev*, vol. 21, n° 8, août 2020, doi: 10.1111/obr.13024.
- [146] R. C. Schugar, X. Huang, A. R. Moll, E. M. Brunt, et P. A. Crawford, « Role of choline deficiency in the Fatty liver phenotype of mice fed a low protein, very low carbohydrate ketogenic diet », *PLoS One*, vol. 8, n° 8, p. e74806, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0074806.
- [147] M. Foretz, P. C. Even, et B. Viollet, « AMPK Activation Reduces Hepatic Lipid Content by Increasing Fat Oxidation In Vivo », *Int J Mol Sci*, vol. 19, n° 9, p. 2826, sept. 2018, doi: 10.3390/ijms19092826.
- [148] S. Chiu, K. Mulligan, et J.-M. Schwarz, « Dietary carbohydrates and fatty liver disease: de novo lipogenesis », *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 21, n° 4, p. 277-282, juill. 2018, doi: 10.1097/MCO.0000000000000469.
- [149] L. A. Bazzano, T. Hu, K. Reynolds, L. Yao, C. Bunol, Y. Liu, C.-S. Chen, M. J. Klag, P. K. Whelton, et J. He, « Effects of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets », *Ann Intern Med*, vol. 161, n° 5, p. 309-318, sept. 2014, doi: 10.7326/M14-0180.
- [150] T. Hu, K. T. Mills, L. Yao, K. Demanelis, M. Eloustaz, W. S. Yancy, T. N. Kelly, J. He, et L. A. Bazzano, « Effects of Low-Carbohydrate Diets Versus Low-Fat Diets on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials », *Am J Epidemiol*, vol. 176, n° Suppl 7, p. S44-S54, oct. 2012, doi: 10.1093/aje/kws264.
- [151] J. S. Volek, S. D. Phinney, C. E. Forsythe, E. E. Quann, R. J. Wood, M. J. Puglisi, W. J. Kraemer, D. M. Bibus, M. L. Fernandez, et R. D. Feinman, « Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet », *Lipids*, vol. 44, n° 4, p. 297-309, avr. 2009, doi: 10.1007/s11745-008-3274-2.
- [152] M. K. Gibas et K. J. Gibas, « Induced and controlled dietary ketosis as a regulator of obesity and metabolic syndrome pathologies », *Diabetes Metab Syndr*, vol. 11 Suppl 1, p. S385-S390, nov. 2017, doi: 10.1016/j.dsx.2017.03.022.

- [153] P. N. Hyde, T. N. Sapper, C. D. Crabtree, R. A. LaFountain, M. L. Bowling, A. Buga, B. Fell, F. T. McSwiney, *et al.*, « Dietary carbohydrate restriction improves metabolic syndrome independent of weight loss », *JCI Insight*, vol. 4, n° 12, juin 2019, doi: 10.1172/jci.insight.128308.
- [154] J. Klepper, « Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet », *Epilepsia*, vol. 49, n° s8, p. 46-49, 2008, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01833.x.
- [155] J. Klepper, C. Akman, M. Armeno, S. Auvin, M. Cervenka, H. J. Cross, V. De Giorgis, A. Della Marina, *et al.*, « Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group », *Epilepsia Open*, vol. 5, n° 3, p. 354-365, août 2020, doi: 10.1002/epi4.12414.
- [156] V. De Giorgis, S. Masnada, C. Varesio, M. A. Chiappedi, M. Zanaboni, L. Pasca, M. Filippini, J. A. Macasaet, *et al.*, « Overall cognitive profiles in patients with GLUT1 Deficiency Syndrome », *Brain Behav*, vol. 9, n° 3, p. e01224, mars 2019, doi: 10.1002/brb3.1224.
- [157] G. BROWN, « Orphanet: Déficit en pyruvate déshydrogénase ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=467&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=pyruvate-deshydrogenase&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Deficit-en-pyruvate-deshydrogenase&title=D%E9ficit%20en%20pyruvate%20d%E9shydrog%E9nase&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=467&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=pyruvate-deshydrogenase&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Deficit-en-pyruvate-deshydrogenase&title=D%E9ficit%20en%20pyruvate%20d%E9shydrog%E9nase&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 24 mars 2022).
- [158] K. Sofou, M. Dahlin, T. Hallböök, M. Lindfeldt, G. Viggedal, et N. Darin, « Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes », *J Inherit Metab Dis*, vol. 40, n° 2, p. 237-245, mars 2017, doi: 10.1007/s10545-016-0011-5.
- [159] S. L. Reason et R. J. Godfrey, « The potential of a ketogenic diet to minimize effects of the metabolic fault in glycogen storage disease V and VII », *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, vol. 27, n° 5, p. 283-290, oct. 2020, doi: 10.1097/MED.0000000000000567.
- [160] R. FROISSART, « Orphanet: Glycogénose par déficit en phosphofructokinase musculaire ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=19&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=phosphofructokinase&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Glycogenose-par-deficit-en-phosphofructokinase-musculaire&title=Glycog%E9nose%20par%20d%E9ficit%20en%20phosphofructokinase%20musculaire&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=19&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=phosphofructokinase&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Glycogenose-par-deficit-en-phosphofructokinase-musculaire&title=Glycog%E9nose%20par%20d%E9ficit%20en%20phosphofructokinase%20musculaire&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 24 mars 2022).
- [161] R. FROISSART, « Orphanet: Glycogénose par déficit en glycogène phosphorylase musculaire ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Glycogenose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Glycogenose-par-deficit-en-glycogene-phosphorylase-musculaire&title=Glycog%E9nose%20par%20d%E9ficit%20en%20glycog%E8ne%20phosphorylase%20musculaire&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Glycogenose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Glycogenose-par-deficit-en-glycogene-phosphorylase-musculaire&title=Glycog%E9nose%20par%20d%E9ficit%20en%20glycog%E8ne%20phosphorylase%20musculaire&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 24 mars 2022).

- [162] N. Løkken, K. K. Hansen, J. H. Storgaard, M. C. Ørngreen, R. Quinlivan, et J. Vissing, « Titrating a modified ketogenic diet for patients with McArdle disease: A pilot study », *J Inherit Metab Dis*, vol. 43, n° 4, p. 778-786, juill. 2020, doi: 10.1002/jimd.12223.
- [163] M. E. Similä, M. Auranen, et P. L. Piirilä, « Beneficial Effects of Ketogenic Diet on Phosphofructokinase Deficiency (Glycogen Storage Disease Type VII) », *Front Neurol*, vol. 11, p. 57, 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.00057.
- [164] A. Paoli, A. Rubini, J. S. Volek, et K. A. Grimaldi, « Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets », *Eur J Clin Nutr*, vol. 67, n° 8, p. 789-796, août 2013, doi: 10.1038/ejcn.2013.116.
- [165] A. Paoli, L. Mancin, M. C. Giacona, A. Bianco, et M. Caprio, « Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome », *J Transl Med*, vol. 18, p. 104, févr. 2020, doi: 10.1186/s12967-020-02277-0.
- [166] J. C. Mavropoulos, W. S. Yancy, J. Hepburn, et E. C. Westman, « The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: A pilot study », *Nutr Metab (Lond)*, vol. 2, p. 35, déc. 2005, doi: 10.1186/1743-7075-2-35.
- [167] W. Zhang, X. Guo, L. Chen, T. Chen, J. Yu, C. Wu, et J. Zheng, « Ketogenic Diets and Cardio-Metabolic Diseases », *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, p. 753039, nov. 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.753039.
- [168] N. H. Bhanpuri, S. J. Hallberg, P. T. Williams, A. L. McKenzie, K. D. Ballard, W. W. Campbell, J. P. McCarter, S. D. Phinney, et J. S. Volek, « Cardiovascular disease risk factor responses to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: an open label, non-randomized, controlled study », *Cardiovasc Diabetol*, vol. 17, mai 2018, doi: 10.1186/s12933-018-0698-8.
- [169] R. Özdemir, O. Güzel, M. Küçük, C. Karadeniz, N. Katipoglu, Ü. Yılmaz, M. M. Yilmazer, et T. Meşe, « The Effect of the Ketogenic Diet on the Vascular Structure and Functions in Children With Intractable Epilepsy », *Pediatr Neurol*, vol. 56, p. 30-34, mars 2016, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.017.
- [170] G. Coppola, F. Natale, A. Torino, R. Capasso, A. D'Aniello, E. Pironti, E. Santoro, R. Calabrò, et A. Verrotti, « The impact of the ketogenic diet on arterial morphology and endothelial function in children and young adults with epilepsy: a case-control study », *Seizure*, vol. 23, n° 4, p. 260-265, avr. 2014, doi: 10.1016/j.seizure.2013.12.002.
- [171] M. Kapetanakis, P. Liuba, M. Odermarsky, J. Lundgren, et T. Hallböök, « Effects of ketogenic diet on vascular function », *Eur J Paediatr Neurol*, vol. 18, n° 4, p. 489-494, juill. 2014, doi: 10.1016/j.ejpn.2014.03.006.
- [172] A. F. G. Cicero, M. Benelli, M. Brancaleoni, G. Dainelli, D. Merlini, et R. Negri, « Middle and Long-Term Impact of a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet on Cardiometabolic Factors: A Multi-Center, Cross-Sectional, Clinical Study », *High Blood Press Cardiovasc Prev*, vol. 22, n° 4, p. 389-394, 2015, doi: 10.1007/s40292-015-0096-1.
- [173] P. Kwan, A. Arzimanoglou, A. T. Berg, M. J. Brodie, W. Allen Hauser, G. Mathern, S. L. Moshé, E. Perucca, S. Wiebe, et J. French, « Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies », *Epilepsia*, vol. 51, n° 6, p. 1069-1077, juin 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.

- [174] A. De La Rossa, M. H. Laporte, S. Astori, T. Marissal, S. Montessuit, P. Sheshadri, E. Ramos-Fernández, P. Mendez, *et al.*, « Paradoxical neuronal hyperexcitability in a mouse model of mitochondrial pyruvate import deficiency », *Elife*, vol. 11, p. e72595, févr. 2022, doi: 10.7554/eLife.72595.
- [175] E. G. Neal, H. Chaffe, R. H. Schwartz, M. S. Lawson, N. Edwards, G. Fitzsimmons, A. Whitney, et J. H. Cross, « The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial », *Lancet Neurol*, vol. 7, n° 6, p. 500-506, juin 2008, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9.
- [176] O. F. El-Rashidy, M. F. Nassar, I. A. Abdel-Hamid, R. H. Shatla, M. H. Abdel-Hamid, S. S. Gabr, S. G. Mohamed, W. S. El-Sayed, et S. Y. Shaaban, « Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy », *Acta Neurol Scand*, vol. 128, n° 6, p. 402-408, déc. 2013, doi: 10.1111/ane.12137.
- [177] K. J. Martin-McGill, R. Bresnahan, R. G. Levy, et P. N. Cooper, « Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2020, n° 6, p. CD001903, juin 2020, doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub5.
- [178] C. Di Lorenzo, G. Coppola, D. Di Lenola, M. Evangelista, G. Sirianni, P. Rossi, G. Di Lorenzo, M. Serrao, et F. Pierelli, « Efficacy of Modified Atkins Ketogenic Diet in Chronic Cluster Headache: An Open-Label, Single-Arm, Clinical Trial », *Front Neurol*, vol. 9, p. 64, févr. 2018, doi: 10.3389/fneur.2018.00064.
- [179] M. C. L. Phillips, D. K. J. Murtagh, L. J. Gilbertson, F. J. S. Asztely, et C. D. P. Lynch, « Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial », *Mov Disord*, vol. 33, n° 8, p. 1306-1314, août 2018, doi: 10.1002/mds.27390.
- [180] M. M. Tidman, D. White, et T. White, « Effects of an low carbohydrate/healthy fat/ketogenic diet on biomarkers of health and symptoms, anxiety and depression in Parkinson's disease: a pilot study », *Neurodegener Dis Manag*, févr. 2022, doi: 10.2217/nmt-2021-0033.
- [181] R. Krikorian, M. D. Shidler, S. S. Summer, P. G. Sullivan, A. P. Duker, R. S. Isaacson, et A. J. Espay, « Nutritional ketosis for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A controlled pilot trial », *Clin Park Relat Disord*, vol. 1, p. 41-47, août 2019, doi: 10.1016/j.prdoa.2019.07.006.
- [182] M. C. L. Phillips, L. M. Deprez, G. M. N. Mortimer, D. K. J. Murtagh, S. McCoy, R. Mylchreest, L. J. Gilbertson, K. M. Clark, *et al.*, « Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease », *Alzheimers Res Ther*, vol. 13, p. 51, févr. 2021, doi: 10.1186/s13195-021-00783-x.
- [183] E. E. Tillery, K. D. Ellis, T. B. Threath, H. A. Reyes, C. S. Plummer, et L. R. Barney, « The use of the ketogenic diet in the treatment of psychiatric disorders », *Ment Health Clin*, vol. 11, n° 3, p. 211-219, mai 2021, doi: 10.9740/mhc.2021.05.211.
- [184] J. Y. Chen, C. Tran, L. Hwang, G. Deng, M. E. Jung, K. F. Faull, M. S. Levine, et C. Cepeda, « Partial Amelioration of Peripheral and Central Symptoms of Huntington's Disease via Modulation of Lipid Metabolism », *J Huntingtons Dis*, vol. 5, n° 1, p. 65-81, 2016, doi: 10.3233/JHD-150181.

- [185] M. Storoni et G. T. Plant, « The Therapeutic Potential of the Ketogenic Diet in Treating Progressive Multiple Sclerosis », *Multiple Sclerosis International*, vol. 2015, p. e681289, déc. 2015, doi: 10.1155/2015/681289.
- [186] S. Fanara, M. Aprile, S. Iacono, G. Schirò, A. Bianchi, F. Brighina, L. J. Dominguez, P. Ragonese, et G. Salemi, « The Role of Nutritional Lifestyle and Physical Activity in Multiple Sclerosis Pathogenesis and Management: A Narrative Review », *Nutrients*, vol. 13, n° 11, p. 3774, oct. 2021, doi: 10.3390/nu13113774.
- [187] I. Y. Choi, L. Piccio, P. Childress, B. Bollman, A. Ghosh, S. Brandhorst, J. Suarez, A. Michalsen, *et al.*, « Diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms », *Cell Rep*, vol. 15, n° 10, p. 2136-2146, juin 2016, doi: 10.1016/j.celrep.2016.05.009.
- [188] J. N. Brenton, B. Banwell, A. G. C. Bergqvist, D. Lehner-Gulotta, L. Gampper, E. Leytham, R. Coleman, et M. D. Goldman, « Pilot study of a ketogenic diet in relapsing-remitting MS », *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, vol. 6, n° 4, p. e565, avr. 2019, doi: 10.1212/NXI.0000000000000565.
- [189] A. M. Husain, W. S. Yancy, S. T. Carwile, P. P. Miller, et E. C. Westman, « Diet therapy for narcolepsy », *Neurology*, vol. 62, n° 12, p. 2300-2302, juin 2004, doi: 10.1212/wnl.62.12.2300.
- [190] C. Yazar-Fisher, J. Li, E. D. Womack, A. Alharbi, O. Seira, K. L. Kolehmainen, W. T. Plunet, N. Alaeilkhchi, et W. Tetzlaff, « Ketogenic regimens for acute neurotraumatic events », *Curr Opin Biotechnol*, vol. 70, p. 68-74, août 2021, doi: 10.1016/j.copbio.2020.12.009.
- [191] S. J. Koppel et R. H. Swerdlow, « Neuroketotherapeutics: A modern review of a century-old therapy », *Neurochem Int*, vol. 117, p. 114-125, juill. 2018, doi: 10.1016/j.neuint.2017.05.019.
- [192] N. Arora et T. R. Mehta, « Role of the ketogenic diet in acute neurological diseases », *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 192, p. 105727, mai 2020, doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105727.
- [193] Z. Sarnyai, A.-K. Kraeuter, et C. M. Palmer, « Ketogenic diet for schizophrenia: clinical implication », *Curr Opin Psychiatry*, vol. 32, n° 5, p. 394-401, sept. 2019, doi: 10.1097/YCO.0000000000000535.
- [194] E. C. S. Bostock, K. C. Kirkby, et B. V. M. Taylor, « The Current Status of the Ketogenic Diet in Psychiatry », *Front Psychiatry*, vol. 8, mars 2017, doi: 10.3389/fpsy.2017.00043.
- [195] Z. Kovács, D. P. D'Agostino, D. Diamond, M. S. Kindy, C. Rogers, et C. Ari, « Therapeutic Potential of Exogenous Ketone Supplement Induced Ketosis in the Treatment of Psychiatric Disorders: Review of Current Literature », *Front Psychiatry*, vol. 10, mai 2019, doi: 10.3389/fpsy.2019.00363.
- [196] A. Włodarczyk, W. J. Cubała, et A. Wielewicka, « Ketogenic Diet: A Dietary Modification as an Anxiolytic Approach? », *Nutrients*, vol. 12, n° 12, déc. 2020, doi: 10.3390/nu12123822.
- [197] A. Włodarczyk, W. J. Cubała, et M. Stawicki, « Ketogenic diet for depression: A potential dietary regimen to maintain euthymia? », *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 109, p. 110257, juill. 2021, doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110257.

- [198] N. Cox, S. Gibas, M. Salisbury, J. Gomer, et K. Gibas, « Ketogenic diets potentially reverse Type II diabetes and ameliorate clinical depression: A case study », *Diabetes Metab Syndr*, vol. 13, n° 2, p. 1475-1479, avr. 2019, doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.055.
- [199] J. R. Phelps, S. V. Siemers, et R. S. El-Mallakh, « The ketogenic diet for type II bipolar disorder », *Neurocase*, vol. 19, n° 5, p. 423-426, 2013, doi: 10.1080/13554794.2012.690421.
- [200] I. Campbell et H. Campbell, « Mechanisms of insulin resistance, mitochondrial dysfunction and the action of the ketogenic diet in bipolar disorder. Focus on the PI3K/AKT/HIF1- α pathway », *Medical Hypotheses*, vol. 145, p. 110299, déc. 2020, doi: 10.1016/j.mehy.2020.110299.
- [201] M. Saraga, N. Misson, et E. Cattani, « Ketogenic diet in bipolar disorder », *Bipolar Disord*, vol. 22, n° 7, p. 765, nov. 2020, doi: 10.1111/bdi.13013.
- [202] I. H. Campbell et H. Campbell, « Ketosis and bipolar disorder: controlled analytic study of online reports », *BJPsych Open*, vol. 5, n° 4, p. e58, juill. 2019, doi: 10.1192/bjo.2019.49.
- [203] M. Carmen, D. L. Safer, L. R. Saslow, T. Kalayjian, A. E. Mason, E. C. Westman, et S. Sethi Dalai, « Treating binge eating and food addiction symptoms with low-carbohydrate Ketogenic diets: a case series », *J Eat Disord*, vol. 8, p. 2, janv. 2020, doi: 10.1186/s40337-020-0278-7.
- [204] E. Rostanzo, M. Marchetti, I. Casini, et A. M. Aloisi, « Very-Low-Calorie Ketogenic Diet: A Potential Treatment for Binge Eating and Food Addiction Symptoms in Women. A Pilot Study », *Int J Environ Res Public Health*, vol. 18, n° 23, p. 12802, déc. 2021, doi: 10.3390/ijerph182312802.
- [205] G. L. Austin, C. B. Dalton, Y. Hu, C. B. Morris, J. Hankins, S. R. Weinland, E. C. Westman, W. S. Yancy, et D. A. Drossman, « A Very Low-carbohydrate Diet Improves Symptoms and Quality of Life in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, n° 6, p. 706-708.e1, juin 2009, doi: 10.1016/j.cgh.2009.02.023.
- [206] I. Gigante, V. Tutino, F. Russo, V. De Nunzio, S. Coletta, R. Armentano, A. Crovace, M. G. Caruso, A. Orlando, et M. Notarnicola, « Cannabinoid Receptors Overexpression in a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome (IBS) after Treatment with a Ketogenic Diet », *Int J Mol Sci*, vol. 22, n° 6, p. 2880, mars 2021, doi: 10.3390/ijms22062880.
- [207] G. Chimienti, A. Orlando, A. M. S. Lezza, B. D'Attoma, M. Notarnicola, I. Gigante, V. Pesce, et F. Russo, « The Ketogenic Diet Reduces the Harmful Effects of Stress on Gut Mitochondrial Biogenesis in a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome », *Int J Mol Sci*, vol. 22, n° 7, p. 3498, mars 2021, doi: 10.3390/ijms22073498.
- [208] A. Orlando, G. Chimienti, M. Notarnicola, et F. Russo, « The Ketogenic Diet Improves Gut–Brain Axis in a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome: Impact on 5-HT and BDNF Systems », *Int J Mol Sci*, vol. 23, n° 3, p. 1098, janv. 2022, doi: 10.3390/ijms23031098.
- [209] Y.-F. Yang, P. B. Mattamel, T. Joseph, J. Huang, Q. Chen, B. O. Akinwunmi, C. J. P. Zhang, et W.-K. Ming, « Efficacy of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet as an Adjuvant Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials », *Nutrients*, vol. 13, n° 5, p. 1388, avr. 2021, doi: 10.3390/nu13051388.

- [210] S. K. Shukla, T. Gebregiworgis, V. Purohit, N. V. Chaika, V. Gunda, P. Radhakrishnan, K. Mehla, I. I. Pipinos, R. Powers, F. Yu, et P. K. Singh, « Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia », *Cancer & Metabolism*, vol. 2, n° 1, p. 18, sept. 2014, doi: 10.1186/2049-3002-2-18.
- [211] A. Poff, A. P. Koutnik, K. M. Egan, S. Sahebjam, D. D'Agostino, et N. B. Kumar, « Targeting the Warburg effect for cancer treatment: Ketogenic diets for management of glioma », *Semin Cancer Biol*, vol. 56, p. 135-148, juin 2019, doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.011.
- [212] M. G. Abdelwahab, K. E. Fenton, M. C. Preul, J. M. Rho, A. Lynch, P. Stafford, et A. C. Scheck, « The Ketogenic Diet Is an Effective Adjuvant to Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Glioma », *PLoS One*, vol. 7, n° 5, p. e36197, mai 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0036197.
- [213] U. Kämmerer, R. J. Klement, F. T. Joos, M. Sütterlin, et M. Reuss-Borst, « Low Carb and Ketogenic Diets Increase Quality of Life, Physical Performance, Body Composition, and Metabolic Health of Women with Breast Cancer », *Nutrients*, vol. 13, n° 3, p. 1029, mars 2021, doi: 10.3390/nu13031029.
- [214] S. J. Freedland, J. Allen, A. Jarman, T. Oyekunle, A. J. Armstrong, J. W. Moul, H. M. Sandler, E. Posadas, et al., « A Randomized Controlled Trial of a 6-Month Low-Carbohydrate Intervention on Disease Progression in Men with Recurrent Prostate Cancer: Carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2) », *Clin Cancer Res*, vol. 26, n° 12, p. 3035-3043, juin 2020, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3873.
- [215] Anonyme, « Hack your metabolism | Lumen ». <https://lumen.me> (consulté le 11 avril 2022).
- [216] J. S. Volek, D. J. Freidenreich, C. Saenz, L. J. Kunces, B. C. Creighton, J. M. Bartley, P. M. Davitt, C. X. Munoz, et al., « Metabolic characteristics of keto-adapted ultra-endurance runners », *Metabolism*, vol. 65, n° 3, p. 100-110, mars 2016, doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.028.
- [217] M. Dehghan, A. Mente, X. Zhang, S. Swaminathan, W. Li, V. Mohan, R. Iqbal, R. Kumar, et al., « Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study », *The Lancet*, vol. 390, n° 10107, p. 2050-2062, nov. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3.
- [218] Anonyme, « PURE study makes headlines, but the conclusions are misleading », *The Nutrition Source*, 8 septembre 2017. <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/2017/09/08/pure-study-makes-headlines-but-the-conclusions-are-misleading/> (consulté le 8 octobre 2020).
- [219] G.-C. Chen, I. M. Y. Szeto, L.-H. Chen, S.-F. Han, Y.-J. Li, R. van Hekezen, et L.-Q. Qin, « Dairy products consumption and metabolic syndrome in adults: systematic review and meta-analysis of observational studies », *Sci Rep*, vol. 5, p. 14606, sept. 2015, doi: 10.1038/srep14606.
- [220] Anonyme, « Yili Innovation Center | healthy food innovations by global partnerships », *Yili Innovation*. <https://www.yili-innovation.com/> (consulté le 12 avril 2022).

- [221] B. Scolnick, B. Zupec-Kania, L. Calabrese, C. Aoki, et T. Hildebrandt, « Remission from Chronic Anorexia Nervosa With Ketogenic Diet and Ketamine: Case Report », *Front Psychiatry*, vol. 11, p. 763, 2020, doi: 10.3389/fpsy.2020.00763.
- [222] G. J. Buse, K. D. Riley, C. M. Dress, et T. D. Neumaster, « Patient with gemfibrozil-controlled hypertriglyceridemia that developed acute pancreatitis after starting ketogenic diet », *Curr Surg*, vol. 61, n° 2, p. 224-226, avr. 2004, doi: 10.1016/S0149-7944(03)00159-4.
- [223] C. Spoke et S. Malaeb, « A Case of Hypoglycemia Associated With the Ketogenic Diet and Alcohol Use », *J Endocr Soc*, vol. 4, n° 6, p. bvaa045, avr. 2020, doi: 10.1210/jendso/bvaa045.
- [224] B. N. Nnodum, E. Oduah, D. Albert, et M. Pettus, « Ketogenic Diet-Induced Severe Ketoacidosis in a Lactating Woman: A Case Report and Review of the Literature », *Case Rep Nephrol*, vol. 2019, p. 1214208, juill. 2019, doi: 10.1155/2019/1214208.
- [225] L. von Geijer et M. Ekelund, « Ketoacidosis associated with low-carbohydrate diet in a non-diabetic lactating woman: a case report », *J Med Case Rep*, vol. 9, p. 224, oct. 2015, doi: 10.1186/s13256-015-0709-2.
- [226] D. J. Greaney et P. Benson, « Life-Threatening Lactation or “Bovine” Ketoacidosis: A Case Report », *A A Case Rep*, vol. 7, n° 4, p. 81-84, août 2016, doi: 10.1213/XAA.0000000000000350.
- [227] S. Jain, R. Rai, D. Singh, et D. Vohora, « Octanoic acid a major component of widely consumed medium-chain triglyceride ketogenic diet is detrimental to bone », *Sci Rep*, vol. 11, mars 2021, doi: 10.1038/s41598-021-86468-9.
- [228] S. Park, T. Zhang, X. Wu, et J. Yi Qiu, « Ketone production by ketogenic diet and by intermittent fasting has different effects on the gut microbiota and disease progression in an Alzheimer’s disease rat model », *J Clin Biochem Nutr*, vol. 67, n° 2, p. 188-198, sept. 2020, doi: 10.3164/jcbrn.19-87.
- [229] N. E. Cortez et G. G. Mackenzie, « Ketogenic Diets in Pancreatic Cancer and Associated Cachexia: Cellular Mechanisms and Clinical Perspectives », *Nutrients*, vol. 13, n° 9, p. 3202, sept. 2021, doi: 10.3390/nu13093202.
- [230] M.-C. Li et H.-Y. Fang, « Adherence to Daily Food Guides Is Associated with Lower Risk of Metabolic Syndrome: The Nutrition and Health Survey in Taiwan », *Nutrients*, vol. 12, n° 10, p. 2955, sept. 2020, doi: 10.3390/nu12102955.
- [231] A. Worsley, W. C. Wang, S. Byrne, et H. Yeatman, « Different patterns of Australian adults’ knowledge of foods and nutrients related to metabolic disease risk », *J Nutr Sci*, vol. 3, p. e14, 2014, doi: 10.1017/jns.2014.12.
- [232] J. Dallongeville, N. Marécaux, D. Cottel, A. Bingham, et P. Amouyel, « Association between nutrition knowledge and nutritional intake in middle-aged men from Northern France », *Public Health Nutr*, vol. 4, n° 1, p. 27-33, févr. 2001, doi: 10.1079/phn200052.
- [233] B. F. M. Wijnen, R. J. A. de Kinderen, D. A. J. E. Lambrechts, D. Postulart, A. P. Aldenkamp, M. H. J. M. Majoie, et S. M. A. A. Evers, « Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy », *Epilepsy Res*, vol. 132, p. 91-99, mai 2017, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.03.002.

- [234] N. Putananickal, E. C. Gross, A.-L. Orsini, S. Schmidt, P. Hafner, V. Gocheva, S. Nagy, B. C. Henzi, *et al.*, « Efficacy and safety of exogenous beta-hydroxybutyrate for preventive treatment in episodic migraine: A single-centred, randomised, placebo-controlled, double-blind crossover trial », *Cephalgia*, vol. 42, n° 4-5, p. 302-311, avr. 2022, doi: 10.1177/03331024211043792.
- [235] Anonyme, « Virta Health: Clinically-proven Treatment for Diabetes Reversal », *Virta Health*. <https://www.virtahealth.com> (consulté le 9 avril 2022).
- [236] J. P. A. Ioannidis, « The Challenge of Reforming Nutritional Epidemiologic Research », *JAMA*, vol. 320, n° 10, p. 969-970, sept. 2018, doi: 10.1001/jama.2018.11025.
- [237] K. D. Hall, K. Y. Chen, J. Guo, Y. Y. Lam, R. L. Leibel, L. E. Mayer, M. L. Reitman, M. Rosenbaum, S. R. Smith, B. T. Walsh, et E. Ravussin, « Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men¹² », *Am J Clin Nutr*, vol. 104, n° 2, p. 324-333, août 2016, doi: 10.3945/ajcn.116.133561.
- [238] C. Deluzarche, « La guerre des lobbies du «low carb» », *korii.*, 30 novembre 2020. <https://korii.slate.fr/biz/low-carb-guerre-lobbies-regime-sans-sucre-glucides-influence-recommandations-nutritionnelles-etats-unis> (consulté le 9 avril 2022).
- [239] « Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 », p. 164.
- [240] K. Backholer, A. Peeters, W. H. Herman, J. E. Shaw, D. Liew, Z. Ademi, et D. J. Magliano, « Diabetes Prevention and Treatment Strategies », *Diabetes Care*, vol. 36, n° 9, p. 2714-2719, sept. 2013, doi: 10.2337/dc12-2501.
- [241] D. C. and C. T. R. Group, « Implementation of Treatment Protocols in the Diabetes Control and Complications Trial », *Diabetes Care*, vol. 18, n° 3, p. 361-376, mars 1995, doi: 10.2337/diacare.18.3.361.
- [242] « Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group », *Diabetes*, vol. 46, n° 2, p. 271-286, févr. 1997.
- [243] V. V. Venkatasamy, S. Pericherla, S. Manthuruthil, S. Mishra, et R. Hanno, « Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus », *J Clin Diagn Res*, vol. 7, n° 8, p. 1764-1766, août 2013, doi: 10.7860/JCDR/2013/6518.3306.
- [244] J. Tuomilehto, J. Lindström, J. G. Eriksson, T. T. Valle, H. Hämäläinen, P. Ilanne-Parikka, S. Keinänen-Kiukaanniemi, M. Laakso, *et al.*, « Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance », *N Engl J Med*, vol. 344, n° 18, p. 1343-1350, mai 2001, doi: 10.1056/NEJM200105033441801.
- [245] N. Motahari-Tabari, M. Ahmad Shirvani, M. Shirzad-E-Ahoodashty, E. Yousefi-Abdolmaleki, et M. Teimourzadeh, « The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial », *Glob J Health Sci*, vol. 7, n° 1, p. 115-121, août 2014, doi: 10.5539/gjhs.v7n1p115.
- [246] S. R. Colberg, R. J. Sigal, J. E. Yardley, M. C. Riddell, D. W. Dunstan, P. C. Dempsey, E. S. Horton, K. Castorino, et D. F. Tate, « Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association », *Diabetes Care*, vol. 39, n° 11, p. 2065-2079, nov. 2016, doi: 10.2337/dc16-1728.

- [247] Y. Xin, A. Davies, L. McCombie, A. Briggs, C.-M. Messow, E. Grieve, W. S. Leslie, R. Taylor, et M. E. J. Lean, « Type 2 diabetes remission: economic evaluation of the DiRECT/Counterweight-Plus weight management programme within a primary care randomized controlled trial », *Diabet. Med.*, vol. 36, n° 8, p. 1003-1012, 2019, doi: 10.1111/dme.13981.
- [248] R. Taylor, A. Al-Mrabeh, S. Zhyzhneuskaya, C. Peters, A. C. Barnes, B. S. Aribisala, K. G. Hollingsworth, J. C. Mathers, N. Sattar, et M. E. J. Lean, « Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery », *Cell Metabolism*, vol. 28, n° 4, p. 547-556.e3, oct. 2018, doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.003.
- [249] G. Thom et M. Lean, « Is There an Optimal Diet for Weight Management and Metabolic Health? », *Gastroenterology*, vol. 152, n° 7, p. 1739-1751, 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.056.
- [250] Y. Oike, M. Akao, K. Yasunaga, T. Yamauchi, T. Morisada, Y. Ito, T. Urano, Y. Kimura, *et al.*, « Angiopoietin-related growth factor antagonizes obesity and insulin resistance », *Nature Medicine*, vol. 11, n° 4, Art. n° 4, avr. 2005, doi: 10.1038/nm1214.
- [251] A. Abdul-Wahed, A. Gautier-Stein, S. Casteras, M. Soty, D. Roussel, C. Romestaing, H. Guillou, J.-A. Tourette, *et al.*, « A link between hepatic glucose production and peripheral energy metabolism via hepatokines », *Mol Metab*, vol. 3, n° 5, p. 531-543, mai 2014, doi: 10.1016/j.molmet.2014.05.005.
- [252] G. Canguilhem, « IV. Maladie, guérison, santé », in *Le normal et le pathologique*, Paris cedex 14: Presses Universitaires de France, 2013, p. 155-176. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-normal-et-le-pathologique--9782130619505-p-155.htm>
- [253] P. L. Coz, « Éthique : pourquoi respecter l'autonomie du patient ? », *Cancer(s) et psy(s)*, vol. n° 5, n° 1, p. 147-158, 2020.
- [254] B. Pitcho, « Droits de la personne malade, dignité du soin | editorial | », *Espace éthique/Ile-de-France*. <https://www.espace-ethique.org/ressources/editorial/droits-de-la-personne-malade-dignite-du-soin> (consulté le 5 mai 2021).
- [255] D. Cardenas, « La nutrition en médecine: approche épistémologique, problèmes éthiques et cas cliniques », p. 401.
- [256] AFDN, « Livre Blanc des diététiciens ». <https://www.afdn.org/sites/www.afdn.org/files/documentation/2021-11/1704-livre-blanc.pdf> (consulté le 15 mars 2022).
- [257] J. Desport, B. Dorigny, J. Zazzo, V. Mazon, B. Lesourd, et X. Hébuterne, « Modalités d'évaluation et de prise en charge nutritionnelles des personnes âgées par les médecins généralistes en France métropolitaine », *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol. 21, p. 39-40, nov. 2007, doi: 10.1016/S0985-0562(07)78790-3.
- [258] V. van der Wardt, C. di Lorito, et A. Viniol, « Promoting physical activity in primary care: a systematic review and meta-analysis », *Br J Gen Pract*, vol. 71, n° 706, p. e399-e405, mai 2021, doi: 10.3399/BJGP.2020.0817.

- [259] C. L. G. Royal, « Adhésion aux règles hygiéno-diététiques des patients diabétiques de type 2 et rôle du médecin généraliste dans leur prise en charge à Fréjus et Saint-Raphaël (Var) », p. 78, avr. 2015.
- [260] R. Caleyachetty, T. M. Barber, N. I. Mohammed, F. P. Cappuccio, R. Hardy, R. Mathur, A. Banerjee, et P. Gill, « Ethnicity-specific BMI cutoffs for obesity based on type 2 diabetes risk in England: a population-based cohort study », *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol. 0, n° 0, mai 2021, doi: 10.1016/S2213-8587(21)00088-7.
- [261] R. Castaneda, « Should Federal Dietary Guidelines Be More Diverse? », *US News & World Report*, 9 octobre 2020. <https://health.usnews.com/wellness/food/articles/should-federal-dietary-guidelines-be-more-diverse> (consulté le 9 avril 2022).
- [262] L. R. Saslow, A. E. Mason, S. Kim, V. Goldman, R. Ploutz-Snyder, H. Bayandorian, J. Daubenmier, F. M. Hecht, et J. T. Moskowicz, « An Online Intervention Comparing a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet and Lifestyle Recommendations Versus a Plate Method Diet in Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial », *J Med Internet Res*, vol. 19, n° 2, févr. 2017, doi: 10.2196/jmir.5806.
- [263] M. H. B. de Moraes Lopes, D. D. Ferreira, A. C. B. H. Ferreira, G. R. da Silva, A. S. Caetano, et V. N. Braz, « Chapter 20 - Use of artificial intelligence in precision nutrition and fitness », in *Artificial Intelligence in Precision Health*, D. Barh, Éd. Academic Press, 2020, p. 465-496. doi: 10.1016/B978-0-12-817133-2.00020-3.
- [264] M. McGrice et J. Porter, « The Effect of Low Carbohydrate Diets on Fertility Hormones and Outcomes in Overweight and Obese Women: A Systematic Review », *Nutrients*, vol. 9, n° 3, p. 204, févr. 2017, doi: 10.3390/nu9030204.
- [265] M. Davarpanah, N. Shokri-mashhadi, R. Ziaei, et P. Saneei, « A systematic review and meta-analysis of association between brain-derived neurotrophic factor and type 2 diabetes and glycemic profile », *Sci Rep*, vol. 11, p. 13773, juill. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-93271-z.
- [266] AA PHARMA INC, « Monographie de Produit canadienne, Pimozide ». https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00031608.PDF (consulté le 1 octobre 2020).
- [267] Anonyme, « Référentiel de bonnes pratiques - Nutrition & diététique : Diabète de type 2 », *AFDN*. <https://www.afdn.org/documentation/referentiel-bonnes-pratiques-nutrition-dietetique-diabete-type-2> (consulté le 15 juin 2022).

Annexes I : Menus adaptés au régime cétogène

Tableau 1: exemples de plats pour chaque repas [46]

Echantillons de menus pour le régime cétogène	
Menu Végétarien	Menu Norvégien
<p>Petit-Déjeuner</p> <p>Bullet coffee (café ou thé mélangé avec de l'huile de coco, de la crème et du beurre)</p> <p>Pakora au fromage ou « paneer pakora »</p> <p>Champignons grillés avec des légumes au beurre et du tofu brouillé</p> <p>Lait de coco ou lait d'amande</p>	<p>Petit-Déjeuner</p> <p>Œufs brouillés/œufs durs avec mozzarella et tranches de salami</p> <p>Pain de viande enrobé de bacon</p> <p>Ailes de poulet avec purée de choux-fleurs au fromage</p> <p>Omelette jambon fromage</p> <p>Lait de coco ou lait d'amande</p>
<p>Encas</p> <p>Frittata aux champignons et oignons</p> <p>Choux farcis avec de la noix de coco</p> <p>Tarte aux pommes façon crumble avec une pâte aux noix,</p> <p>Soupe à la crème de tomate avec brocolis fris et crackers au fromage</p>	<p>Encas</p> <p>Couennes de porc grillées ou chips de peau de poulet</p> <p>Steak haché avec une sauce de crème de champignon et du bacon</p> <p>Poulet rôti et crème de parmesan</p> <p>Roulés de saumon fumé et crème de fromage</p> <p>Poitrine de porc rôti avec un gratin de choux-fleurs</p>
<p>Déjeuner</p> <p>Pancakes aux épinards à la farine de lin et beaucoup de fromage</p> <p>Choux-fleurs au curry à l'huile de coco et au lait de coco</p> <p>Nuggets de soja au curry</p> <p>Haricot chili avec crème fraîche, fromage et sauce salsa</p> <p>Salade sautée au beurre et beaucoup de fromage</p> <p>Salade de pois chiches à l'huile d'olive</p>	<p>Déjeuner</p> <p>Tourte à la viande</p> <p>Rouleaux de laitue au poulet au beurre et houmous</p> <p>Poisson au four avec une sauce au beurre</p> <p>Choux-fleurs râpé et sauté à l'huile de lin ou d'olive</p> <p>Bacon avec des saucisses sans sucre</p> <p>Salade de thon aux feuilles de laitues</p> <p>Salade verte avec une mayonnaise aux œufs</p>

<p>Goûté</p> <p>Rouleau de printemps enroulé avec une feuille de laitue et sauce cacahuète</p> <p>Smoothie à la citrouille avec du lait de coco</p> <p>Bâtonnets de carottes et concombre avec du beurre de cacahuète</p> <p>Thé vert, citronnade sans sucre</p> <p>Cacahuètes grillées</p>	<p>Goûté</p> <p>Steak haché avec une crème de tomate</p> <p>Keto cheeseburger enroulé avec une feuille de salade</p> <p>Œufs pochés aux épinards et fromage</p> <p>Ailes de poulet frit sur un lit de laitue</p> <p>Cookie aux pépites de chocolat sans sucre</p> <p>Bouillon de poulet</p> <p>Thé ou café avec de la crème épaisse (sans sucre)</p>
<p>Diner</p> <p>Pancakes à la poudre d'amande et aux graines de chia</p> <p>Tofu au four avec du fromage et de la crème</p> <p>« Paneer pakora » frit</p> <p>Haricot verts sautés nappés de fromage</p> <p>Crème de champignon avec kofta de calebasse</p> <p>Epinard au lait, crème et fromage</p> <p>Légumes sautés aux épices et sauce crudité</p> <p>Curry de choux fleurs au fromage</p>	<p>Diner</p> <p>Saumon au four au citron et au beurre</p> <p>Poulet à l'ail et au cheddar avec une salade verte assaisonnée avec de l'huile et du vinaigre</p> <p>Crêpe jambon fromage avec sauce mayonnaise</p> <p>Salade verte, vinaigrette entière et fromage</p> <p>Chou râpé sauté à l'huile de sésame</p>
<p>Dessert</p> <p>Cake pomme et courgette</p> <p>Poires pochées nappées de beurre de cacao</p> <p>Cheesecakes au soja sans sucre</p> <p>Tarte au chocolat soyeux avec une pâte à l'amande</p>	<p>Dessert</p> <p>Mousse au chocolat ou truffes au chocolat</p> <p>Muffins aux œufs brouillés</p>

Annexe II : composition lipidique des principaux corps gras [267] :

Annexe 10 – Teneur en acides gras des principaux corps gras (moyenne)

	Teneur en mg	AGS	AGMI	Omega 6	Omega 3
Huile de palme	100 %	51 %	38 %	10 %	< 0,5 %
Huile palmiste		81 %	16 %	3 %	
Huile de coprah		90 %	8 %	2 %	
Huile d'olive		15 %	76 %	8 %	< 1 %
Huile de colza		7 %	59 %	21 %	9 %
Huile d'arachide		15 %	51 %	27 %	< 0,5 %
Huile de soja		14 %	23 %	53 %	8 %
Huile de maïs		12 %	29 %	56 %	1 %
Huile de noix		10 %	18 %	58 %	14 %
Huile de tournesol		11 %	19 %	68 %	< 0,5 %
Huile de pépin raisin		12 %	17 %	70 %	< 0,5 %
Huile de carthame		10 %	14 %	75 %	< 1 %
Mélange 4 huiles		8 %	61 %	26 %	5 %
Saindoux	99 %	50 %	42 %	8 %	< 0,1 %
Graisse d'oie		31 %	58 %	11 %	< 0,1 %
Beurre	83 %	58 %	21 %	2 %	2 %

Annexe 10 – Teneur en acides gras des principaux corps gras (moyenne) (Suite)

	Teneur en mg	AGS	AGMI	Omega 6	Omega 3
Beurre allégé à 41 %	41 %	58 %	21 %	2 %	2 %
Crème fraîche	33 %	64	33	3	< 0,1 %
Margarines à frire (papier aluminium)	70 %	43 %	22 %	7 %	2 %
Margarines au tournesol ou maïs		24 %	34 %	38 %	> 0,5 %
Matières grasses aux phytostérols cuisine	62 %	22 %	30 %	45 %	2 %
Matières grasses aux phytostérols tartine	35 %	24 %	26 %	49 %	< 0,1 %
Matières grasses à l'huile d'olive	60 %	36 %	36 %	23 %	> 0,5 %
Matières grasses aux omégas 3	59 %	37 %	39 %	18 %	5 %

Annexe III : Démarche éthique et moral dans la prise en charge nutritionnelle [255]

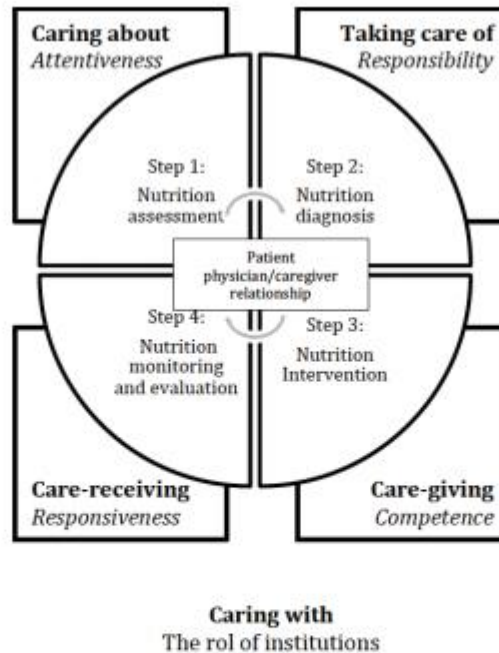


Figure 1. The four phases of ethics and their four moral elements integrated to the nutrition care process as defined by Lacey K et al. (4). The **bold type** represent the phases of care and the *italics* are the moral elements required in each phase

RÉSUMÉ

Alors que le nombre de cas de pathologies non transmissibles ne cesse d'augmenter, agir contre cette tendance devient une nécessité de santé publique. Ces pathologies sont généralement causées par des facteurs génétiques et environnementaux. L'alimentation est un facteur environnemental qui tient un rôle prépondérant. Ainsi, un lien a été établi entre l'augmentation de ces maladies et une alimentation déséquilibrée. Alors que le régime conseillé par les autorités de santé publiques privilégie les apports en glucides, il a été émis l'hypothèse qu'un régime très pauvre en glucides, le régime cétoène puisse être une alternative. Celui-ci restreint les apports glucidiques à moins de 50 gr par jour ce qui stimule la bêta-oxydation et induit la synthèse de corps cétoniques. Le régime cétoène est de plus en plus populaire, pourtant ses effets sur l'organisme sont encore mal connus. Ses propriétés reposent sur les corps cétoniques, la limitation des glucides et la bêta-oxydation. Ainsi le régime cétoène induit une myriade d'effets physiologiques tels que la satiété, la restauration de la sensibilité à l'insuline, la perte de poids, l'inhibition de l'inflammation... Aussi pour comprendre la pertinence biologique des effets du régime cétoène sur l'organisme ainsi que pour évaluer ses risques, une revue de littérature scientifique a été menée dans cette thèse. Les études sur le régime cétoène couvrent de nombreux domaines médicaux tel que la neurologie, l'endocrinologie, la cancérologie, la psychiatrie, les troubles métaboliques... Si le régime cétoène semble être prometteur dans certaines pathologies, la méthodologie de nombreuses études ne permet pas d'établir de conclusion définitive. Dans certains contextes médicaux et avec un suivi approprié, il semble qu'il puisse apporter des bénéfices notamment dans l'épilepsie de l'enfant et dans certaines maladies métaboliques. Cependant, il ne semble pas qu'il faille recommander le régime cétoène à la population générale au vu des contraintes et des risques qu'il induit. Car, si le régime cétoène est souvent bien toléré, il peut avoir des effets secondaires graves comme des épisodes d'acidocétose et induire des carences nutritionnelles. Des recherches avec une meilleure méthodologie, plus longues et sur des échantillons de plus grande taille sont nécessaires pour mieux comprendre le régime cétoène.

Mots-clés : Nutrition, Régime cétoène, Maladies Métaboliques, Revue, Bêta-Hydroxybutyrate

Assessment of the ketogenic diet

ABSTRACT

As the number of cases of non-communicable diseases continues to rise, acting against this trend is becoming a public health necessity. These diseases are generally caused by genetic and environmental factors. Diet is an environmental factor that plays a major role. Thus, a link has been established between the increase of these diseases and an unbalanced diet. While the diet recommended by public health authorities favours carbohydrate intake, it has been suggested that a very low-carbohydrate diet, the ketogenic diet, could be an alternative. The ketogenic diet restricts carbohydrate intake to less than 50g per day, which stimulates beta-oxidation and induces the synthesis of ketone bodies. The ketogenic diet is becoming increasingly popular, yet its effects on the body are still poorly understood. Its properties are based on ketone bodies, carbohydrate restriction and beta-oxidation. Thus the ketogenic diet induces a myriad of physiological effects such as satiety, restoration of insulin sensitivity, weight loss, inhibition of inflammation... In order to understand the biological relevance of the effects of the ketogenic diet on the body as well as to assess its risks, a review of the scientific literature was conducted in this thesis. Studies on the ketogenic diet cover many medical fields such as neurology, endocrinology, oncology, psychiatry, metabolic disorders... If the ketogenic diet seems to be promising in certain pathologies, the methodology of many studies does not allow to establish a definitive conclusion. In certain medical contexts and with appropriate monitoring, it seems that it can bring benefits, particularly in epilepsy in children and in certain metabolic diseases. However, it does not appear that the ketogenic diet should be recommended to the general population in view of the constraints and risks it entails. While the ketogenic diet is often well tolerated, it can have serious side effects such as ketoacidosis and nutritional deficiencies. Research with better methodology, longer and larger sample sizes is needed to better understand the ketogenic diet.

Keywords : Nutrition, Ketogenic Diet, Review, Metabolic Diseases, Beta-Hydroxybutyrate