

CONNEXIENNE

« La connaissance est la seule chose qui s'accroît lorsqu'on la partage. » Sacha Boudjema

Intérêts thérapeutiques d'un régime alimentaire cétogène

Paoli et al., 2013. Eur J Clin Nutrition 67, 789-796



EN BREF

OBJECTIF DE CETTE ÉTUDE

Etablir un état des lieux des connaissances des diverses indications thérapeutiques du régime cétogène selon le niveau de preuve d'efficacité.

CE QU'IL FAUT RETENIR

La cétose, un phénomène physiologique distinct de la cétacidose, se met en place lors d'un faible apport glucidique afin d'assurer le fonctionnement du cycle de Krebs ainsi que l'apport énergétique au système nerveux central. Au cours de la cétose, les acides gras sont oxydés dans les mitochondries hépatiques en corps cétoniques. Le régime cétogène est fréquemment indiqué chez le patient épileptique ne répondant pas aux traitements pharmacologiques classiques. Il peut également être préconisé pour la perte de poids chez le sujet obèse et s'accompagne d'améliorations métaboliques comme une diminution de la cholestérolémie ou encore de la glycémie et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Certaines pistes sont aujourd'hui étudiées pour évaluer son intérêt dans la prise en charge d'autres maladies neurologiques ou encore dans l'accompagnement de la prise en charge du cancer.

POINT DE VUE DE L'EXPERT

Loïc Lenoir, Dr ès science, Groupe Larena-Santé

Fréquemment utilisé dans le traitement de l'épilepsie réfractaire depuis 1920, le régime alimentaire cétogène est évoqué jusque dans le Nouveau Testament. Bien que de nombreuses études cliniques aient montré son intérêt dans la prise en charge des atteintes métaboliques, ce type de régime souffre d'une réputation délétère (altération de la fonction rénale, élévation de la cholestérolémie) souvent injustifiée. Au-delà de son action métabolique ou de son efficacité dans la prise en charge de l'épilepsie, d'autres pistes d'applications sont aujourd'hui explorées. En particulier, le régime cétogène et le jeûne dans l'accompagnement du traitement du cancer ont fait l'objet de nombreuses communications. La théorie de cette application ainsi que les premières données expérimentales (études in vitro et in vivo chez le rongeur) sont séduisantes. Cependant, le peu de données chez l'Homme ne permettent pas aujourd'hui de généraliser ce type d'application. Ainsi, il est intéressant de considérer le régime alimentaire cétogène sans a priori tout en gardant à l'esprit la mesure du niveau de preuves d'efficacité (élevé pour les maladies métaboliques ou tenu pour les maladies neurodégénératives).

LE CONTEXTE

Le régime cétogène est un régime thérapeutique conçu au début du 20^{ème} siècle, à la suite de la découverte de l'efficacité du jeûne et de la cétose dans les épilepsies sévères. Ce régime repose, chez le patient épileptique, sur une réduction massive de l'apport en glucides et un apport important de lipides (proche de 90 % de la ration calorique totale), induisant alors une production endogène de corps cétoniques. Ses mécanismes d'action sont multiples et pas encore complètement caractérisés : modulation de la neurotransmission, action anti-convulsivante propre des corps cétoniques, stimulation de la biogenèse

mitochondriale et effet neuroprotecteur. Ce type d'alimentation a par la suite été adapté à d'autres contextes comme le surpoids avec un moindre apport lipidique compensé par un apport protéique plus important (25-30% de l'apport calorique), de façon à orienter la génération de corps cétoniques à partir du tissu adipeux en excès. Une revue a fait récemment le point sur l'intérêt d'une diète cétogène dans différents contextes pathologiques en replaçant pour chaque le niveau de preuve actuel (Figure 1).

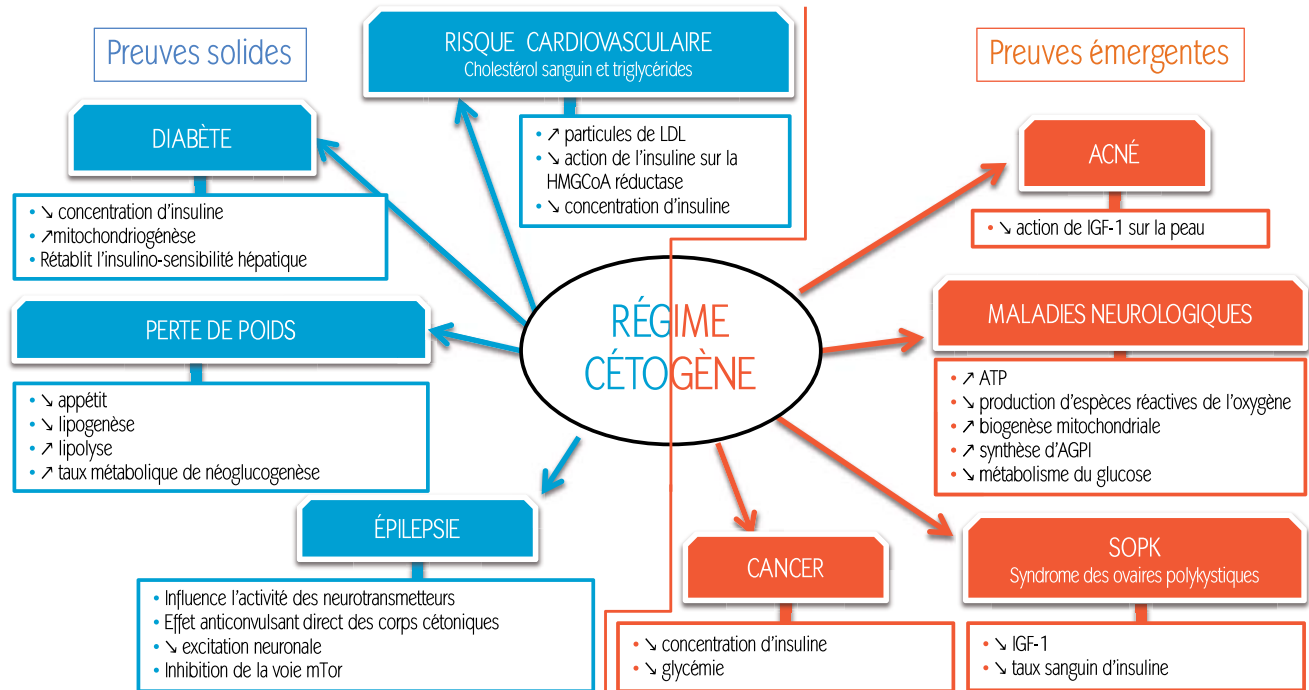


Figure 1 : Intérêt thérapeutique de la diète cétogène et mécanismes d'action suggérés.

A gauche, les indications pour lesquelles il existe de solides arguments et à droite, les indications où les éléments de preuve sont à confirmer par des études cliniques.

FORT NIVEAU DE PREUVES

> **Epilepsie :** L'intérêt thérapeutique du régime cétogène dans cette indication est bien établi depuis presque un siècle. Bien que les mécanismes d'action ne soient pas encore pleinement caractérisés, il est probable que les corps cétoniques modifient l'activité des neurotransmetteurs dans le cerveau. L'efficacité de la diète cétogène dans cette indication a été largement validée dans une méta-analyse récente (revue Cochrane) qui a mis en évidence une réduction de 30-40% des convulsions par comparaison avec des groupes d'enfants épileptiques recevant une alimentation « classique ». Le régime cétogène fait aujourd'hui partie intégrante des thérapeutiques proposées aux sujets épileptiques.

> **Perte de poids :** Le régime cétogène fait perdre du poids, c'est une certitude. Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer cette efficacité : réduction de l'appétit en raison d'un fort effet satiétogène des protéines, régulation des hormones qui contrôlent l'appétit (ghréline et leptine) et propriétés des corps cétoniques à « supprimer » l'appétit, diminution de la lipogénèse et augmentation de la lipolyse...

> **Maladies cardio-vasculaires :** Alors que les régimes cétogènes à très faibles teneurs en glucides avaient été critiqués pour leurs possibles effets délétères sur les taux sanguins de triglycérides (TG) et cholestérol, la majorité des études récentes montrent qu'au contraire ce type de régime alimentaire a un impact clairement positif sur le profil lipidique (↘ TG, ↘ cholestérol total, ↗ HDL) participant ainsi à faire diminuer les facteurs de risque cardiovasculaire.

> **Diabète de type 2 :** De fortes concentrations en corps cétoniques sont associées à un meilleur contrôle glucidique chez les patients obèses et diabétiques. Lorsque ces patients suivent pendant 2 semaines ce type de diète alimentaire avec une quantité de glucides < 20g/j, il en résulte également une diminution des taux d'HbA1c et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Enfin, des résultats significatifs en termes de perte de poids et de réduction de facteurs de risque métaboliques (cholestérol, HDL, TG) ont été obtenus dès la 12^{ème} semaine chez des patients ayant suivi un régime cétogène pendant 56 semaines.

NOUVEAUX DOMAINES DE PREUVES À CONFIRMER

Les preuves d'efficacité dans les indications suivantes ont été le plus souvent obtenues *in vitro* ou chez l'animal et n'ont pas encore à ce jour été confirmées par des études cliniques chez l'homme.

> **Maladies neurologiques :** L'intérêt d'un tel régime alimentaire a été évoqué pour les patients atteints de migraine, de la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer ou autres troubles neurologiques. Bien que ces pathologies soient de sémiologie différente, un dénominateur commun entre toutes est une dérégulation du métabolisme énergétique. La diète cétogène aurait un impact sur les voies neuro-métaboliques en normalisant les dépenses énergétiques cellulaires, ce qui pourrait aider à réguler la fonction synaptique. De plus, les corps cétoniques agiraient comme des agents neuroprotecteurs en augmentant les niveaux d'ATP et en réduisant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), le tout favorisant la biogenèse mitochondriale.

> **Cancer :** L'hyperinsulinémie, l'hyperglycémie et l'inflammation chronique affectent les processus néoplasiques via de multiples voies métaboliques dont celle de l'insuline et de l'IGF-1. De plus, les cellules cancéreuses sont connues pour avoir une activité glycolytique accrue, jusqu'à 200 fois supérieure, qui leur permet de tirer de l'énergie à partir de la dégradation anaérobie du glucose : c'est l'effet Warburg. Enfin, les mitochondries sont également dérégulées au cours du processus tumoral. En réduisant drastiquement les apports en sucres et régulant le métabolisme énergétique, la diète cétogène à très faibles teneurs en glucides pourrait donc théoriquement contribuer à limiter la progression tumorale. Quelques résultats prometteurs ont été obtenus chez la souris (cancer de l'estomac et tumeurs cérébrales) mais aucune étude clinique n'a validé à ce jour l'intérêt d'un tel régime alimentaire chez les patients cancéreux.

> Il existe également certains arguments en faveur d'un intérêt thérapeutique de la cétose dans l'acné et le syndrome des ovaires polykystiques. Tout comme pour les maladies neurologiques et le cancer, des études menées chez l'homme sont nécessaires pour confirmer les observations faites chez l'animal et les hypothèses d'efficacité.