

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 12/12/2022
Par M. PARENT Alexis**

**Diète cétogène et corps cétoniques, rapport bénéfices/risques
défavorable pour le sportif**

Membres du jury :

Président : HENNEBELLE Thierry, Professeur en pharmacognosie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : RIVIERE Céline, Maître de conférences en pharmacognosie, Université de Lille

Assesseur : HARDEMAN Adélaïde, Docteur en Pharmacie, Centre Hospitalier de Dunkerque

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR- TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAER T	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82
-----	------	-----------------	---------------------------	----

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAU X	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROT H	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À ma directrice de thèse,

Madame Céline Rivière, Maître de conférences en pharmacognosie

Vous m'avez fait le très grand honneur de diriger cette thèse, je vous prie en retour de bien vouloir agréer l'expression de mes plus sincères remerciements. Un grand merci pour vos conseils et votre disponibilité.

À mon président de thèse,

Monsieur Thierry Hennebelle, Professeur en pharmacognosie

Vous avez accepté avec spontanéité de présider ma thèse et je vous en remercie sincèrement. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

À mon jury,

Madame Hardeman Adélaïde, Docteur en pharmacie

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Un grand merci de participer à ce jury.

À **Johanna**, mon amour,

Merci pour le soutien que tu m'as apporté durant cette thèse. Mais surtout, merci pour tous les moments passés à tes côtés et ceux à venir, merci pour tout l'amour que tu me donnes, merci de toujours croire en moi, tu me rends plus fort. J'ai une chance incroyable d'avoir une personne si exceptionnelle dans ma vie. Je t'aime.

À **mes parents Catherine et Grégory**,

Je vous remercie pour le soutien sans faille depuis toujours. Je me sens très heureux d'avoir une mère et un père aussi formidables que vous. Vous êtes les piliers de l'Homme que je suis devenu et j'espère vous rendre fier. Je vous aime.

À **mes sœurs Marjory et Justine, et à mes frères Amaury et Valentin**

Je ne m'exprime pas assez souvent là dessus, mais vous comptez énormément pour moi. Chaque moments à vos côtés sont précieux et c'est au fil des années que je m'en rend compte. Je suis très chanceux de faire parti de cette famille.

À **ma filleule Manon**,

J'espère te voir grandir et partager de nombreux moments avec toi. Parrain pense très fort à toi.

À **mes nièces Anaé et Camille, et mon neveu Mahdi**

J'espère aussi vous voir grandir et partager de nombreux moments avec vous. Je vous embrasse très fort.

À ma mamie Maria,

Tu nous manques beaucoup. J'imagine que tu veilles sur nous de là-haut et que tu es toujours aussi fière de tes enfants, petits enfants et arrière-petits-enfants.

À mes grand parents Marie-José, Michel et Joseph

Je pense très fort à vous et j'espère partager encore pleins de merveilleux moments en famille.

À mon beau frère Amar et belle sœur Amandine,

Merci pour les moments de joie partagés (les fous rires, les repas de famille, les balades, les fêtes,...). J'espère en créer beaucoup d'autres.

À ma belle famille Dominique, Sonia et Romain,

Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre bienveillance. Je me sens à l'aise dans cette seconde famille. Nous avons eu pleins de bons moments ensemble et j'espère en partager de nombreux autres.

À mes cousins, cousines, oncles et tantes, parrain et marraine, amis de la famille,

J'ai une pensée particulière pour vous tous et j'espère vous revoir au plus vite.

À Benjamin, Alexander et Geoffrey (Alias Podvin, Chemise et Geoffrite)

Mes cher amis, je suis heureux que la faculté m'ait fait rencontrer des personnes comme vous. Je ne me lasserai jamais de toutes nos escapades et bons moments passés ensemble. Vous êtes exceptionnels, merci pour ces nombreux fous rires.

À Corentin, Ludovic, Océane, Jean-Baptiste, Lucile, Alexandre, Amandine, Julien, Joshua, Henri, Céleste, Hugo, Thomas, Simon, Jeremy

Merci mes amis pour ces dernières années et ces merveilleux moments passés tous ensemble. Bray-Dunes, avec vous, aura toujours une place particulière dans mon cœur. Le temps passe, et vous êtes toujours présent.

À Maxstane, Lucas, Xavier, Aymen, Raouf, David, Marie-Astrid, Corentin, ...

Les années à la faculté ont été mémorables grâce vous. J'espère vous revoir bientôt.

À monsieur Nicolas Maire,

Merci de m'avoir accueilli dans votre officine et d'avoir accordé votre confiance en moi. Je vous remercie également d'avoir contribué à forger mon expérience et à développer mes connaissances. Je vous en suis très reconnaissant.

À l'équipe de la pharmacie Maire : **Donavan, Véronique, Virginie, Sabine, Amélie, Olivia, Sylviane, Karine et Isabelle,**

C'est un bonheur de travailler avec vous. Merci pour ces nombreux instants partagés et pour tout ce que vous m'avez appris.

À tous les sportifs rencontrés,

Le sport m'a permis de repousser mes limites et m'a appris à ne jamais rien lâcher. Ces qualités m'ont aidé à tenir le coup dans les moments difficiles et à savourer la réussite. Mais, c'est avant tout les personnes ayant partagé un footing, un entraînement ou une compétition qui m'ont aidé à progresser et à construire la personne que je suis. Merci à tous.

Table des matières

1. Introduction.....	16
2. Gestion des lipides et État de cétose.....	18
2.1. Les lipides.....	18
2.1.1. Définition et fonctions.....	18
2.1.2. Classifications des acides gras.....	18
2.1.3. Absorption des lipides.....	19
2.1.4. Lipogenèse.....	20
Définition et sources d'AG.....	20
Lipogenèse de novo.....	21
Formation des TG.....	21
Assemblage des VLDL.....	22
2.1.5. Lipolyse.....	23
Lipolyse intravasculaire.....	24
Lipolyse intracellulaire.....	24
2.2. Mise en place de la cétogenèse.....	25
2.2.1. Définition.....	25
2.2.2. Mécanisme autour de la cétogenèse.....	25
B-oxydation.....	25
Introduction des AG dans la matrice mitochondriale.....	26
Oxydation des AG dans la mitochondrie.....	26
La cétogenèse.....	28
Source alternative d'acétyl-CoA.....	29
La cétolyse.....	29
Cycle de krebs.....	30
La phosphorylation oxydative.....	31
Maintien du cycle de krebs et mécanisme anaplérotique.....	31
2.2.3. Régulation de la cétogenèse.....	32
Régulation hormonale.....	32
Régulation transcriptionnelle.....	34
Régulation intracellulaire.....	34
Rôle de l'AMPK et de mTOR.....	35
Les Corps cétoniques comme intermédiaires de signalisation.....	36
3. Principe du régime cétogène, adaptation à la pratique sportive et risques.....	37
3.1. Histoire du régime.....	37
3.1.1. Le jeûne comme précurseur du régime.....	37
3.1.2. Idée d'une diète.....	37
3.1.3. Intérêt dans le monde du sport.....	38
3.2. description et application du régime cétogène.....	38
3.2.1. Définition et potentiel d'un régime pauvre en glucides.....	38
3.2.2. Principes physiologiques de la restriction glucidique.....	39
3.2.3. Rendements énergétiques des acides gras et des corps cétoniques.....	39
3.2.4. Définition du régime cétogène.....	40
3.2.5. Régime cétogène en pratique.....	40
Interventions diététiques.....	40
Composition alimentaire pendant un régime cétogène.....	41
Proposition de menu type sur une semaine chez un sportif.....	42
3.2.6. La ceto-adaptation.....	43
Réaction de l'organisme lors de la privation de glucides.....	43
Définition.....	43

Processus métabolique de l'adaptation à une diète cétogène.....	44
3.2.7. Biomarqueurs possibles indiquant une céto-adaptation optimale.....	45
B-HB.....	45
Métabolites glucidiques.....	45
Métabolites gras.....	46
Réponses hormonales.....	46
Acide urique.....	47
3.2.8. Cytokines liées au régime cétogène et à l'adaptation cétogène.....	47
FGF métaboliques.....	47
FGF21.....	47
FGF19.....	48
IL-6.....	48
Adinopectine.....	49
3.3. Application du régime cétogène à la pratique sportive.....	49
3.3.1. Description des filières énergétiques.....	49
Système phosphagène.....	49
Système acide lactique.....	50
La glycolyse aérobie.....	50
Utilisation des filières énergétique pendant un exercice d'endurance.....	51
3.3.2. Marqueurs de performances.....	52
VO ₂ max.....	52
Seuil lactique ou seuil anaérobie.....	52
3.3.3. Études de l'efficacité du régime cétogène.....	53
Effet sur l'exercice d'endurance aérobie.....	53
Exercice aérobie et céto-adaptation.....	54
Effet de l'entraînement physique aérobie sur la cétogenèse et la cétolyse.....	54
Métabolisme des corps cétoniques pendant l'exercice.....	54
Importance de la céto-adaptation sur les performances sportives.....	55
Performances physiques en fonction de la durée de la diète.....	55
Bilan des études sur l'efficacité du régime cétogène chez le sportif.....	56
Résumé de l'étude de Volek.....	56
Résumé de l'étude de Burke.....	58
Conclusion des études actuelles.....	60
Effet et bilan sur l'exercice anaérobie.....	61
Description de l'exercice anaérobie.....	61
Efficacité de la diète cétogène.....	61
3.4. Risque d'une consommation d'un régime cétogène.....	62
3.4.1. Effets délétères d'un régime à court terme.....	62
Effets indésirables les plus courants lors de la céto-induction (la céto-grippe).....	62
Acidose métabolique et calculs rénaux.....	63
Effets néfastes à la pratique sportive.....	63
3.4.2. Effets délétères d'un régime au long terme.....	64
3.4.3. Résumé des effets indésirables d'une diète cétogène.....	65
4. Apport exogène en cétones : discussion et controverse.....	65
4.1. Apport exogène en corps cétoniques.....	65
4.1.1. Description et métabolisme de la supplémentation en corps cétoniques.....	65
Apport en sels de cétone.....	66
Apport en esters de cétone.....	66
Supplémentation en triglycérides à chaîne moyenne (TCM).....	67
4.1.2. Esters de cétone et activités physiques.....	67
Cétose nutritionnelle aiguë induit par un apport exogène.....	67

Effet métabolique des changements de substrats pendant l'exercice.....	68
4.1.3. Esters de cétone et performances.....	69
Une possible source alternative de carburant.....	69
Corps cétoniques et métabolisme des glucides.....	70
Corps cétoniques et métabolisme des graisses.....	70
Résumé de l'étude de P.J. COX.....	71
4.1.4. Controverse et polémique lié aux cétones.....	72
Utilisation chez les cyclistes professionnels.....	72
Avantage au ravitaillement ?.....	72
Influence de l'étude d'Hespel et surinterprétation.....	73
Nouvelles études qui tempèrent les résultats précédents.....	73
Position des cétones face à l'AMA (Agence Mondiale Antidopage).....	73
Description de l'AMA.....	74
Avis et clarification du statut sur les cétones.....	74
5. Conclusion.....	75
6. Références.....	76

1. Introduction

Le développement du sport et sa professionnalisation dans notre époque moderne a permis de faire progresser la performance des athlètes. La recherche de performance est devenue un élément central chez le sportif, chaque aspect doit être optimisé au maximum. La performance peut se définir comme étant une maximalisation des fonctions physiologiques ayant répondu favorablement aux adaptations attendues après l'entraînement.

À la base de tout, l'entraînement a pour but de développer le corps humain afin d'atteindre son meilleur potentiel. Dans un second temps, la récupération possède un rôle primordial, il permet au corps d'assimiler la charge d'entraînement et de se renforcer. Améliorer la récupération, c'est améliorer la performance.

Chez le sportif, il est important d'adapter certains éléments de son hygiène de vie, comme l'hydratation, le sommeil ou l'alimentation, au type d'effort consenti.

L'alimentation permet une bonne nutrition au niveau cellulaire. Varier son alimentation, c'est varier la source d'énergie d'une cellule et entraîner des changements au niveau physiologique. Ces dernières années, plusieurs travaux qui examinaient la réponse métabolique et sa régulation face à l'impact de l'exercice, se sont investis dans la contribution relative de ces carburants.

Il est possible, par le biais de l'entraînement et d'une stratégie de nutrition, d'adapter les ressources énergétiques utilisées lors d'un effort pour un possible effet positif sur la performance. C'est dans cette optique que l'intérêt pour le régime cétogène s'est accru au cours de ces dernières années.

Le régime cétogène repose sur une réduction massive de l'apport en glucides et à l'inverse un apport important de lipides (70 à 90% de la ration calorique totale), provoquant un état de cétose dans l'organisme. Cet état de cétose est induit par une production endogène de corps cétoniques, un carburant alternatif aux glucides pour les tissus périphériques comme le cerveau, le cœur et les muscles squelettiques.

L'accès à une réserve d'énergie lipidique beaucoup plus conséquente que les réserves glucidiques amène les athlètes de haut niveau, pratiquant un sport d'endurance comme le cyclisme ou le trail, autrefois adeptes d'un régime classique basé sur les glucides et l'évitement des lipides, à adopter un régime de type cétogène.

Dans les sports de force, l'intérêt de ce régime prend une tout autre forme, le but étant de perdre de la masse grasse assez rapidement et améliorer le rapport poids puissance.

Les corps cétoniques nommés « les cétones » sont plus récemment utilisés en supplémentation exogène dans les épreuves d'endurance extrême comme le tour de France ou les ultras trails, ils permettraient à l'organisme de bénéficier de quelques avantages du régime cétogène sans le pratiquer strictement.

La diète cétogène est un régime compliqué à mettre en place. S'il est mal appliqué ou mal suivi, il peut s'avérer dangereux pour la santé du sportif.

Dans un premier temps, nous allons définir et détailler l'état de cétose. La base pour étudier la diète cétogène et assimiler toutes ses spécificités est de comprendre les différents mécanismes d'action mis en place par l'organisme permettant la gestion des lipides et le déclenchement de la céto-genèse. Dans un second temps, nous allons décrire le principe du régime cétogène, le rôle des corps cétoniques et leur utilisation dans la pratique sportive. Pour finir, nous allons étudier les effets d'un apport de cétones sur l'organisme, leurs conséquences sur la santé du sportif et les controverses liées à leur utilisation.

2. Gestion des lipides et État de cétose

2.1. Les lipides

2.1.1. Définition et fonctions

Les lipides constituent une des trois grandes familles de macronutriments, avec les protéines et les glucides. Ils représentent environ 30 % de l'apport énergétique total pour l'Homme. C'est le point de départ d'une série de mécanismes d'action qui va mener à la production de corps cétoniques.

Dans l'organisme, les principales fonctions des lipides sont :

- le stockage de l'énergie sous forme de triglycérides (TG) que l'on retrouve dans les tissus adipeux. Les lipides sont nos plus grandes réserves d'énergie. Dans l'organisme, stocker l'énergie sous cette forme est beaucoup plus intéressant que les glucides. A poids moléculaires égaux, les lipides fournissent plus d'énergie que les glucides.
- la structure des membranes des cellules sous forme de phospholipides (PL).

Les TG et les PL de l'organisme sont constitués d'acides gras.

Les acides gras (AG) sont des acides carboxyliques à chaînes aliphatiques qui varient entre 2 et 36 atomes de carbone. Dans l'organisme, les AG les plus abondants sont ceux à 16 et 18 carbones. Ils ont divers fonctions biologiques qui varient selon leur nature, comme substrats énergétiques efficaces ou par exemple comme précurseurs de molécules de régulation de fonctions physiologiques (agrégation plaquettaire, inflammation,...) (1,2).

2.1.2. Classifications des acides gras

D'un point de vue biochimique, il existe trois types d'acides gras :

- les acides gras saturés, leurs structures ne possèdent aucune double liaison. Il existe les AG à chaîne courte allant de 2 à 4 carbones, les AG à chaîne moyenne (AGCM) allant de 6 à 10 carbones, enfin les AG à chaîne longue (AGCL) qui représentent 80 à 90 % des AGs totaux issus de l'alimentation.
- les acides gras mono-insaturés, qui possèdent une seule double liaison.
- les acides gras polyinsaturés, qui possèdent au minimum 2 doubles liaisons.

D'un point de vue physiologique, on distingue :

- les acides gras essentiels. ils peuvent être indispensables donc nécessaires au développement et au bon fonctionnement du corps humain mais l'organisme ne sait pas le fabriquer. Ils peuvent être aussi conditionnellement indispensables, essentiels pour la croissance normale et les fonctions physiologiques des cellules mais, dans ce cas, ils peuvent être fabriqués à partir de leur précurseur s'il est apporté par l'alimentation. Ils sont donc rigoureusement requis si leur précurseur indispensable est absent. Il en existe 2 familles, les AGPI oméga 6, dont le précurseur indispensable est l'acide *cis*-linoléique (LA), et les AGPI oméga 3, dont le précurseur indispensable est l'acide α -linoléique (ALA)
- les acides gras non essentiels, dont font partie les AGs comme l'acide laurique, myristique ou palmitique. Ces acides gras, en excès, sont principalement athérogènes.

(1,2)

2.1.3. Absorption des lipides

Le transport et le stockage les plus efficace des AG est la forme TG. Cependant les TG doivent être clivés par une lipase pour pouvoir traverser les membranes des cellules. L'absorption commence avec la digestion des lipides via les lipases linguale et gastrique ; elle se poursuit principalement dans le duodénum par les lipases et colipases pancréatiques.

A l'aide d'acides biliaires, les monoglycérides, les AGCL, issus de la lipolyse, les phospholipides, le cholestérol forment des micelles, dont chaque constituant est transféré dans les entérocytes.

Depuis les entérocytes, les AGCL et les monoglycérides sont réestérifiés en TG, combinés avec des protéines, des PL et du cholestérol. Ils forment des chylomicrons

qui rejoignent la circulation périphérique en passant par le système lymphatique. Une grande partie des chylomicrons-TG est absorbée par les muscles et le tissu adipeux grâce à l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), le reste des chylomicrons-TG sont dirigés vers le foie. Les AGCM, quant à eux, sont directement absorbés par les entérocytes, sans être hydrolysés, pour rejoindre le foie via la veine porte. (Fig. 1)

(3,4)

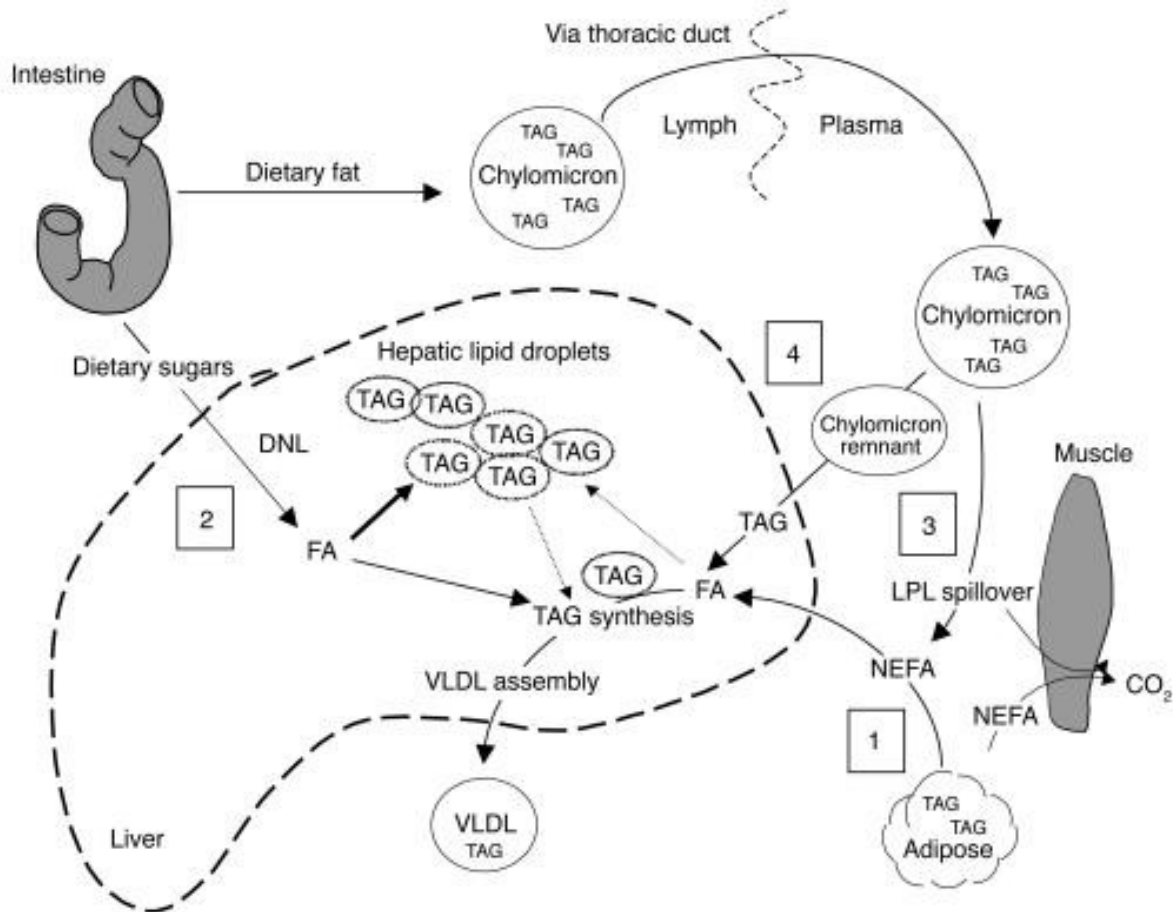


Figure 1 : Schéma de l'absorption et du cheminement des TG dans l'organisme (5)

2.1.4. Lipogenèse

Définition et sources d'AG

On peut définir la lipogenèse par l'ensemble des processus biochimiques qui mènent à la synthèse des acides gras et à leur stockage sous forme de TG. Le site principal de la lipogenèse est le foie. Dans des conditions physiologiques normales, le foie traite de grandes quantités d'AG mais n'en stocke que très peu sous forme de TG.

Les AG peuvent provenir de différentes sources :

- directement de l'alimentation
- du tissu adipeux
- de la lipogenèse *de novo*

Lipogenèse de novo

Lorsque la glycémie est élevée, le taux d'insuline, sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans, augmente et permet la synthèse des acides gras dans le foie.

Dans un premier temps, le citrate, provenant du glucose, est converti en acétyl-CoA par l'ATP-citrate lyase (ACL) ; l'acétyl-CoA est ensuite carboxylé en malonyl-CoA par l'acétyl-CoA carboxylase de type 1 (ACC1).

L'acide gras synthase (FAS) est une enzyme qui permet la conversion du malonyl-CoA en palmitate.

Par l'action d'élongases et de désaturases, le palmitate peut générer des AG.

(Fig. 2)

Remarque : L'ACC1 cytosolique est reliée au pool de malonyl-CoA substrat du FAS alors que l'ACC2 mitochondrial est reliée au pool de malonyl-CoA qui joue un rôle dans la régulation de la β -oxydation (6,7).

Formation des TG

Ces AG et ceux prélevés dans la circulation sont utilisés pour produire des TG dans le foie et dans les tissus adipeux :

- la première étape pour produire les TG passe par l'estérification de l'acyl-CoA à longue chaîne en glycérol-3-phosphate (G3P) ; l'enzyme qui catalyse cette réaction est la G3P acyltransférase (GPAT)
- les molécules d'acide lysophosphatidiques (LPA) produites sont ensuite acylées par l'acylglycérol-3-phosphate acyltransférase (AGPAT) pour former de l'acide phosphatidique (PA) au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique (RE).

Le PA est déphosphorylé par la phosphatidate phosphohydrolase (PAP) pour former du diacylglycérol (DG), précurseur de la synthèse de phosphatidylcholine (PC), de phosphatidyléthanolamine (PE) et des TG

pour la formation des TG, le DG est acylé par la DG acyltransférase (DGAT) (7,8).
(Fig. 2)

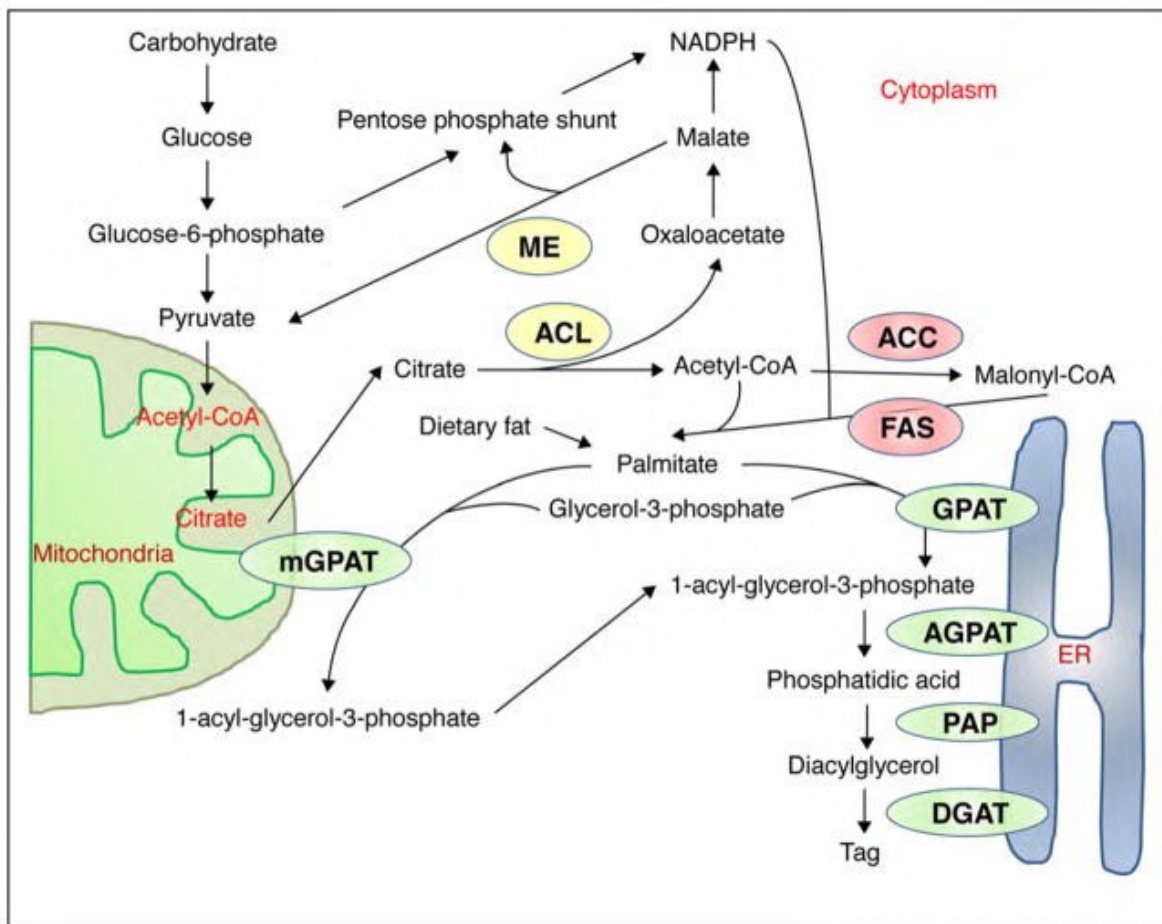


Figure 2 : Schéma des différentes voies de synthèse des TG (7,8)

Assemblage des VLDL

A partir des hépatocytes, les TG rejoignent la circulation sanguine sous forme de VLDL pour fournir aux autres tissus de l'énergie sous forme d'AG (après hydrolyse) ou pour être stockés dans le tissu adipeux.

L'assemblage des VLDL est un processus en 2 étapes, d'abord la protéine microsomale de transfert des TG (MTP) incorpore une petite quantité de TG dans l'apoB100 lors de sa traduction par les ribosomes et de sa translocation du RE. Puis des TG supplémentaires rejoignent la particule contenant l'apoB100 jusque l'appareil de golgi pour former des particules de VLDL (7,8). **(Fig. 3)**

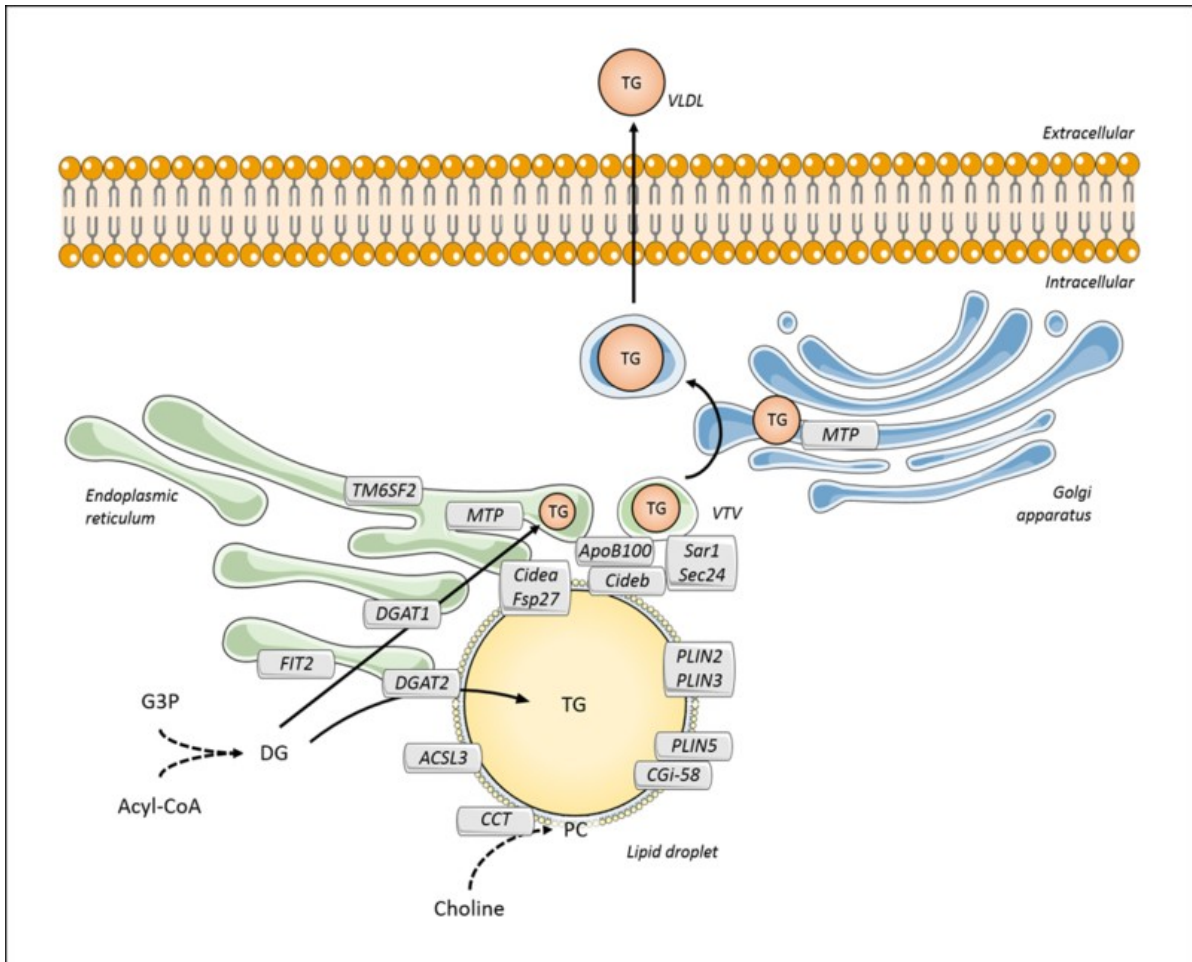


Figure 3 : Schéma de l'incorporation des TG dans les VLDL (7,8)

2.1.5. Lipolyse

La lipolyse est l'étape par laquelle les lipides sous forme de TG sont hydrolysés pour libérer les AG. La lipolyse est importante à 2 niveaux :

- au niveau intravasculaire elle permet l'absorption des AG dans les cellules ; les TG ne pouvant pas se déplacer à travers la membrane cellulaire ;
- au niveau intracellulaire, la lipolyse démarre depuis les gouttelettes lipidiques (contenant les TG) permettant l'utilisation des AG comme intermédiaires métaboliques aux tissus pendant le jeûne, comme la β -oxydation.

Lipolyse intravasculaire

La LPL hydrolyse tout d'abord les TG depuis les VLDL et les chylomicrons sur la face luminale des capillaires. Les produits de cette hydrolyse, les AG et monoglycérides (MG) traversent l'endothélium et sont captés par les cellules sous-jacentes (adipocytes et myocytes principalement). Les MG sont pris en charge par la monoacylglycérol-lipase (MGL) et les AG sont soit réestérifiés en TG soit oxydés (3). (Fig. 4)

Lipolyse intracellulaire

1- la lipase triglycéride adipeuse (ATGL) permet l'hydrolyse des TG en DG

2- la lipase hormonosensible (LHS) hydrolyse les DG pour former des monoglycérides (MG)

3- enfin, la monoacylglycérol lipase (MGL) clive les MG en glycérol, qui est sécrété et transporté vers le foie, et en AG. (Fig. 4)

Les AG entrent ensuite dans les voies oxydatives ou biosynthétiques dans la plupart des tissus. Dans les tissus adipeux blancs, les AG sont libérés dans la circulation sanguine, se lient à l'albumine et pénètrent dans les tissus périphériques (3).

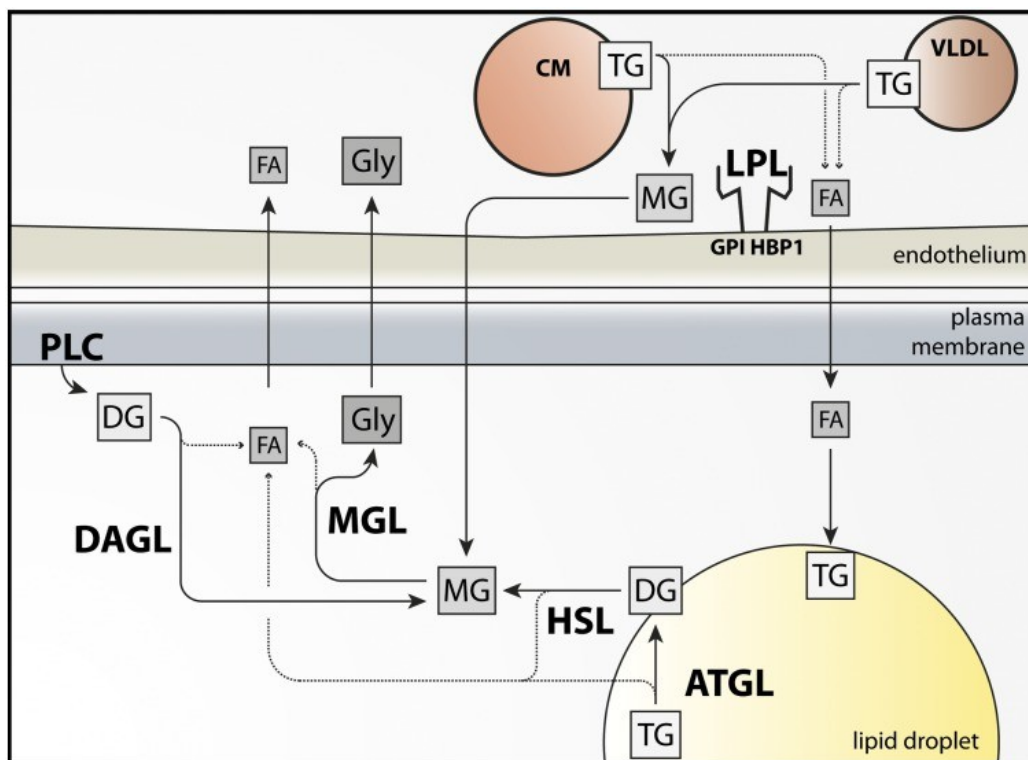


Figure 4 : Schéma de la lipolyse intravasculaire et intracellulaire (3)

On remarque que l'action combinée de la phospholipase C (PLC) et de la diacylglycérol lipase (DAGL) permet l'hydrolyse des glycérophospholipides en MG qui à leur tour sont prise en charge par la MGL (3).

2.2. Mise en place de la cétogenèse

2.2.1. Définition

La cétogenèse est l'ensemble des voies métaboliques qui mènent à une forme alternative d'énergie pour le corps, produisant des corps cétoniques. Nommés le plus souvent les « cétones », ils sont au nombre de 3 : l'acétoacétate (AA), l'acétone et le β -hydroxybutyrate (β -HB). Seuls l'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate sont utiles comme intermédiaires à cette voie de synthèse.

La cétogenèse est constamment active dans l'organisme, mais elle n'est pas la source principale d'énergie dans les conditions habituelles. Physiologiquement, lors d'un déficit prolongé en glucose, notamment pendant le sommeil ou lors d'une longue période de jeûne, la voie cétogène s'intensifie et la production de corps cétoniques augmente. Les corps cétoniques peuvent fournir 2 à 6 % des besoins énergétiques du corps lors d'un jeûne d'une nuit, ce pourcentage peut atteindre 40 % lors d'un jeûne de 3 jours (9).

La concentration physiologique de corps cétonique dans le sang est comprise entre 0,1-0,25 mM, et dans certains états pathologiques, la concentration peut aller jusque 20 mM (10,11).

Les mitochondries des hépatocytes sont les principaux sites de synthèse des corps cétoniques, même si les épithéliums rénaux, les astrocytes et entérocytes en sont également capables mais à moindre mesure (12).

2.2.2. Mécanisme autour de la cétogenèse

B-oxydation

La principale réaction de la cétogenèse est la β -oxydation qui forme un excès d'acétyl-CoA utile à la confection des corps cétoniques. Il y a deux principales sources d'acide gras utile à la β -oxydation, soit par la digestion des lipides alimentaires, soit par l'hydrolyse des lipides de réserve situé dans le tissu adipeux.

Introduction des AG dans la matrice mitochondriale

Premièrement les acides gras libres (AGL) sont activés par thioestérification en acyl-CoA et sont introduits dans les mitochondries des cellules hépatiques, les AGCM, tels que l'octanoate, pénètrent librement dans les mitochondries tandis que les AGCL pénètrent via la carnitine palmitoyltransférase-1 (CPT-1),

les AG sont convertis en acylcarnitine, ils pénètrent dans l'espace intermembranaire mitochondrial via une porine puis pénètrent la membrane mitochondriale interne par la carnitine-acylcarnitine translocase (CACT), qui échange une carnitine de la matrice mitochondriale contre une acylcarnitine de l'espace intermembranaire.

Dans la matrice, la molécule d'acylcarnitine restitue le groupe acyl à une coenzyme-A sous l'action d'une carnitine acyltransférase (ACT2 ou CPT-2) de la membrane interne afin de redonner de l'acyl-CoA. (**Fig. 5**)(13)

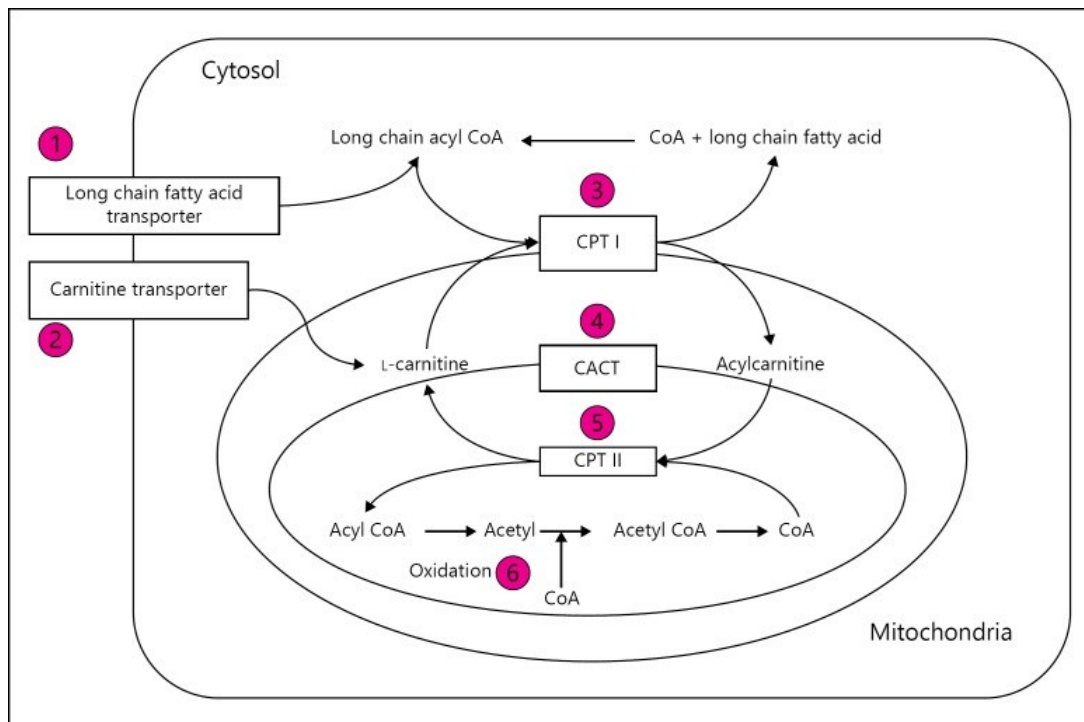


Figure 5 : Schéma du transport des AG du cytosol dans la matrice mitochondriale (14)

Oxydation des AG dans la mitochondrie

les Acyl-CoA sont ensuite décomposés en acétyl CoA par β -oxydation.

La β -oxydation est la principale voie métabolique de dégradation des AG, c'est une réaction aérobie qui a lieu dans la matrice mitochondriale :

- l'acyl-CoA (AG) est déshydrogéné par l'acyl-CoA-Deshydrogénase en présence de FAD, du deshydroacyl-CoA (trans- Δ^2 -énoyl-CoA) et du FADH₂ sont ainsi produit. Le FADH₂ est transféré à la flavoprotéine transférant les électrons, faisant navette entre les acyl-CoA déshydrogénases et la chaîne respiratoire, l'ubiquinone, dans le but de produire de l'ATP.
- trans- Δ^2 -énoyl-CoA est ensuite hydraté par enoyl-CoA-hydratase pour former L- β -hydroxyacyl-CoA.
- l'hydroxyacyl-CoA-deshydrogénase associé à NAD⁺ oxyde L- β -hydroxyacyl-CoA pour former β -cétoacyl-CoA et NDAH + H⁺. NADH est à son tour oxydé par la chaîne respiratoire pour libérer de l'ATP.
- en présence de CoA, une transférase, la β -cétoacyl-CoAthiolase transforme la β -cétoacyl-CoA en une molécule d'acétyl-CoA et une molécule dérivés d'acyl-CoA contenant 2 carbones de moins que l'acyl-CoA originale qui repars dans le cycle β -oxydation pour former une nouvelle molécule d'acétyl-CoA jusqu'à ce que la chaîne d'AG soit complètement découpé en acétyl-CoA (**Fig. 6**) (15).

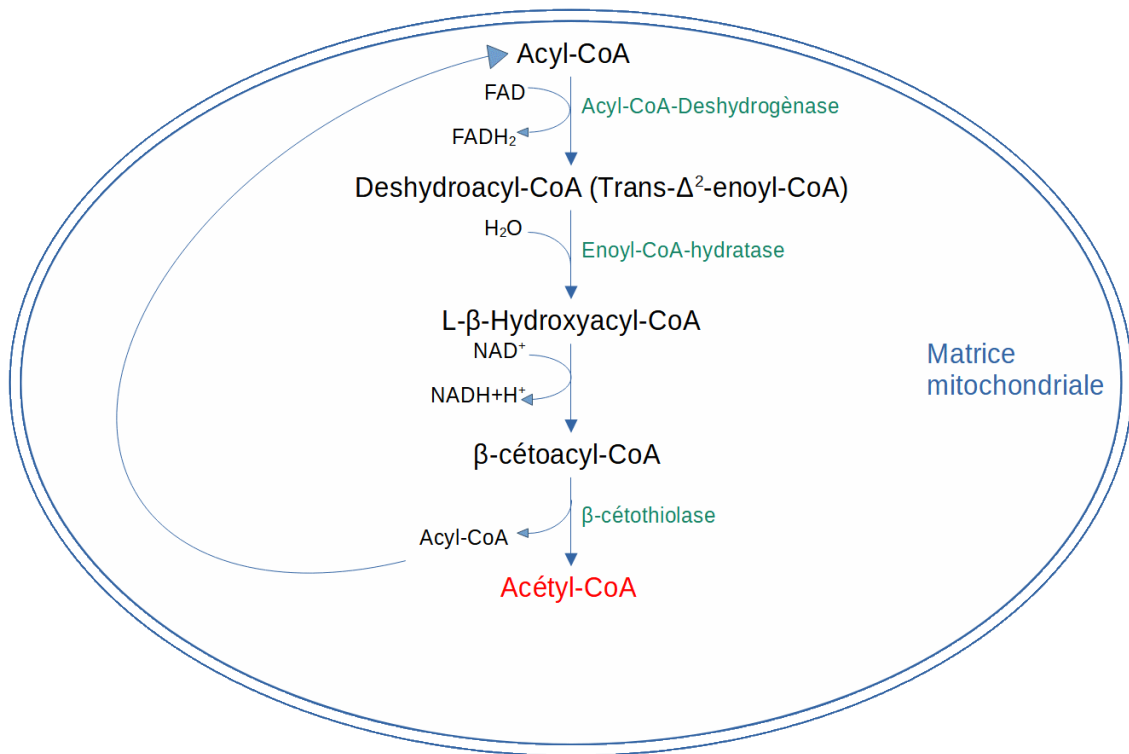


Figure 6 : Schéma de la β -oxydation

Dans des conditions métabolique standard (sans manque de glucose), l'acétyl-CoA est condensé dans le cycle de krebs (16).

La cétogénèse

Une adaptation aux ressources nutritionnelles limitées de l'environnement nécessite le développement de mécanismes permettant la survie en état de carence énergétique tant au niveau systémique qu'au niveau cellulaire.

Lorsque la glycémie est basse, l'oxaloacétate est utilisé dans le processus de neoglucogénèse, ce qui entraîne une accumulation d'acétyl-CoA par diminution de la biodisponibilité mitochondriale en oxaloacétate. L'acétyl-CoA est donc détourné vers la formation de corps cétoniques (9).

- L'acétoacétyl-CoA thiolase (ACAT) convertie deux molécules d'acétyl CoA en acétoacétyl-CoA.
- L'HMG-CoA synthase prend en charge l'acétoacétyl-CoA avec une nouvelle molécule d'acétyl CoA pour la convertir en HMG-CoA,
- l'HMG-CoA est ensuite converti en acétoacétate via l'HMG-CoA lyase, qui dans le processus relargue une molécule d'acétyl-CoA qui entre dans le cycle de l'acide tricarboxylique (TCA) selon la disponibilité.
- Enfin, l'acétoacétate est soit converti en acétone par décarboxylation non enzymatique, soit converti par la β -hydroxybutyrate déshydrogénase dépendante du NADH en β -hydroxybutyrate (12).

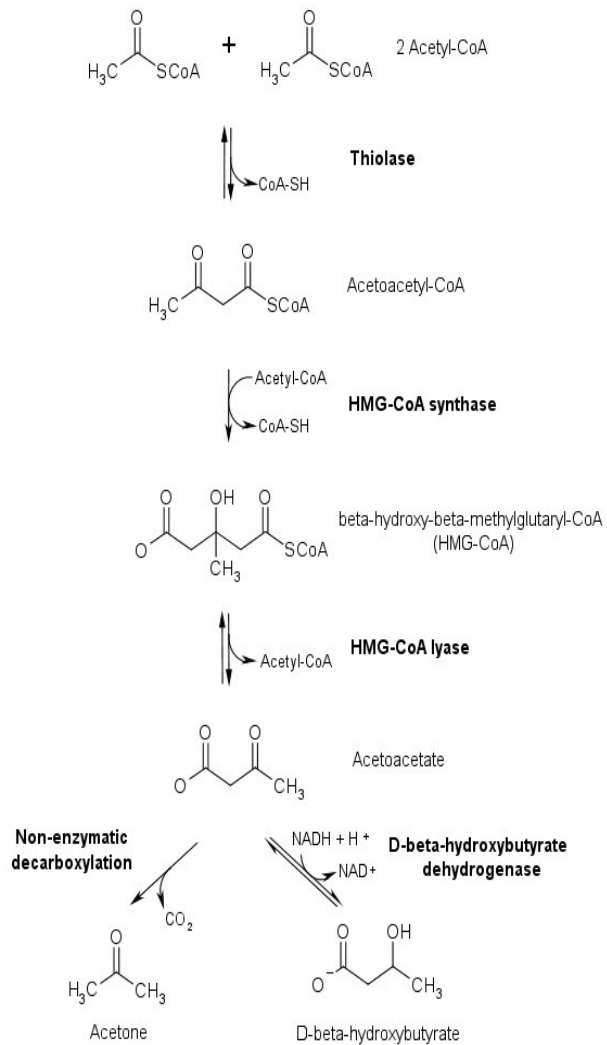


Figure 7 : Schéma de la cétogenèse

L'acétone ne peut pas se reconvertir en acétyl-CoA, elle est soit éliminée par les urines, soit exhalée (12,17).

Source alternative d'acétyl-CoA

Les AG sont la source principale d'acétyl-CoA pour la production de corps cétoniques, cependant l'acétyl CoA peut trouver sa source dans le catabolisme des acides aminés (AA) comme la lysine, la phénylalanine, la tyrosine, tryptophane, isoleucine et leucine.

La leucine, l'isoleucine et la valine font partie des AA à chaîne ramifiée (BCAA), ils partagent tous une voie catabolique commune. Ces 3 AA sont essentiels (non synthétisés par les mammifères) et sont privilégiés pour la synthèse protéique *de novo*. Durant un court jeûne nocturne, ces BCAA peuvent subir un catabolisme et donner des corps cétoniques. Dans des conditions extrêmes, où une fonte musculaire squelettique est impliquée, ce catabolisme peut de nouveau se produire (17).

La cétolyse

Le β -HB est le corps cétonique le plus abondant dans la circulation.

Lorsque les corps cétoniques atteignent les tissus extrahépatiques, une nouvelle réaction enzymatique s'opère, la cétolyse. Elle vise à récupérer de l'énergie via l'oxydation des corps cétonique, toutes les cellules sont capables de cétolyse sauf les cellules hépatiques qui n'exprime pas l'enzyme SCOT.

- ➔ Le transporteur monocarboxylate 1 (MCT1) permet l'entrée des corps cétoniques (β -HB et acétoacétate) dans les cellules du tissu périphérique (cerveau, coeur, cortex rénal et muscles)
- ➔ Le β -HB se transforme en acétoacétate via la β -hydroxybutyrate déshydrogénase, → l'ensemble des molécules d'acétoacétate se reconvertissent par le biais d'une transférase dépendante de la succinyl-CoA (succinyl-CoA : 3-cétoacide-CoA transférase, SCOT) en acétoacétyl-CoA.
- ➔ Dans l'étape suivante l'acétoacétyl-CoA est clivé en deux molécules d'acétyl-CoA par ACAT1 (**Fig. 8**)

L'acétyl-CoA passe par le cycle de l'acide citrique et, suivant une phosphorylation oxydative, produit 22 molécules d'ATP pour une molécule d'acétyl-CoA (17).

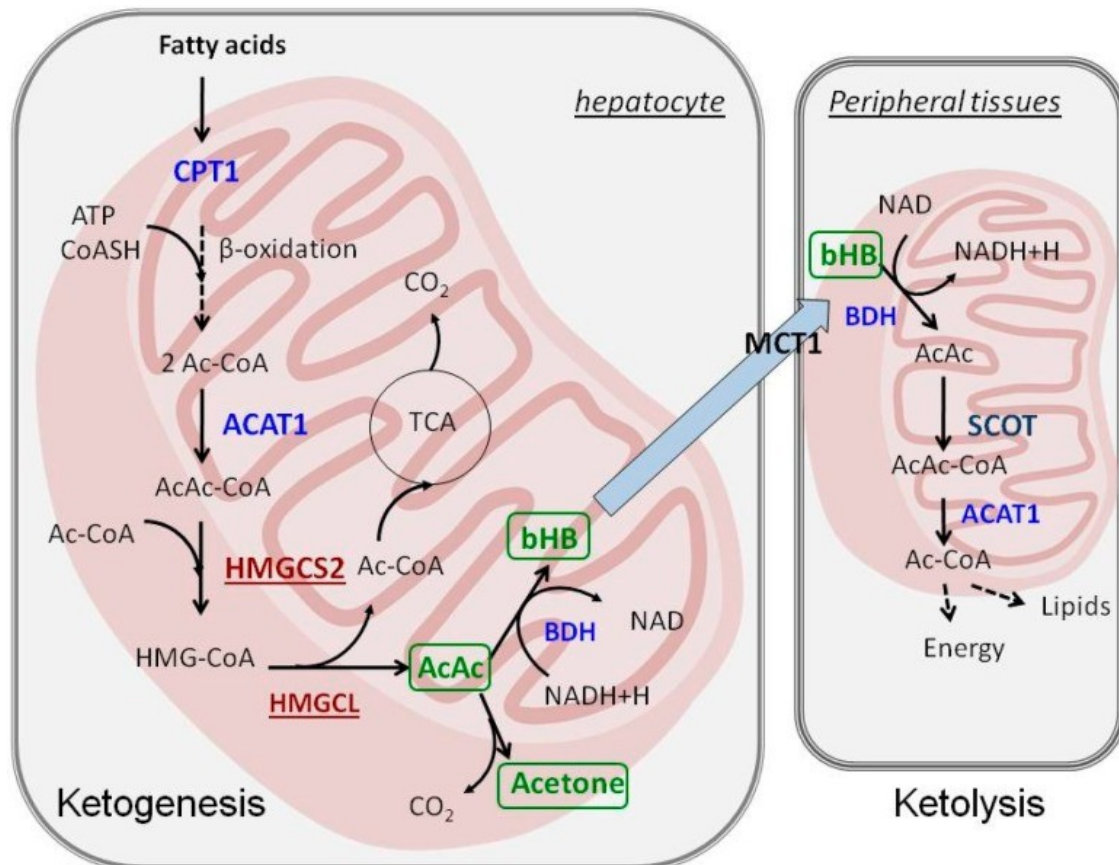


Figure 8 : Schéma combiné de la cétogénèse et la cétolyse (17)

Cycle de krebs

Aussi connu sous le nom de cycle de l'acide citrique, le cycle de Krebs correspond à une série de réactions formant un moteur métabolique pour l'organisme.

La première étape de ce cycle débute par la réaction qui combine une molécule d'acétyl-CoA à 2 carbones, généré soit à partir d'AG, d'AA ou d'oxydation du pyruvate, avec une molécule d'oxaloacétate (OAA) à 4 carbones pour former une molécule de citrate à 6 carbones.

La seconde étape consiste à convertir le citrate en son isomère l'isocitrate. Le cycle continue par 2 décarboxylations oxydatives, l'isocitrate est converti en α -cétoglutarate à 5 carbones puis en succinyl-CoA à 4 carbones, cette réaction libère 2 molécules de CO₂ et 2 molécules de NADH.

Le succinyl-CoA se transforme en succinate, le couplant à la génération de GTP (pouvant être convertie en ATP par la suite).

Le succinate est ensuite oxydé formant le fumarate, cette réaction causée par la succinate déshydrogénase (SDH) transfère 2 atomes d'hydrogène au FAD produisant du FADH₂.

Le fumarate est converti en malate et ensuite en OAA qui se combinent avec une autre molécule d'acétyl-CoA pour poursuivre le cycle de l'acide citrique (18). (**Fig. 9**)

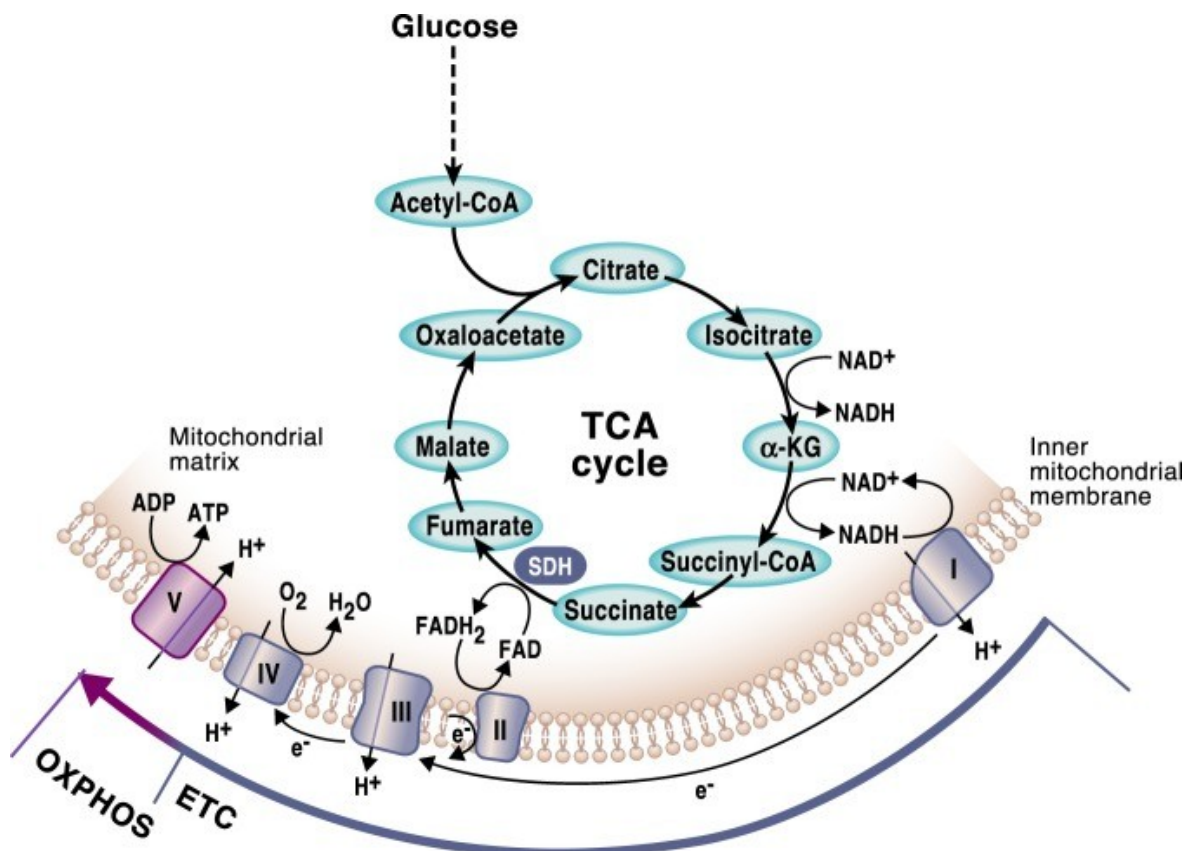


Figure 9 : Schéma du cycle de krebs et de la phosphorylation oxydative (18)

La phosphorylation oxydative

Les 3 NADH et 1 FADH₂, ainsi produit, sont nécessaire pour transférer des électrons à la chaîne respiratoire mitochondriale ou chaîne de transport des électrons (ETC).

NADH alimente le complexe I de l'ETC (NADH déshydrogénase) et FADH₂ alimente le complexe II (SDH), ces 2 complexes passent leurs électrons à travers l'ETC pour produire de l'ATP par phosphorylation oxydative (OXPHOS) (18).

Maintien du cycle de krebs et mécanisme anaplérotique

Le cycle peut fournir des éléments pour la synthèse des macromolécules. Par exemple, en étant exporté dans le cytosol le citrate est convertie en OAA et en acétyl-CoA pour permettre la fabrication de nucléotides et de lipides.

De nombreuses entrées existent dans le cycle de Krebs afin de l'alimenter continuellement, par exemple, lorsque le citrate est exporté vers le cytosol pour la synthèse lipidique de novo, il y a un mécanisme anaplérotique qui est mis en route. Un mécanisme anaplérotique consiste à reconstituer une voie métabolique en augmentant la concentration d'un intermédiaire de la voie faisant défaut, c'est un élément essentiel de l'homéostasie cellulaire.

Il existe 2 mécanismes principaux anaplérotique : Le pyruvate est converti par la pyruvate décarboxylase en OAA dans la mitochondrie et la glutamine convertie en glutamate puis en α -cétoglutarate par la glutaminolyse. Ce dernier mécanisme peut s'inverser partiellement pour générer du citrate par 2 réactions catalysé par l'isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2) et l'aconitase (ACO) dépendante du NADPH. (18)

2.2.3.Régulation de la cétogenèse

En premier lieu, lorsque les grandes réserves de glucides sont disponibles, la glycogénolyse est la voie métabolique la plus utilisée, cela implique la dégradation, dans les muscles et le foie, des réserves de glycogènes.

Une fois les réserves épuisées la glycémie chute, le glucose est de ce fait réservé principalement pour les neurones, les érythrocytes et les cellules proliférantes de la moelle osseuse ou celles impliquées dans la régénération tissulaire.

Régulation hormonale

Plusieurs hormones peuvent jouer un rôle dans la régulation de la cétogenèse.

le glucagon, le cortisol, les hormones thyroïdiennes, les hormones de croissance et les catécholamines sont des hormones cataboliques impliquées dans la mobilisation des lipides stockés dans le tissu adipeux, ils stimulent tous la lipolyse et la transformation des TAG en AGL, rendant les AGL plus facilement disponible pour la voie cétogène.

Une hormone joue un rôle central dans la régulation de la cétogenèse, l'insuline. L'insuline inhibe la cétogenèse, elle bloque la lipolyse, stimule la lipogenèse, favorise l'absorption et l'oxydation du glucose par les tissus.

Il est nécessaire que l'organisme connaisse une diminution suffisante des niveaux d'insuline sur une durée assez longue pour permettre la transition d'un métabolisme utilisant le glucose vers un métabolisme lipidique.

Le rapport entre la concentration en insuline et la concentration en glucagon détermine la voie énergétique utilisée par les cellules.

Un rapport [glucagon]/[insuline] élevé dans le sang induit :

- dans un premier temps au niveau extra-hépatique, une activation de la lipase hormono-sensible. Cette enzyme, située dans les adipocytes périphériques, hydrolyse les TAG pour libérer les AGL. Le glucagon permet à la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique de phosphoryler, et de ce fait, d'activer la LHS ce qui provoque une élévation du taux en acides gras libres.
- une faible activation dans le foie de l'acétyl-CoA carboxylase de type 2 (ACC2), comme la LHS, par phosphorylation de la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique. La conversion de l'acétyl-CoA en malonyl CoA est diminuée. En conséquence, la concentration en acétyl-CoA, substrat primaire de la biosynthèse des corps cétoniques, augmente. De plus, à faible concentration, le malonyl-CoA ne permet plus l'inhibition de la carnitine palmitoyltransférase 1 (CPT1) et de ce fait, stimule de façon accrue l'absorption des AGL dans les mitochondries.
- une augmentation de l'activité HMG-CoA synthase, première enzyme dans le processus de cétogenèse. Le glucagon abaisse la concentration de succinyl-CoA(19), l'HMG-CoA subit moins son inactivation par succinylation, ce qui augmente la production de corps cétonique(9,12,17,19). (**Fig. 10**)

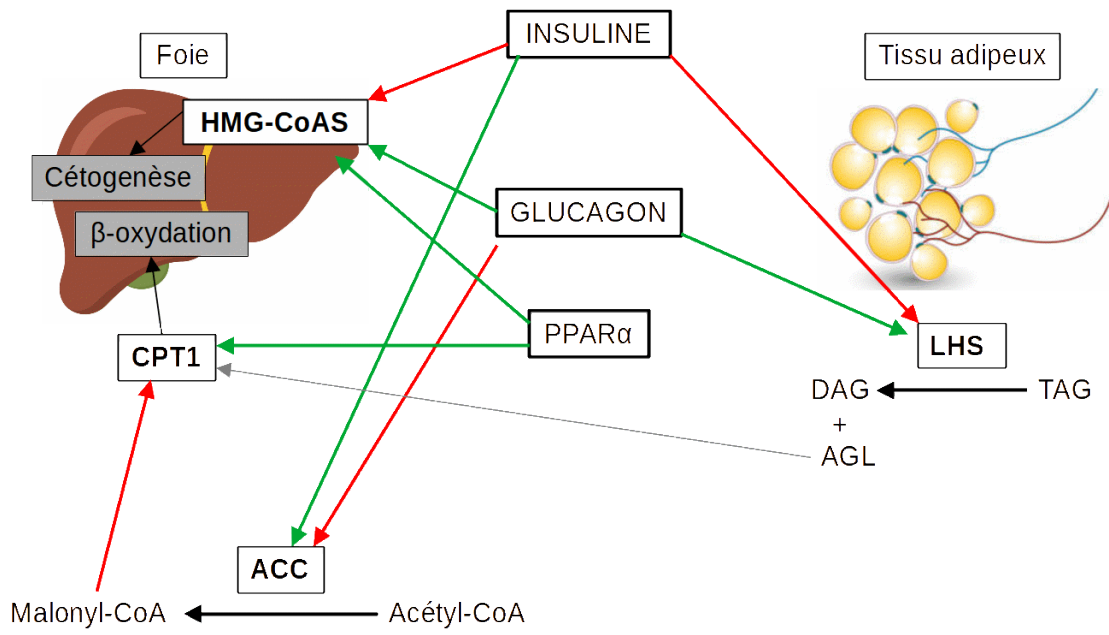


Figure 10 : Schéma de la régulation hormonale de la cétogenèse (17)

Régulation transcriptionnelle

Les différents acteurs de la céto-genèse sont produits et gérés par plusieurs facteurs de transcription.

Le facteur de transcription le plus important est PPAR α , il est responsable de l'induction de la majorité des gènes nécessaires au transport, à l'absorption, à l'oxydation des AG, à la biosynthèse et à l'importation des corps cétoniques.

PPAR α est un récepteur nucléaire, dont les ligands agonistes endogènes sont les acides gras à longues chaînes et leurs dérivés (ester d'acyl-CoA ou acyléthanoloamides).

Lors d'un jeûne ou une fois que le ligand est lié à PPAR α . PPAR α transactive les gènes codant pour :

- la protéine de liaison aux acides gras (FABP), favorisant le transport des AGL dans la cellule.
- la carnitine palmitoyltransférase 1A (CPT1A)
- l'acyl-CoA oxydase peroxysomale
- les acyl-CoA déshydrogénases mitochondriales à chaîne longue et moyenne (LCAD, MCAD)
- la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase mitochondriale (HMGCS)
- les transporteurs membranaires responsables de l'absorption des corps cétoniques, MCT1

(17)

Régulation intracellulaire

L'adaptation cellulaire à la disponibilité variable des nutriments nécessite de maintenir l'équilibre entre les processus anaboliques et cataboliques pour assurer une bonne homéostasie de l'ATP.

L'AMPK (protéine kinase activée par l'AMP) et le complexe mTOR (mTORC1) répondent à l'apport en nutriments et au statut énergétique cellulaire. L'AMPK stimule le catabolisme et la céto-genèse par l'activation de PPAR α et PGC-1 α , tandis que mTORC1 bloque PPAR α et induit des processus anaboliques, comme la biosynthèse de protéines et de lipides (17). (**Fig. 11**)

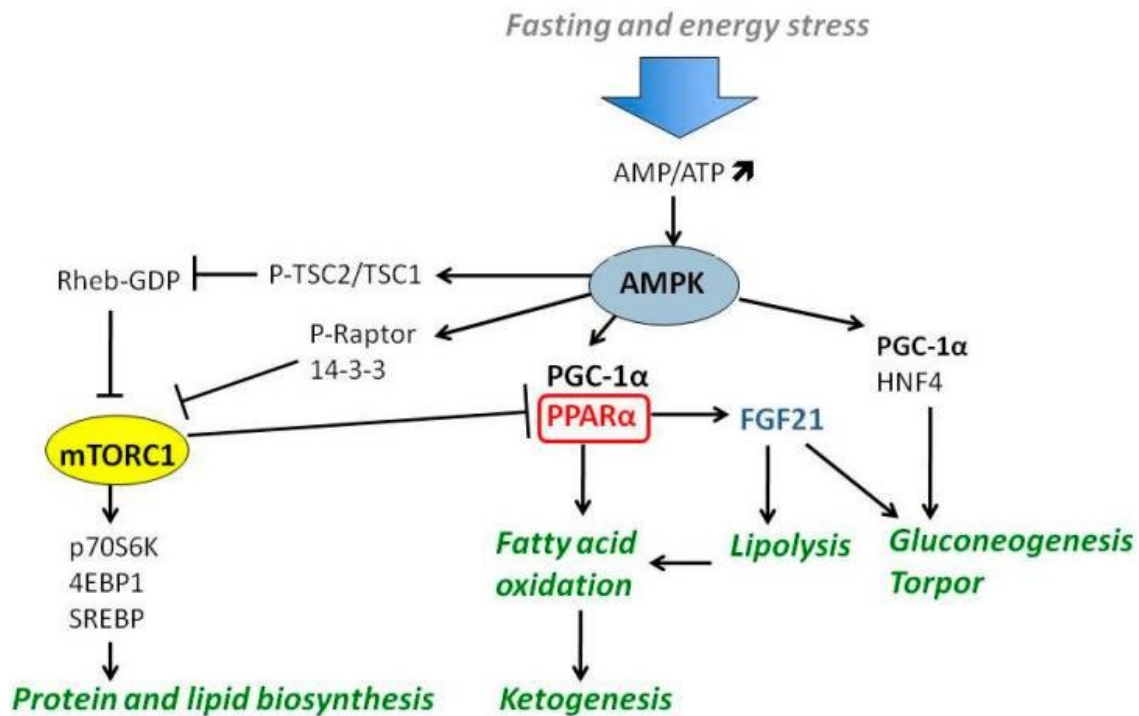


Figure 11 : Schéma de l'action de l'AMPK et mTORC1 sur les différentes filières énergétiques (17)

Rôle de l'AMPK et de mTOR

En cas d'hypoglycémie ou d'ischémie, lorsque l'apport de glucose est insuffisant ou lorsque la génération d'ATP est insuffisante par rapport aux besoins (ex : altération de la fonction mitochondriale), l'AMPK, réagit à ce déficit. Ce déficit énergétique au niveau cellulaire se manifeste par une augmentation du rapport AMP/ATP.

L'AMPK est activé par l'AMP et déclenche une réaction de sauvetage multidirectionnel visant à maximiser la production d'ATP accompagné d'une réduction simultanée de la dépense d'ATP sur les processus anabolisants.

Cette réduction est accomplie par phosphorylation et inactivation des 2 protéines cibles de l'AMPK : l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et la HMG-CoA réductase (HMGR), les enzymes limitant la vitesse de la synthèse des AG et des stéroïdes. L'arrêt de l'activité de l'ACC diminue la concentration de son produit, le malonyl-CoA, et libère donc du CPT-1A et permet le transport efficace des chaînes d'AG vers les mitochondries où elles peuvent ensuite subir une β -oxydation.

L'AMPK bloque les processus anabolisants comme la biosynthèse des protéines, la croissance et la prolifération cellulaires en antagonisant mTOR.

La kinase mTOR fonctionne dans deux complexes multiprotéiques mTORC1 et mTORC2.

mTORC1 est inhibé par la rapamycine, ainsi que par de faibles niveaux de glucose, d'AA ou d'oxygène contrairement à mTORC2.

mTORC1 est engagé dans l'activation de la biosynthèse des protéines stimulée par les nutriments et les facteurs de croissance et la phosphorylation de deux protéines.

mTORC1 stimule aussi la lipogenèse par activation de la protéine de liaison aux éléments de réponse aux stéroïdes (SREBP).

L'AMPK est l'un des inhibiteurs les plus importants de mTORC1. Il l'inhibe de 2 manières :

- par phosphorylation directe de raptor (protéine du complexe mTORC1) qui se lie à une autre protéine (14-3-3) et ne peut pas former mTORC1.
- par phosphorylation de la tubérine suppresseur de tumeur (TSC2), membre du complexe TSC1/TSC2, la phosphorylation active l'activité GTPase du complexe qui conduit à l'inactivation d'une protéine G qui bloque ensuite l'activation de mTORC1.

En inhibant mTORC1, AMPK agit comme un point de contrôle métabolique. En cas de déficit énergétique, il arrête la synthèse des macromolécules nécessaires à la progression du cycle cellulaire et lance un protocole de sauvetage pour rétablir l'approvisionnement énergétique. L'inhibition de mTORC1 dans le foie est nécessaire à l'activation de la cétogenèse en réponse au jeûne (**Fig. 11**)(17).

Les Corps cétoniques comme intermédiaires de signalisation

Les corps cétoniques possèdent leurs propres capacités de signalisation directe. Ils peuvent moduler l'activité des histone désacétylases (HDAC), le butyrate ou encore le β -HB inhibe l'activité HDAC en s'y liant directement.

Le rôle des HDAC est de désacétyler les résidus lysine des protéines histones. En conséquence, cette hypoacétylation entraîne une répression transcriptionnelle. Le β -HB permet une hyperacétylation des histones et une augmentation de la transcription des gènes cibles, en inhibant HDAC, le β -HB permet la libération de PPAR α qui induit la transcription de FGF21. FGF21 conduit à une meilleure cétogenèse et à une meilleure utilisation des AG (17).

3. Principe du régime cétogène, adaptation à la pratique sportive et risques

3.1. Histoire du régime

3.1.1. Le jeûne comme précurseur du régime

En 1911, des travaux ont porté sur le traitement de l'épilepsie par le jeûne. Gulep et Marie ont signalé que les crises étaient diminuées pendant le traitement chez 20 enfants et adultes atteints d'épilepsie. Cette idée de jeûne comme traitement de l'épilepsie a été développée dans les années suivantes par le docteur Conklin et Geyelin.

En 1920, les Drs Cobb et Lennox ont commencé à étudier les effets de la famine sur l'épilepsie. Leurs documentations ont permis de montrer que le contrôle des crises se produisait grâce à un changement du métabolisme, la simple absence de nourriture ou la pénurie de glucides dans l'organisme obligeait le corps à brûler les graisses en formant des acides (20).

3.1.2. Idée d'une diète

En 1921, deux chercheurs ont noté des observations essentielles au développement d'une diète cétogène. Woodyatt observe que l'acétone et l'acide β -hydroxybutyrique apparaissent, chez un sujet normal, suite à une famine ou à un régime contenant une faible proportion de glucides et à l'inverse une forte proportion de lipides.

En parallèle, le Dr Wilder de la clinique Mayo propose un régime chez une série de patients épileptiques, avec l'idée que les avantages du jeûne pourraient être obtenus si la cétonémie augmentait par d'autres moyens. Wilder a inventé le terme régime cétogène (KD), suggérant qu'il était aussi efficace que le jeûne et qu'il pouvait être maintenu pendant une durée beaucoup plus longue que le jeûne.

Par la suite, Peterman apporte la notion de calcul de KD, 1g de protéine par kg de poids corporel chez les enfants, 10-15g de glucides par jour et le reste des calories en lipides.

Entre les années 1920 et 1930, le KD a été grandement utilisé pour le traitement des enfants épileptiques. Puis la découverte de la diphénylhydantoïne en 1938 a entraîné la perte d'intérêt pour le KD au profit de la recherche de nouveaux traitements médicamenteux antiépileptiques (20).

Ce régime thérapeutique reste toutefois toujours utilisé dans les épilepsies réfractaires de l'enfant, avec une efficacité reconnue, et son utilisation a été élargie à certaines maladies du métabolisme énergétique liées à un déficit enzymatique portant sur le transport du glucose ou son métabolisme dans le cycle de Krebs.

L'action anticonvulsivante est liée à l'action directe des corps cétoniques, la modulation de la neurotransmission avec diminution du glutamate et augmentation du GABA. Le ratio habituel est de 3/1 (3g de lipides pour 1g de glucides et protéines) (21).

3.1.3. Intérêt dans le monde du sport

Dans les années 60, il a été admis quasiment à l'unanimité que la possession de niveaux élevés en glycogène musculaire avant l'exercice est un précurseur d'une performance sportive optimale. Par conséquent, les directives nutritionnelles recommandaient des régimes à base de glucides afin d'optimiser les performances sportives (22).

L'intérêt pour une nutrition à faible teneur en glucides n'est apparu que depuis les années 1980 à la suite des publications de Phinney. Premièrement, celui-ci a démontré qu'une adaptation métabolique avait lieu chez des sujets en surpoids suivant un régime protéique de 6 semaines, et ayant perdu du poids pendant le programme. Les lipides deviennent dans ce cas le principal carburant durant un exercice épuisant, entraînant une cétose prolongée (23)

Deuxièmement, il a démontré chez des cyclistes, donc des hommes entraînés à l'endurance, qu'un régime cétogène n'avait pas compromis l'exercice d'endurance aérobie, soulignant une adaptation physiologique permettant de conserver des réserves limitées en glucides et de faire de la graisse le substrat musculaire principal (24)

Au cours des années 1995 à 2005, des travaux plus approfondis ont examiné les régimes aigus (<5 jours) faibles en glucides et riches en graisses. L'objectif de ces travaux était d'augmenter l'oxydation des graisses pendant un exercice sous-maximal, autrement dit, de ralentir l'oxydation des réserves en glucides afin d'utiliser les glucides pendant un effort plus intense.

Cependant, aucun avantage en terme de performance n'a clairement été défini. Plus récemment, le lien entre régime cétogène et augmentation des corps cétoniques circulants a gagné de l'intérêt. L'acide β -hydroxybutyrique étant le plus important corps cétonique dans les tissus périphériques, il permet une mesure courante de la cétogenèse et de l'observance alimentaire. Pendant une cétose nutritionnelle, les corps cétoniques remplacent le glucose comme principale source de carburant.

L'idée que la cétose nutritionnelle apporte des avantages aux performances des sportifs est un sujet controversé au sein de la science de la nutrition (22).

3.2. description et application du régime cétogène

3.2.1. Définition et potentiel d'un régime pauvre en glucides

Les glucides et les lipides sont les principales sources de carburant dans le muscle pendant l'exercice. Les glucides ont des réserves endogènes assez limitées, ils sont stockés sous forme de glycogène situés presque exclusivement dans les muscles et le foie. Cette réserve d'énergie ne représente qu'environ 8000 kJ (ou 1911kcal) chez un individu non entraîné et 20 à 50 % de plus chez un individu entraîné.

Contrairement aux glucides, il existe une grande quantité de graisses stockée même chez les individus les plus maigres que l'on peut estimer à environ 600 000 kJ. Les régimes alimentaires suggérant une réduction de l'apport en glucides sont censés optimiser la mobilisation et l'utilisation du carburant en activant les AG comme source d'énergie pendant l'exercice (25).

La controverse liée aux régimes pauvres en glucides ou régimes hypoglucidiques (LCD) provient en partie d'un manque de définition claire.

En réponse à une diminution de la disponibilité du glucose induit par un régime pauvre en glucides, les changements dans les concentrations d'insuline et de glucagon éloigneront l'organisme du stockage des graisses et l'orienteront plutôt vers l'oxydation des graisses.

Les régimes hypoglucidiques sont représentés par différents types de régimes dont le régime cétogène (hyperlipidique), le régime Atkins, le régime Zone, le régime South Beach et le régime Paléo.

Un régime hypoglucidique est caractérisé par un apport faible en glucides, 50 à 150 g/jour maximum alors que pour un régime cétogène l'apport se trouve plutôt autour de 20-50 g/jour, ce qui conduit généralement à la présence de cétones mesurable dans les urines. Au-delà de ce seuil, les changements métaboliques sont moindres et insuffisants pour générer des cétones urinaires chez la plupart des gens. Plus la quantité de glucides apportée est faible, plus la formation de corps cétoniques et donc la cétogénicité de l'alimentation sera élevée (26).

3.2.2. Principes physiologiques de la restriction glucidique

L'état métabolique d'une personne qui suit un régime cétogène est comparable à un état de famine. Dans les deux cas, il n'y a pas ou peu d'apports glucidiques exogènes et il y a un déplacement de l'utilisation du glucose vers l'utilisation des acides gras et des cétones comme carburant.

Cependant, dans un régime cétogène, les sources exogènes en protéines et en lipides fournissent de l'énergie, les protéines permettent un maintien de la masse maigre et l'apport, même très faible, en glucides, permet le maintien d'une concentration minimale en glucose (27).

3.2.3. Rendements énergétiques des acides gras et des corps cétoniques

La β -oxydation des acides gras et des corps cétoniques génère un apport énergétique beaucoup plus important que les glucides. Au total, 108 ATP sont produits pour des AG à 16 carbones contre un rendement de 30 à 32 ATP par glucose.

En ce qui concerne les corps cétoniques, 100 g de β -HB donnent 10 500 g d'ATP et 100 g d'acétoacétate génèrent 9 400 g d'ATP alors que 100 g de glucose génèrent 8 700 g d'ATP.

L'oxydation des acides gras et des corps cétoniques produit de plus grandes quantités d'ATP, mais il est également produit plus efficacement, représentant un substrat préférentiel du glucose pour les cellules dans un environnement pauvre en oxygène ou subissant un stress, y compris l'exercice physique (28).

3.2.4. Définition du régime cétogène

Un régime cétogène est un régime normocalorique très strict, capable d'augmenter la combustion des graisses, de produire des corps cétoniques et d'induire un état de cétose non pathologique. Il est rigoureusement calculé pour que la personne soit en état de cétose avec un apport alimentaire suffisant. Le régime est efficace lorsqu'il y a élimination de corps cétoniques dans les urines ou apparition d'une cétonémie comprise entre 0,5 et 3,0 mmol.L⁻¹.

Entre ces normes, c'est une cétose nutritionnelle ; au-delà, le corps peut basculer en acidocétose qui est un état pathologique, souvent observé chez les diabétiques, dont les valeurs sériques des cétones sont comprises entre 3,8 et 25 mmol.L⁻¹.

Le régime cétogène est calculé avec un rapport de grammes de matières grasses sur grammes de glucides plus protéines.

Ce rapport est globalement de 4:1 avec 75-80 % de l'apport énergétique quotidien provenant des lipides, 15 % des protéines et moins de 5 % et/ou 20 à 50g de glucides par jour (25,29).

3.2.5. Régime cétogène en pratique

Interventions diététiques

La personne voulant pratiquer un régime doit avoir une très bonne compréhension des principes de l'intervention diététique, il doit connaître idéalement la composition des aliments et la planification des menus pour traduire les objectifs nutritionnels.

Une expertise est nécessaire pour mettre en œuvre des menus théoriques en pratique. Plusieurs problèmes apparaissent dans la pratique, on peut inclure les dépenses, les disponibilités alimentaires, les opportunités et ressources pour préparer, stocker et consommer les aliments, les préférences personnelles et les pratiques culturelles autour de l'alimentation ainsi que les intolérances ou allergies alimentaires. Il est donc difficile d'individualiser un régime alimentaire en prenant compte de tous ces éléments (30).

Composition alimentaire pendant un régime cétogène

Les lipides prennent la part principale de la composition d'un repas pendant une diète cétogène. Il est recommandé de consommer des acides gras mono- et poly-insaturés de type oméga-3 (poissons gras type saumon, thon, maquereau, sardine, huile de colza ou oléagineux) ou oméga-6 (huiles de pépins de raisin, huile de noix, huile de tournesol...). Les apports en acides gras oméga 3 et oméga 6 doivent être équilibrés. Un ratio idéal sera oméga 3/oméga 6 de 1/5. L'huile de colza respecte un rapport 4/1.

Il faut réduire drastiquement les apports en glucides donc limiter la consommation de fruits, jus de fruits, de céréales, pâtes, pains, riz, pomme de terre, bonbons, gâteaux, lait... et favoriser les légumes pauvres en glucides tels que les brocolis, les concombres, les asperges, les salades, poivrons, choux, tomates....

En ce qui concerne les protéines, les apports restent les mêmes que ceux recommandés pour une alimentation équilibrée chez un sportif, il est recommandé de privilégier les œufs, les viandes maigres (veau, agneau, cheval, volailles,...) et poissons gras (31).

Pour résumer,

Aliments autorisés

- huiles végétales
- oléagineux
- beurre
- viandes
- poissons
- œufs
- tofu, soja
- légumes verts à faible indice glycémique (choux, endives, épinard, brocolis,...)
- agrumes
- laitage (lait entier, fromage blanc, fromage à pâte molle, au lait cru,...)

(31)

Aliments non autorisés ou à éviter

- féculents
- céréales
- gâteaux, biscuits, viennoiseries
- pain blanc
- bonbons, sucreries
- plats préparés, aliments transformés
- la majorité des fruits
- légumes à fort indice glycémique (betterave, carotte,...)

Proposition de menu type sur une semaine chez un sportif

Ci-dessous, on trouve un menu porté sur 7 jours avec une grande variété en respectant les proportions en protéine, glucides et lipides.

Le but de ces repas est de restreindre les glucides pour atteindre l'état de cétose continue, de fournir suffisamment de protéines pour soutenir l'adaptation post-entraînement, de fournir des aliments riches en lipides de préférence les AG mono- et poly-insaturés, de fournir des aliments riches en micronutriments et à faible teneur en glucides (30).

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
Petit déjeuner	Granola yaourt grec lait d'amand e	Crêpe salée bacon avocat	Parfait aux baies et noix de coco	Rösti de chou- fleur œuf Sauce hollanda ise	Muesli bouleau	Fromag e Granola Edam	Pain complet beurre fromage
Déjeuner	Salade César	Sandwi ch dinde (pain complet faible en CHO) avec brie	Riz de chou- fleur œuf et bacon	Bœuf tomate fromage avocat et pain complet	Soupe aux champign ons crèmeuse	Frittata avocat salade verte	Sandwich poulet fromage pesto (pain complet)
Collation	Biscuits au beurre de cacahuèt e noix de macada mia	Bombe grasse au citron fromage granola edam	Pâte à biscuits à la vanille Amaze bites fromage brie amandes	Boules aux noix café au beurre gâteau au choco et aux pacanes	Gâteau au chocolat et aux pacanes bombe grasse au chocolat et aux cacahuèt es pain complet fromage edam	Biscuits au beurre d'arachi de pâte à biscuits à la vanille bouché es étonnan tes Bries	Biscuits au beurre d'arachide pain faible en CHO avec brie biscuits aux noix
Dîner	Sauté d'agneau avocat salade verte huile d'olive	Carbon ara aux nouilles de courgett es salade verte huile d'olive glace choco coco	Poulet curry baie et chantilly	Salade de tacos au bœuf crème fraîche salade verte	Saumon risotto de chou-fleur salade verte tiramisu aux fruits rouges	Burgers de bœuf avec pain à faible teneur en CHO gâteau au chocolat à faible teneur en CHO avec crème	Pizza à base de chou-fleur fromage havarti salade verte huile d'olive

Ces repas ont pour objectifs énergétiques et cibles de macronutriments :

Glucides : $0,5 \text{ g.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$

Protéines : $2,1 \text{ g.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$

Lipides : $4,45 \text{ g.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$

Par exemple, pour un athlète de 65 kg, le dîner composé de sauté d'agneau et salade du lundi soir se compose de :

250 g de sauté

150 g de salade de laitue, tomate et concombre

60 g d'avocat

20 g d'huile d'olive

(30)

3.2.6. La céto-adaptation

Réaction de l'organisme lors de la privation de glucides

Lors d'un régime riche en glucides, le glucose est la principale source d'énergie. De ce fait, la privation de glucides entame les réserves de glycogène. Pour compenser, le corps va produire du glucose via la néoglucogenèse.

Une fois les réserves de glycogène épuisées, l'apport en glucides devient insuffisant pour répondre aux besoins de l'organisme, la lipolyse s'accélère libérant des AG et du glycérol. Au bout de 12 à 36 h de privation, selon la teneur en glycogène du foie au départ et les dépenses énergétiques durant cette période, la céto-genèse prend le relais et fournit une source alternative d'énergie sous forme β -HB.(32)

Définition

L'état de cétose en lui-même ne suffit pas pour l'utilisation optimale des corps cétoniques comme source d'énergie à la place du glucose. Une période d'adaptation spécifique est nécessaire pour s'adapter à la modification de la préférence énergétique.

Ce processus a été appelé céto-adaptation, une restriction alimentaire en glucides pendant une période prolongée est primordiale pour atteindre cette adaptation métabolique, qui se manifeste par une cétose soutenue, des taux accrus d'oxydation des graisses et, de manière concomitante, une diminution du taux d'oxydation des glucides en énergie.

Pour être adapté à l'état de cétose, le corps doit atteindre l'homéostasie dans plusieurs organes pour utiliser les β -HB comme principale source de carburant (9,33,34)

Processus métabolique de l'adaptation à une diète cétogène

Plusieurs études montrent des changements métaboliques à différents moments après un régime cétogène :

- l'augmentation de l'oxydation des graisses atteignait un plateau au bout de 5 jours durant une diète qui a duré 15 jours (35).
- 4 semaines de diète chez des cyclistes élités entraînent une augmentation du taux d'oxydation des graisses mais une diminution de moitié du glycogène musculaire au repos et une baisse du taux d'utilisation du glycogène par 4 pendant l'effort (24).
- au bout de 20 mois, même constat, taux d'oxydation des graisses plus élevé au repos et pendant l'effort, taux oxydation des glucides plus faible, [β -HB] et [glycérol] plus élevé, cependant, les concentrations de glycogène musculaire avant exercice et le taux de synthèse de glycogène pendant la récupération restent inchangés. En conséquence, le glycogène musculaire peut nécessiter un temps d'adaptation prolongé pour atteindre des niveaux de bases précédant le régime cétogène (36).

En plus du foie et du muscle squelettique, les reins sont également impliqués dans le processus d'adaptation. Des études indiquent que le système sympatho-surrénalien pourrait également jouer un rôle dans l'adaptation à un régime. L'activité du système sympatho-surrénalien est élevée au repos et après l'exercice à la suite d'une diète à court terme (3jours), ce qui est important pour la préservation de la capacité de travail pendant le début de l'adaptation (32).

Dans l'ensemble, la céto-adaptation est un processus prolongé impliquant des adaptations de plusieurs organes pour générer et utiliser des β -HB comme sources d'énergie alternative.

Il faut plusieurs semaines pour que l'organisme commence à utiliser les β -HB comme sources d'énergie alternative et cela peut prendre des mois pour atteindre un niveau adéquat et stable.

Des processus biochimiques comme les différentes réponses du glycogène et les changements adaptatifs du rein sont impliqués tout autant que l'augmentation de la production de β -HB et l'oxydation des graisses et jouent un rôle important dans la céto-adaptation (37–39).

Les mécanismes biochimiques à l'origine des changements dans l'utilisation du carburant sont probablement dus aux modifications des enzymes essentielles au processus de production et d'utilisation des corps cétoniques.

Par exemple, l'augmentation des enzymes impliquées dans la phosphorylation oxydative, dans l'oxydation des AG et la cétolyse, ainsi que la régulation à la baisse des enzymes soutenant l'oxydation des glucides comme la pyruvate déshydrogénase (32,40).

3.2.7. Biomarqueurs possibles indiquant une céto-adaptation optimale

Dans la littérature, la durée du régime cétogène a été empiriquement un critère pour indiquer la céto-adaptation, cependant il n'est pas très précis en raison du manque de justification scientifique et sans tenir compte des variations biologiques courantes comme le sexe, l'âge et le niveau d'activité.

De nombreux paramètres biochimiques sont impliqués pour évaluer l'adaptation d'un KD avec leurs avantages et inconvénients (32).

B-HB

La génération hépatique continue de β -HB est une caractéristique d'un KD. Les valeurs usuelles de β -HB sanguins chez l'adulte sont de 100-250 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.

Lors d'un régime cette valeur peut atteindre 0,5 à 3 mmol.L^{-1} après 2 à 4 jours. Cette augmentation précoce du β -HB sérique indique l'initiation de la céto-adaptation. La limite de cette mesure est qu'il ne fournit pas d'informations sur l'utilisation efficace de ces substrats (32).

Métabolites glucidiques

Étudier les changements des taux de glucose, de glucagon et d'insuline peuvent délivrer des informations sur l'utilisation du substrat dans l'organisme. L'adaptation à court terme d'un régime cétogène est associée à une hypoglycémie relative, indiquant l'épuisement des réserves de glycogène hépatique.

Après une certaine durée pendant un KD, d'environ 4 semaines pour une étude chez des adultes obèses, la glycémie revient à un niveau de base et peut être maintenu, en poursuivant le régime sur le long terme, même au repos et pendant un exercice (41)

Ces résultats d'études suggèrent une céto-adaptation prolongée avec une efficacité améliorée de la néoglucogenèse à partir de sources non glucidiques (32).

Les hormones pancréatiques, insuline et glucagon, équilibrent la disponibilité du glucose et peuvent avoir des effets antagonistes sur la lipolyse au niveau physiologique.

La concentration d'insuline au repos a tendance à diminuer après 2 à 4 jours d'un KD, ce qui peut être causée par l'augmentation de l'oxydation des graisses et d'une baisse des besoins en insuline pour l'absorption du glucose. Les concentrations en insuline restent inférieures à la valeurs initiale plusieurs semaines après ; parallèlement, elles subissent de fortes augmentations dans les périodes post-exercice (23,34,42).

Le glucagon permet de maintenir la disponibilité en glucose, d'augmenter la lipolyse et d'induire la cétogenèse. Après 1 semaine de consommation d'un régime cétogène, la concentration en glucagon au repos est élevée mais revient à la normal après 3 à 6 semaines (23).

Les taux de glucagon et d'insuline semblent atteindre l'homéostasie en moins de 6 semaines, tandis que la glycémie peut prendre plusieurs mois pour atteindre un niveau de référence pendant une diète cétogène (32).

Métabolites gras

La lipolyse augmente le taux d'AG et de glycérol dans le sang et la restriction de glucides augmente la lipolyse dans l'organisme.

À court terme 5 à 7 jours, le régime entraîne une augmentation de la concentration en AG mais pas en glycérol, due certainement à une absorption plus élevée de glycérol au début de l'adaptation pour la néoglucogenèse et maintenir une glycémie constante (28,41).

Pendant un exercice et au repos, les niveaux d'AGL sérique sont élevés après au moins une semaine après un KD. Les niveaux de glycérol dans le sang semblent relativement plus hauts pendant un exercice chez un groupe consommant un KD à long terme. De plus, on peut suggérer que le substrat principal de la néoglucogenèse chez les sujets consommant un KD est le glycérol (35,43).

Par conséquent, les rapports de repos, mi-exercice et post-exercice glycérol/AGL pourraient être utilisés comme biomarqueurs de la capacité du muscle à aborder et à oxyder les AG et la capacité du corps à utiliser le glycérol de préférence comme substrat de la néoglucogenèse pendant l'exercice, indiquant un certain niveau d'adaptation à un KD (32).

Réponses hormonales

L'hormone de croissance (GH), la testostérone, les hormones thyroïdiennes et les catécholamines sont les principales hormones qui interagissent dans le métabolisme énergétique pendant la céto-adaptation.

GH et la testostérone varient les premiers jours d'un KD, les niveaux de GH augmentent tandis que les niveaux de testostérone diminuent. Sur une durée prolongée du régime, les concentrations de GH et de la testostérone restent inchangés au repos par rapport à un régime classique même si la concentration de testostérone totale aurait tendance à augmenter significativement sur une durée de KD plus longue (23,38,44,45).

Les concentrations sériques de triiodothyronine diminuent pendant un KD d'une durée de 4 jours à 6 semaines. Les concentrations en triiodothyronine inverse (rT3) au repos sont augmentées après 1 semaine de régime mais reviennent à la normale après 6 semaines (23).

La réponse des catécholamines au régime est dépendante du temps. Le taux d'adrénaline augmente au début du régime mais revient à la normale sur une durée plus longue, contrairement à la noradrénaline qui augmente au début du régime mais reste élevée 8 semaines plus tard.

La sensibilité du système nerveux sympathique pendant l'exercice augmente durant un KD à court terme (38,46).

Acide urique

Il peut servir de biomarqueur de la céto-adaptation dans le rein. Le taux d'acide urique dans le sang atteint un niveau maximal, en 1-2 semaines de KD puis après 4 à 6 semaines reviennent à un niveau de base (23,37).

Cette adaptation progressive de l'excrétion urinaire des β -HB peut donner un aperçu du délai d'adaptation des tissus autres que le foie et le muscle squelettique.

La céto-adaptation est un processus prolongé impliquant plusieurs organes. D'autres études sont nécessaires pour vérifier les biomarqueurs actuels et identifier de nouveaux critères ou biomarqueurs pour indiquer un niveau adéquat de céto-adaptation (32).

3.2.8.Cytokines liées au régime cétogène et à l'adaptation cétogène

Plusieurs études assez récentes ont mis en évidence le rôle régulateur des cytokines des tissus métaboliques périphériques (tissu adipeux, foie, muscle squelettique). De nouvelles cytokines ont été découvertes pour jouer un rôle important dans la régulation du métabolisme énergétique, pouvant influencer l'adaptation à un régime cétogène (32)

FGF métaboliques

Ce sont des protéines de signalisation avec diverses fonctions cellulaires, comme la croissance cellulaire, la différenciation, l'angiogenèse, la cicatrisation des plaies et l'homéostasie métabolique.

Ils agissent comme des hormones autocrines, paracrines ou endocrines en se liant aux récepteurs des FGF et en initiant l'activation des voies de signalisation en aval (47).

FGF21

FGF21 est un puissant régulateur endocrinien et paracrine du métabolisme du glucose et des lipides pendant un jeûne prolongé.

La surexpression hépatique de FGF21, suite à un KD, induit une oxydation et une cétogenèse élevées des AG dans le foie. FGF21 induit aussi l'expression d'enzymes impliquées dans le métabolisme de β -HB et d'AG, tel que la β -hydroxybutyrate deshydrogénase (BDH) et CPT-1 (48–50)

Les régimes cétogènes et l'exercice partagent certains mécanismes de signalisation similaires, notamment la voie du coactivateur γ activé par les proliférateurs de peroxyosome AMPK et PGC-1 α .

Cette voie joue un rôle prédominant dans la médiation du régime cétogène et des changements physiologiques induits par l'exercice, comme l'amélioration de la biogenèse mitochondriale, la commutation oxydative des myofibres et l'IMTG. La voie FGF21-SIRT1-AMPK- PGC-1 α présent dans les adipocytes mais aussi dans les

myocytes, permet dans le muscle la différenciation des myoblastes et la transformation des myofibres anaérobies en un phénotype oxydatif. Le FGF21 peut jouer un rôle essentiel dans le contexte de l'adaptation et de l'exercice durant un régime (32). (**fig. 12**)

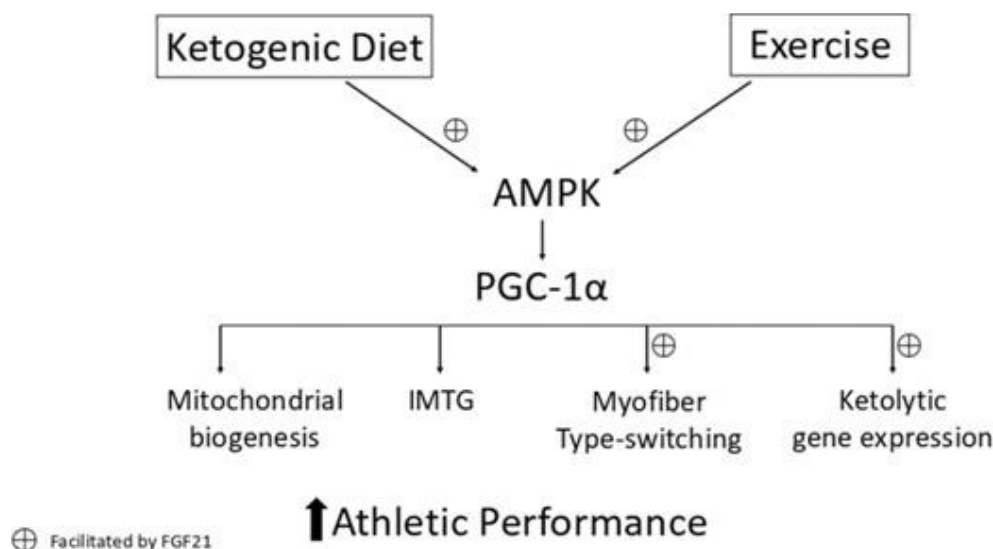


Figure 12 : schéma résumé des mécanismes de signalisations impliquant AMPK et PGC-1 α (32)

FGF19

FGF19 est produit dans le foie, il est induit par la libération post-prandiale d'acides biliaires, de vitamines A et D et de cholestérol et fonctionne par rétroaction négative pour diminuer la synthèse des acides biliaires, il régule également le métabolisme systémique des lipides et du glucose via son action dans différents organes métaboliques (foie, tissu adipeux et le système nerveux central).

FGF19 présente des effets similaires stimulant la synthèse des protéines et du glycogène et inhibant la néoglucogenèse, tout en inhibant également la synthèse hépatique d'AG. De plus FGF19 se lie et active le FGFR1 dans le noyau arcué hypothalamique pour améliorer l'homéostasie glycémique (32).

IL-6

IL-6 est une cytokine pléiotrope avec des propriétés pro- et anti-inflammatoires dépendante du contexte qui peuvent affecter l'homéostasie dans plusieurs tissus. L'IL-6 est sécrétée par le muscle en réponse à la contraction musculaire et joue un rôle important dans la régulation du métabolisme systémique (51).

Pendant un effort, il y a une augmentation du taux d'IL-6 lorsque les niveaux de glycogène musculaire sont faibles, cette augmentation est aussi due à une régulation à la hausse de la production hépatique de glucose, à une lipolyse plus élevée et à une capacité d'oxydation accrue des AG via l'activation de la voie AMPK.

L'IL-6 induite par l'exercice contribue probablement à une meilleure utilisation des AG et peut représenter un mécanisme de céto-adaptation accélérée (32).

Adinopectine

L'adinopectine est sécrétée par les adipocytes pour améliorer la sensibilité à l'insuline dans les principaux tissus cibles de l'insuline, module les réponses inflammatoires et joue un rôle dans la régulation du métabolisme énergétique via la régulation positive de l'AMPK dans le foie et le muscle squelettique (52).

β -HB induit la sécrétion d'adinopectine via le récepteur GPR109A (53). Le niveau de cétose nutritionnel est un élément important dans la mesure où le régime cétogène influence l'activité de l'AMPK via l'adinopectine (32).

3.3. Application du régime cétogène à la pratique sportive

3.3.1. Description des filières énergétiques

La pratique sportive peut être définie comme tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques qui entraîne un besoin calorique plus élevé par rapport à la dépense énergétique au repos.

La source immédiate d'énergie pour la contraction musculaire provient de l'hydrolyse de l'ATP, celui-ci est présent en très faible concentration au sein du muscle.

Pour satisfaire les besoins énergétiques supplémentaires du muscle, il existe trois voies énergétiques dont le but est d'assurer la disponibilité de l'ATP tout au long du temps de la contraction du muscle. Ces trois voies sont activées en fonction de la durée et de l'intensité de l'effort (26).

Système phosphagène

La première voie, le système phosphagène, consiste en la division du phosphagène à haute énergie, la phosphocréatine, qui permet avec l'ADP dans la cellule de fournir de l'ATP immédiatement dans les premières étapes d'un exercice intense ou explosif.

(Fig. 13)

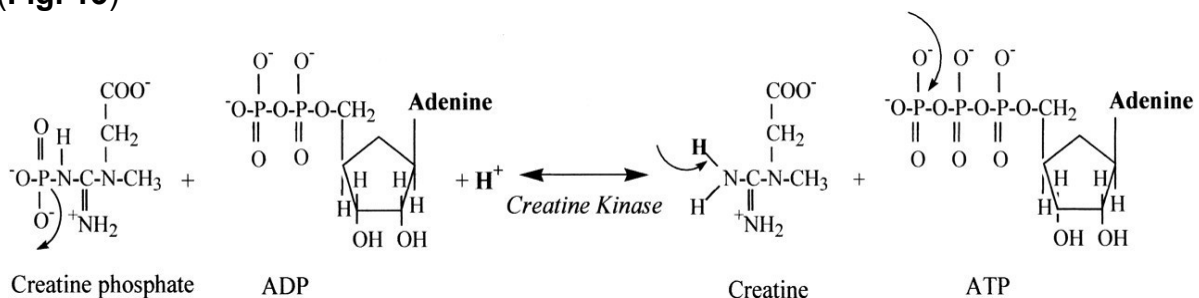


Figure 13 : réaction chimique de la créatine kinase impliquée dans le système phosphagène (54)

Si ces mécanismes ne sont pas suffisants pour fournir un soutien métabolique adéquat, c'est la seconde voie métabolique, le système d'acide lactique, qui prend le relais (26,55)

Systeme acide lactique

Cette voie permet la dégradation non aérobie des glucides, issus du stockage de glycogène hépatique et musculaire, autrement dit la glycolyse anaérobie. Les glucides sont dégradés en acide pyruvique puis en acide lactique. (Fig. 14)

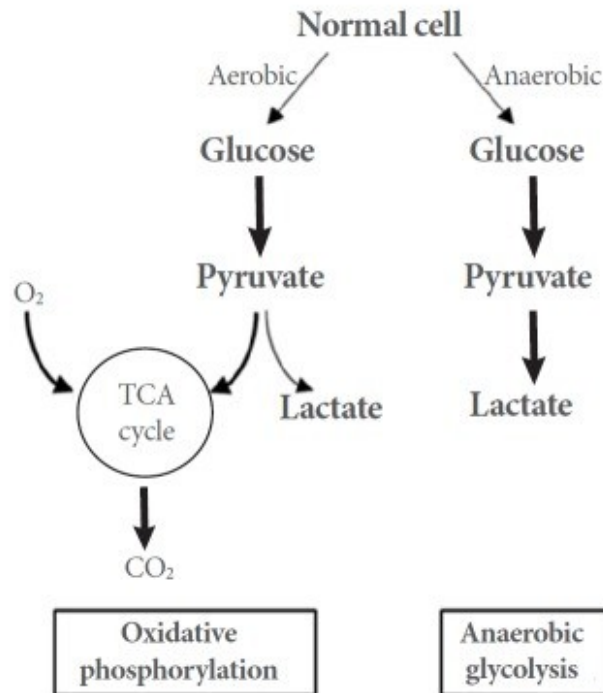


Figure 14 : Schéma de la phosphorylation oxydative et de la glycolyse anaérobie (55)

La voie des phosphagènes (alactique) et le système acide lactique (lactique) sont appelés les voies anaérobies. Elles ont la capacité de générer de l'ATP à des taux élevés permettant de fournir une grande puissance musculaire. Cependant, cette capacité est limitée par la quantité d'énergie qui peut être libérée pendant une seule séance d'exercice. Lorsque la concentration de créatine phosphate est réduite et que l'acide lactique s'accumule (entraînant une réduction du pH), le muscle est fortement impacté, la production de travail est réduite ce qui peut entraîner l'arrêt de l'exercice (25,54).

La glycolyse aérobie

La troisième voie implique un métabolisme aérobie ou oxydatif qui entraîne la combustion des glucides, des graisses et dans certaines conditions des protéines. Cette voie, contrairement aux deux précédentes, peut produire énormément d'ATP mais est limitée par le processus de phosphorylation oxydative et du système cardiorespiratoire pour fournir l'oxygène aux muscles.

Pendant un exercice de courte durée à haute intensité, la contraction musculaire dépend des voies anaérobies. Pendant un exercice d'endurance d'intensité faible à

modérée, la contraction dépend d'abord des voies anaérobies puis bascule vers les voies métaboliques aérobies, alimentées par le foie et le tissu adipeux fournissant une source d'énergie plus stable et moins limitée (26,55).

Utilisation des filières énergétique pendant un exercice d'endurance

L'entraînement d'endurance est un type d'exercice effectué la plupart du temps à intensité constante, l'objectif étant d'augmenter progressivement le seuil anaérobie. Durant un exercice d'intensité sous-maximale ou maximale, il se crée une dette temporaire en oxygène, c'est à dire que le système aérobie ne peut satisfaire immédiatement l'augmentation très rapide de la demande musculaire en oxygène pour fournir de l'ATP ; pendant ce déficit, ce sont les systèmes phosphagène et acide lactique qui fournissent l'ATP.

Une fois la dette comblée, plusieurs mécanismes se mettent en place pour préserver l'apport constant de substrats exogènes et maintenir l'exercice. Le foie maintient la glycémie via la glycogénolyse et la néoglucogenèse, il peut produire aussi des corps cétoniques à partir des acides gras. Ces acides gras sont en concentrations élevées dûes à la lipolyse du tissu adipeux induit par la stimulation β -adrénergique. Grâce au foie et au tissu adipeux, les muscles cardiaques et squelettiques sont suffisamment alimentés en glucose, corps cétoniques et acides gras (26,57). (**Fig. 15**)

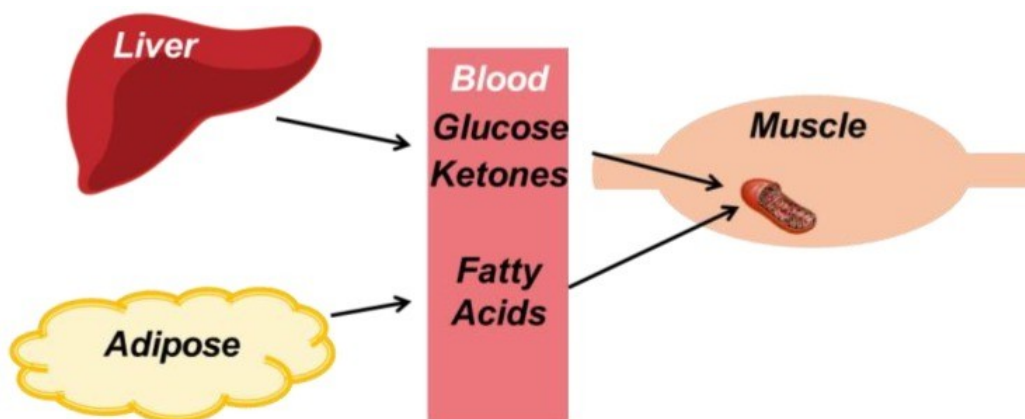


Figure 15 : Schéma des sources d'énergie du muscle squelettique (57)

Dans le cas où la graisse du tissu adipeux est un apport constant d'énergie et les corps cétoniques une source de carburant alternative pour soutenir un exercice de type endurance, le KD peut apporter un avantage durant un effort de longue durée d'intensité faible à modérée favorisant l'utilisation des graisses et la production de corps cétoniques plutôt que l'utilisation des glucides (26,57)

3.3.2. Marqueurs de performances

VO₂ max

Le VO₂ max permet de mesurer le pic de consommation d'oxygène d'un athlète lors d'un effort maximal. Il indique la capacité fonctionnelle de la fonction cardiorespiratoire via un test d'effort gradué en général sur tapis roulant ou vélo ergomètre, et est quantifié comme l'utilisation maximale d'oxygène du corps en millilitres par kilogramme de poids corporel par minute (ml.kg⁻¹.min⁻¹)

Le VO₂ max est utilisé pour planifier des exercices et surveiller les adaptations à l'entraînement physique.

Les valeurs minimums de VO₂ max établies chez un homme adulte ayant une bonne santé et capacité fonctionnelle, est de 42 ml.kg⁻¹.min⁻¹.

C'est aussi un indicateur de performance, il reflète la forme physique d'un individu.

La consommation maximale d'oxygène en tant que mesure de la capacité aérobie a été déterminée comme la norme internationale d'activité physique.

Plus le niveau de VO₂ max est élevé plus il indique une grande capacité d'endurance chez l'athlète (58,59)

Seuil lactique ou seuil anaérobie

Lors d'un exercice de courte durée à haute intensité, le muscle utilise les voies anaérobies et se fatigue, il y a une perte de force ou de puissance entraînant une diminution des performances. L'acidose des fibres et l'épuisement de l'ATP sont 2 mécanismes impliqués dans la fatigue musculaire, ils provoquent un changement dans la concentration des métabolites comme le lactate.

Pendant des contractions de hautes intensités, les lactates se forme grâce à la lactate déshydrogénase (LDH). Cette réaction permet d'empêcher l'accumulation de pyruvate et de H⁺, et de fournir le NAD⁺ nécessaire à la seconde phase de la glycolyse. (**Fig. 16**) Le lactate est ensuite éliminé principalement par le foie, lorsque la clairance du lactate est saturée, les concentrations de lactate sanguin commencent à augmenter et coïncide avec l'acidose cellulaire.

L'augmentation de la production de lactate est un bon marqueur indirect des conditions métaboliques cellulaires qui induisent l'acidose. Si le muscle ne produisait pas de lactate, l'acidose et la fatigue musculaire se produiraient plus rapidement et les performances physiques seraient gravement altérées (60).

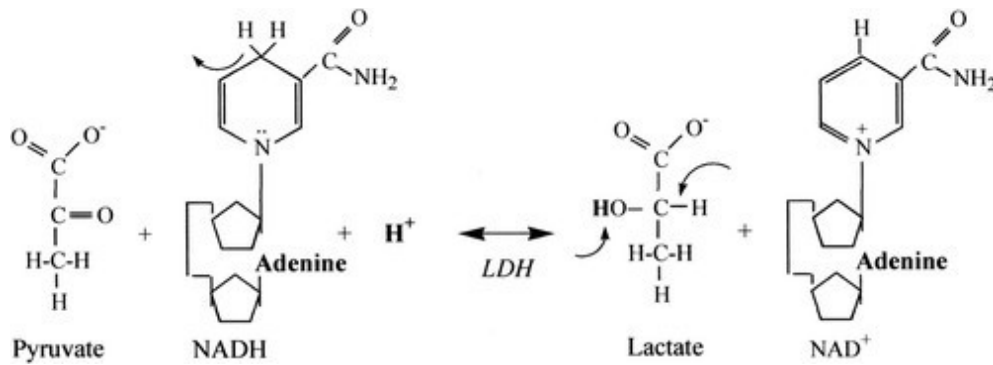


Figure 16 : Réaction chimique de la formation de lactate impliquant la LDH (54)

Dans le monde du sport, la mesure de la concentration sanguine de lactate est un marqueur utilisé pour évaluer la fatigue musculaire de l'athlète.

Après l'effort, le but est d'éliminer le lactate le plus rapidement possible car il est absorbé et utilisé comme carburant par le muscle et les fibres du même muscle mais ayant travaillé à des intensités plus faibles.

Pendant l'effort, l'objectif est de retarder un maximum l'augmentation de la concentration en lactate pour préserver une utilisation optimale du muscle.

Le seuil lactique détermine le moment où l'organisme commence à utiliser les voies anaérobies, pour fournir plus d'ATP, et que le lactate commence à s'accumuler dans le sang en réponse à un nouvel effort intense, entraînant la fatigue musculaire. Plus le seuil est élevé chez un individu plus il permet à ses muscles d'encaisser et de répéter un effort plus intense sans générer de fatigues (60).

3.3.3. Études de l'efficacité du régime cétogène

Effet sur l'exercice d'endurance aérobie

La contribution des AG au métabolisme oxydatif varie en fonction de l'intensité et de la durée de l'exercice. Pendant un exercice d'intensité faible à modérée, l'oxydation des AG exogènes est une source d'énergie importante et plus l'exercice est de longue durée plus la contribution des AG au métabolisme oxydatif augmente. Dans cette optique, les stratégies alimentaires, comme le KD, qui favorisent la disponibilité des AG peuvent être importante pour optimiser les performances des exercices d'endurance. De plus, la graisse du tissu adipeux est considérée comme un apport constant d'énergie comparé aux réserves de glucides endogènes limitées provenant du foie et des muscles (57).

Les corps cétoniques semblent avoir une efficacité plus élevée dans la génération d'énergie métabolique comparé au glucose et aux acides gras. Cette efficacité peut être déterminé par la capacité des corps cétoniques à générer plus d'énergie en consommant la même quantité d'oxygène.

C'est à dire qu'au même VO₂ max, la puissance énergétique délivrée serait plus élevée et la performance sportive améliorée (26,61).

Exercice aérobie et céto-adaptation

Chez les sportifs, l'utilisation de l'exercice pour augmenter ou accélérer la céto-adaptation est une approche attrayante avec diverses implications. L'entraînement d'endurance permet une plus grande capacité d'oxydation des graisses et des β -HB. L'augmentation de l'oxydation des graisses chez un athlète peut être expliquée par plusieurs adaptations :

- Un nombre plus élevé d'enzymes mitochondriales et cétolytiques.
- Un phénotype de myofibres plus oxydatif.
- Une accumulation accrue de TG intramusculaires (62)

Effet de l'entraînement physique aérobie sur la céto-genèse et la cétolyse

L'exercice améliore le métabolisme du β -HB dans tout le corps, plus précisément l'exercice aérobie régule à la hausse l'absorption de β -HB dans le muscle en augmentant l'expression du transporteur MCT1, la cétolyse est augmentée par rapport à la céto-genèse (63).

Les adaptations à l'entraînement réduisent les perturbations de l'homéostasie pour les séances d'exercices à posteriori, les adaptations améliorent la résistance à la fatigue, améliorent la capacité respiratoire et surtout améliorent l'utilisation des substrats circulants.

Des études chez les rongeurs ont montré une activité des enzymes cétolytiques BDH, OXCT et ACAT plus élevée dans les muscles squelettiques entraînés, plus particulièrement dans les fibres musculaires de type I.

Chez l'homme, les études montrent que l'expression de la protéine MCT1 augmente en fonction de l'intensité de l'effort, toujours dans les fibres musculaires de type I. L'absorption et l'utilisation des corps cétoniques dans le muscle squelettique sont probablement plus élevées chez les personnes entraînées ayant une plus grande proportion de fibres musculaires de type I (64).

Métabolisme des corps cétoniques pendant l'exercice

Avec l'augmentation de l'intensité de l'exercice, la contribution des substrats aux apports énergétiques passe des AGL et du glucose transmis via la circulation sanguine à une dépendance aux réserves intramusculaires, soit les TG intramusculaire et le glycogène principalement à des intensités modérées à élevées. Ce modèle peut être modifié par des manipulations nutritionnelles, par exemple la consommation élevée de matière grasse entraînant une plus grosse contribution des matières grasses à l'apport énergétique.

Pendant l'exercice, l'élimination des corps cétoniques est plus conséquente, ce qui se traduit par une baisse de la concentration en β -HB concomitante à une augmentation de l'oxydation des corps cétoniques dans le muscle squelettique et à une élévation du taux de clairance métabolique.

Le taux de clairance métabolique mesure la capacité des tissus à éliminer les cétones du sang, pendant l'exercice, c'est un indice de la capacité de l'exercice à stimuler la capacité des muscles actifs à extraire et à utiliser les cétones. Le métabolisme des cétones pendant l'exercice est influencé par plusieurs facteurs comme le statut métabolique, le statut d'entraînement et l'intensité de l'exercice.

L'amélioration de l'absorption et du métabolisme des β -HB et des AG dans le muscle observé avec l'exercice aérobie et la cétose nutritionnelle peut accélérer la cétoadaptation, pouvant offrir un avantage unique aux athlètes entraînés en endurance (32,64).

Importance de la cétoadaptation sur les performances sportives

La diète cétogène devrait en théorie subvenir aux besoins énergétiques de l'exercice d'endurance et des performances sportives d'une meilleure manière. Une confusion a été générée lors d'études croisées visant à tester les performances au cours des premiers jours de restriction glucidique, les résultats ont confirmé qu'un régime cétogène à court terme est préjudiciable à la capacité d'endurance et à la performance d'un exercice prolongé, hors les sujets n'ont pas eu le temps de s'adapter à la cétose (65,66).

Performances physiques en fonction de la durée de la diète

L'altération des performances est probablement due simultanément à l'épuisement au préalable des réserves de glycogène musculaire et à l'incapacité totale ou partielle d'une augmentation d'utilisation des graisses pendant l'effort afin de compenser la baisse de glucides disponible pour l'organisme.

Pour un régime à moyen terme, les résultats sont plus optimistes. La plupart des études n'ont pas observé de performances d'endurance compromises. Certaines études ont montré des résultats favorables après une diète cétogène tandis que les études de Burke ont rapporté des performances altérées chez les athlètes d'endurance d'élite après 3 semaines de diète (67)

Peu d'études ont discuté des effets d'une période d'adaptation à un régime cétogène à long terme (plus de 60 jours) sur la performance physique. Les études de McSwiney ont signalé une composition corporelle améliorée, une oxydation des graisses pendant l'exercice et une performance accrue chez les athlètes d'endurance adaptés à la cétose de 12 semaines (29). Les études de Mohorko ont constaté une amélioration significative de l'indice de condition physique chez des hommes et femmes obèses consommant un régime cétogène pendant 12 semaines (42).

On peut aussi revenir sur l'étude de Phinney, au bout d'une semaine de régime les performances d'endurance ont diminué, cependant l'adaptation à 6 semaines a

provoqué une augmentation des performances d'endurance à 155 % de la valeur de référence et à 192 % de la valeur à 1 semaine (23).

La durée de la céto-adaptation n'est pas clairement définie, même si plusieurs études tendent vers des performances relatives à l'endurance améliorées après 6 ou 12 semaines de régime cétogène, le facteur interindividuel semble important (32).

Bilan des études sur l'efficacité du régime cétogène chez le sportif

Résumé de l'étude de Volek

Deux groupes d'athlètes élités d'ultra-endurance, un groupe consommant un régime traditionnel riche en glucides (684 g/jour) comparé à un groupe ayant basculé vers un régime pauvre en glucides (82 g/jour) pendant 20 mois en moyenne. Cette étude a constaté que la céto-adaptation chronique était associée à une capacité accrue à oxyder les graisses pendant un exercice de longue durée tout en conservant des concentrations normales de glycogène musculaire.

Pendant un exercice sous-maximal (~65 % VO_2 max) de 180 min sans supplémentation nutritionnelle hormis de l'eau à volonté, les graisses ont contribué à 88 % de la dépense énergétique totale dans le groupe à faible teneur en glucides contre 56 % dans l'autre groupe. (**Fig. 17**)

Le niveau de β -HB circulant et de cétones totales au repos, pendant l'exercice et en récupération, était trois fois plus élevé dans le groupe céto-adapté (36).

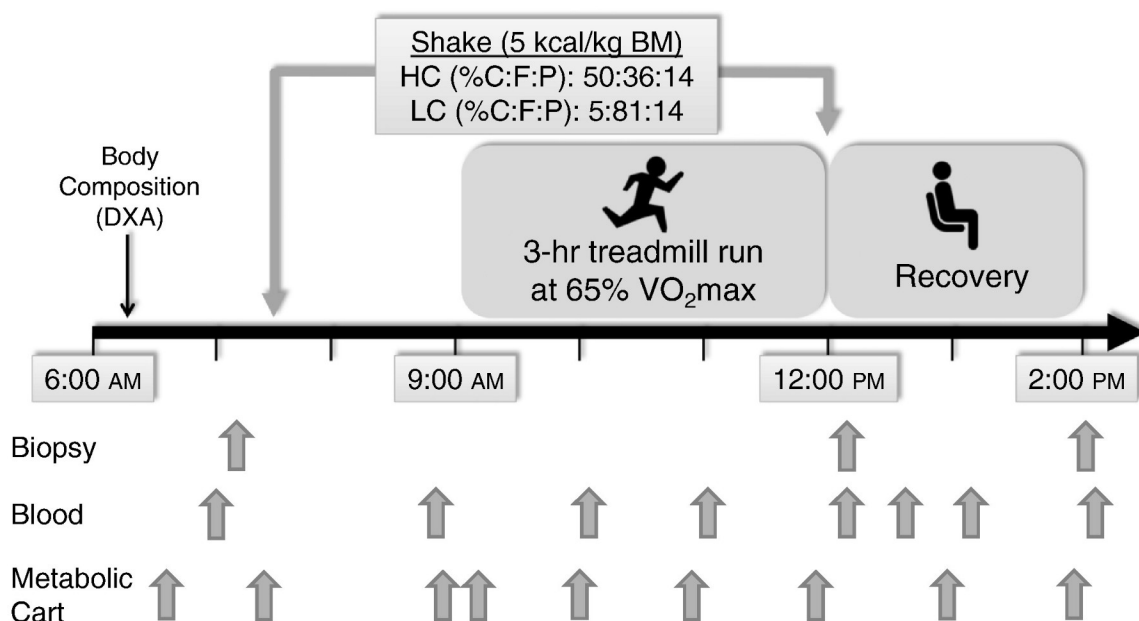


Figure 17 : Schéma du protocole d'exercice de l'étude

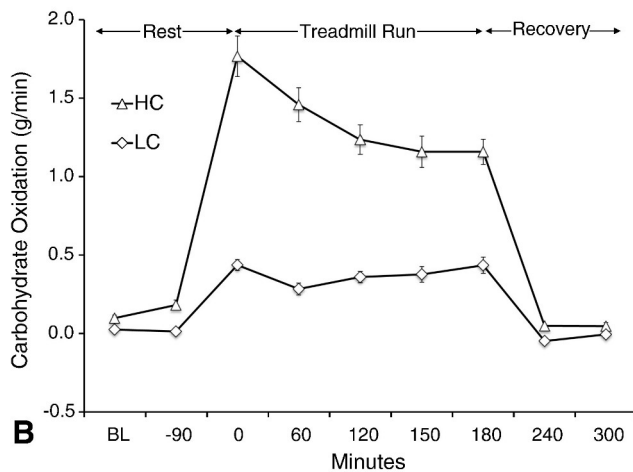
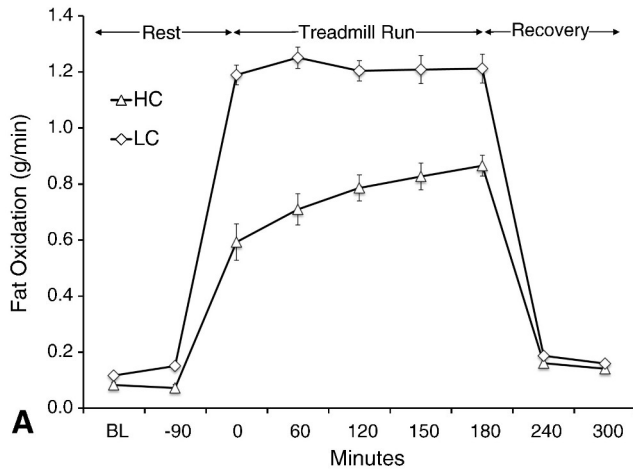


Figure 18 : graphique de l'oxydation des graisses avant, pendant et après l'exercice de l'étude

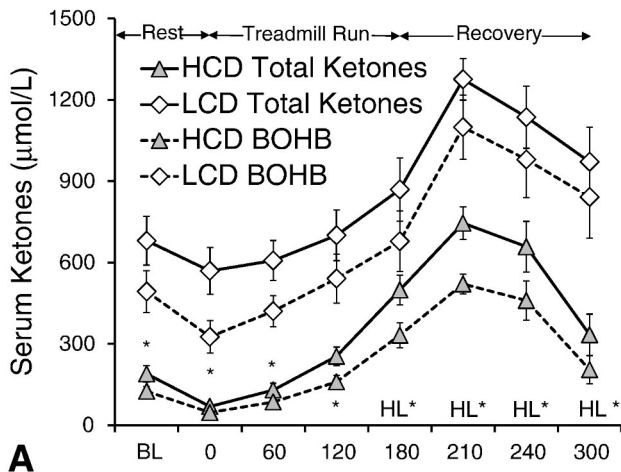


Figure 19 : graphique de la concentration en cétones et β -HB avant, pendant et après l'exercice de l'étude.

L'étude mentionne un régime hypoglucidique et non un régime cétogène au sens strict, de plus les performances physiques entre les 2 groupes ne sont pas comparées (36).

Résumé de l'étude de Burke

Dans un cadre expérimental similaire, un régime avec une disponibilité élevée en glucides, un régime qui alterne les disponibilités élevée et faible en glucides et un régime riche en lipides et faible en glucides (LCHF) sont comparés à l'aide d'un bloc d'intervention ayant lieu avant et après 3 semaines d'entraînement intensif pour étudier l'effet d'un régime LCHF sur le métabolisme et la performance d'athlètes d'endurance d'élites (67). (**Fig. 20**)

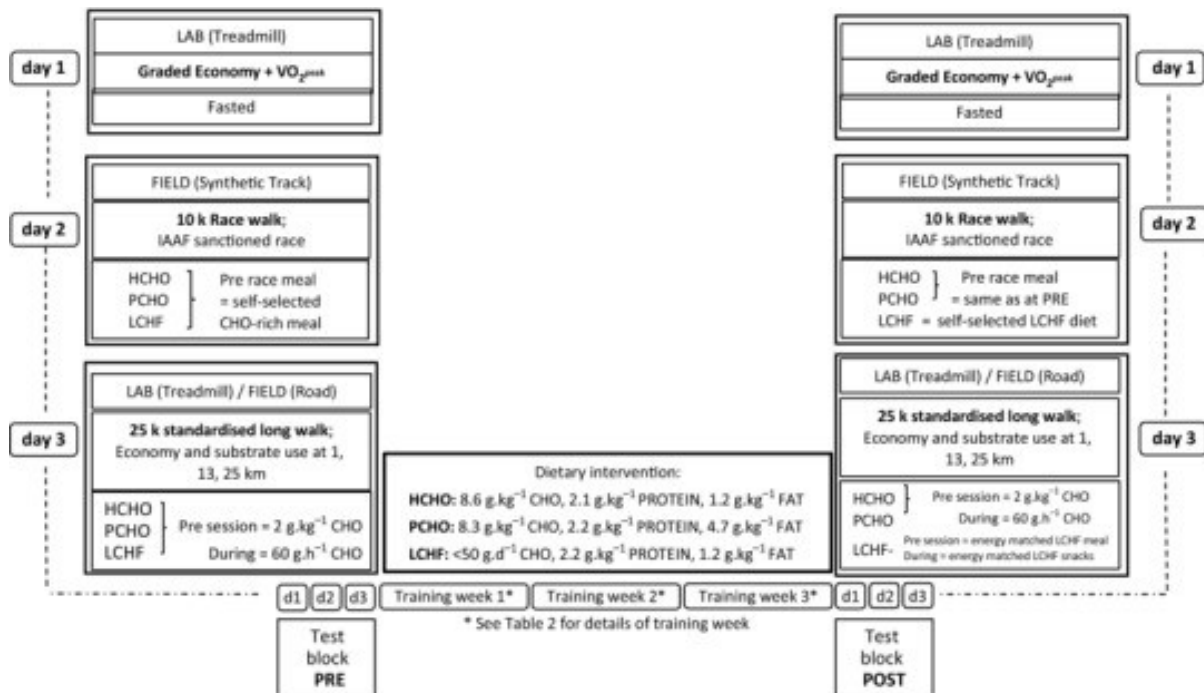


Figure 20 : Protocole d'exercice en bloc de l'étude de Burke (67)

L'étude a rapporté que la céto-adaptation à un régime cétogène faible en glucides (<50 g/jour) annulait les avantages de performance chez les athlètes d'endurance d'élite, en partie dû à une réduction de l'économie d'énergie. En effet l'augmentation de la capacité maximale aérobie, obtenue lors des 3 semaines d'entraînement, a été annulée par l'augmentation de la consommation en oxygène par rapport aux 2 autres groupes consommant un régime différent pour un exercice à même intensité. Dans chaque bloc test, le groupe LCHF consommait plus d'oxygène après les 3 semaines d'entraînement, il est possible que cette surconsommation en oxygène est due à la très forte augmentation de l'oxydation des graisses pendant l'effort (67). (**Fig. 21**)

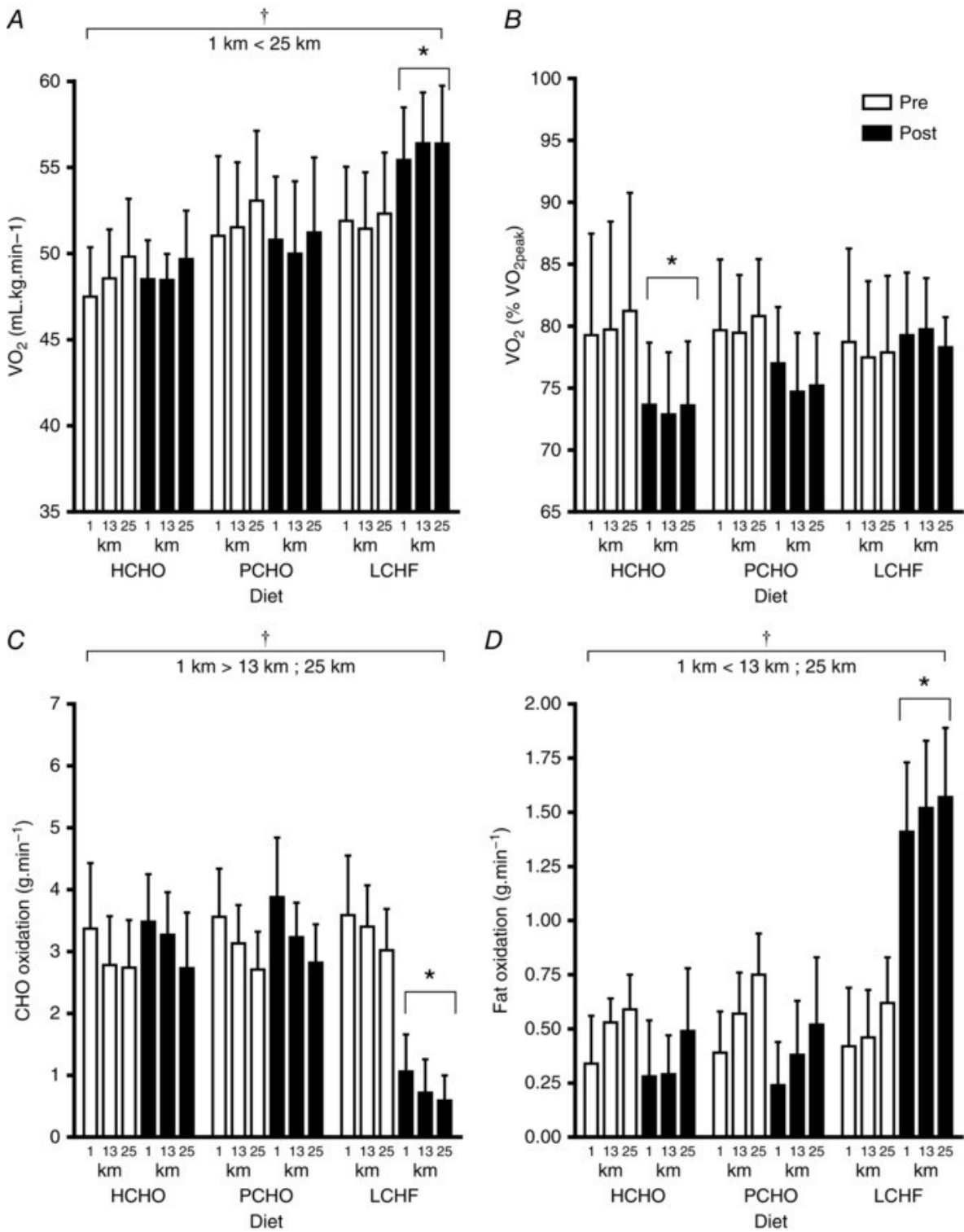


Figure 21 : graphique du VO₂ max, du taux d'oxydation du CHO et des graisses des blocs d'exercice avant et après les 3 semaines d'entraînement (67)

Conclusion des études actuelles

Une grande partie des études qui ont examiné l'effet des régimes hypoglucidiques ou régimes céto-gènes sur l'effort d'endurance chez l'athlète ont obtenu des résultats semblables :

- des effets sur la composition corporelle comme la diminution du poids corporel et/ou de la masse grasse
- des effets sur l'utilisation des cétones comme carburant et une augmentation de leur concentration sérique (68)
- peu ou aucune amélioration de la performance physique

Chez les femmes, le KD a même tendance à diminuer les performances et à diminuer le VO_2 max (29,57,67,69,70)

Une grande majorité des études portaient sur des athlètes masculins entraînés en endurance, les régimes utilisés et la composition des macronutriments variaient en fonction des études, la durée de la diète allant de 3 semaines à 20 mois.

Le bilan des résultats de ces études reste très mitigé, en raison de l'hétérogénéité entre les études, de la variabilité des caractéristiques individuelles de chaque athlète et en raison de la petite taille de l'échantillon de la population étudiée.

Les régimes céto-gènes à faible teneur en glucides semblent inefficaces pour produire des variations significatives de performance physique.

Certaines études montrent une augmentation de la dépense énergétique et de la consommation d'oxygène provoquant une altération de l'efficacité de l'exercice au-dessus de 70 % de VO_2 max, alors que lors d'exercices d'endurance prolongés à intensité modérée (entre 50 et 70 % de VO_2 max), une diminution de la concentration plasmatique en lactate et une augmentation de la capacité aérobie ont été rapportées. Ces résultats peuvent s'expliquer par des réductions de la masse grasse et/ou une plus grande consommation d'oxygène nécessaire pour obtenir le même rendement énergétique qu'avec un régime riche en glucides ou mixte, en raison d'une oxydation accrue des graisses ou d'une activation sympathique augmentée (57,71).

Pour conclure, l'hypothèse selon laquelle la consommation d'un régime céto-gène peut améliorer les performances pendant un exercice d'endurance en favorisant un changement d'équilibre métabolique plus efficace n'est pas confirmée par les recherches disponibles.

L'oxydation des graisses nécessite une plus grande consommation en oxygène par rapport au métabolisme des glucides.

De plus, il faut plus de temps pour les AGL afin d'être dégradés en ATP que les glucides, le taux maximal de resynthèse d'ATP est d'environ 0,40 mol/min pour l'oxydation des AGL alors que le taux grimpe à 1-2 mol/min pour la dégradation aérobie ou non aérobie du glycogène (72).

Le régime céto-gène à long terme pourrait être envisagé pour un athlète d'endurance aérobie, pour la préparation de sa saison, lors de séance à gros volume et une intensité faible à modérée des charges d'entraînement (71)

Effet et bilan sur l'exercice anaérobie

Description de l'exercice anaérobie

L'entraînement en résistance, contrairement à l'entraînement d'endurance, a pour objectif principal l'amélioration de la force. L'entraînement en résistance, impliquant le plus souvent des poids, utilise en grande partie la voie anaérobie, même lors d'entraînement à intensité plus faible (0 à 40 % du maximum d'une répétition (1RM), soit la quantité maximum qu'une personne peut éventuellement soulever pour une répétition).

L'exercice anaérobie est un exercice de haute intensité et de courte durée (moins de 2 min), pendant cet effort, des forces contractiles élevées se produisent dans le muscle ce qui entraîne des dommages sur les fibres musculaires. Pendant la récupération, le muscle a besoin de reconstituer son stock en glucides et nécessite des acides aminés essentiels pour soutenir la synthèse des protéines afin de réparer et reconstruire les fibres musculaires (26,57)

Efficacité de la diète cétogène

Pour tout type d'efforts anaérobie, les preuves suggèrent que les régimes cétogènes très faibles en glucides ont un effet néfaste par rapport à un régime riche en glucides. L'acidose systémique provoqué par le régime limiterait la performance lors d'un exercice anaérobie (73).

Les différentes études comprenaient des athlètes de diverses disciplines comme l'endurance, le Cross-Fit, la gymnastique, l'haltérophilie,...

La durée des études allait de 6 à 12 semaines avec des blocs d'entraînement habituels à leur discipline (57)

De plus, certaines études ont montré une diminution de l'épaisseur du muscle squelettique et de la masse maigre en général (74).

Le régime cétogène est connu pour favoriser l'utilisation des AG comme source d'énergie plutôt que le glucose ; or l'exercice à court terme et de haute intensité repose sur la resynthèse de l'ATP via des voies anaérobies dans lesquelles le glycoène est la principale source d'énergie (26).

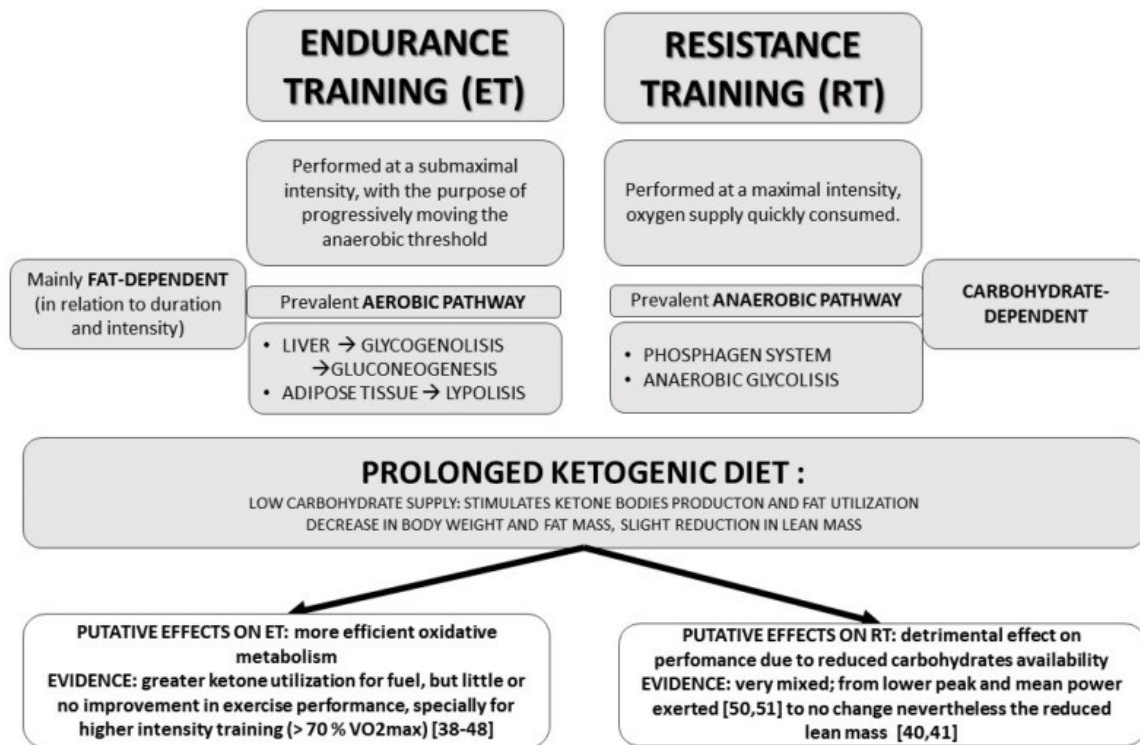


Figure 22 : Résumé de l'effet d'un régime cétogène sur l'exercice de type endurance et de type anaérobie (26)

3.4. Risque d'une consommation d'un régime cétogène

3.4.1. Effets délétères d'un régime à court terme

Effets indésirables les plus courants lors de la céto-induction (la céto-grippe)

Lorsqu'une personne bascule vers un régime cétogène, les premiers effets indésirables qui peuvent apparaître sont la conséquence d'un changement radical dans le métabolisme. Il apparaît que le régime présente des difficultés d'adhésion.

Les symptômes les plus communs de la « céto-induction » sont la constipation, la diarrhée, les crampes abdominales, la faiblesse générale et les éruptions cutanées. Ces effets sont une complication directement liée à une mauvaise tolérance au régime. Ces effets, qui se manifestent plus fortement entre le premier et le quatrième jour de diète, sont causés par une augmentation de la natriurèse, de la kaliurèse et de la diurèse en réponse à une baisse des niveaux d'insuline.

Une diminution de l'apport en glucose pour le cerveau est observée entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour, la glycémie ne redevient normale qu'après le 4^{ème} jour. Une absorption défectueuse et une intolérance aux graisses peuvent être à l'origine des diarrhées passagères. Le régime riche en lipides prolonge le temps de vidange gastrique et

peut provoquer des nausées et vomissements. Pour résumer, la constipation et les autres effets gastro-intestinaux résultent d'une réduction du volume de nourriture, d'une augmentation de l'apport en lipides ou d'une réduction de l'apport en fibres.

Ces légers effets peuvent se traiter avec de petits ajustements du régime ou des traitements symptomatiques (laxatifs, anti-diarrhéiques, anti-spasmodiques, anti-émétiques) (75,76).

Acidose métabolique et calculs rénaux

L'acidose métabolique est le symptôme le plus important à surveiller durant le régime. L'acidose, induit par l'augmentation de la concentration sérique en corps cétoniques, se manifeste par une diminution de la concentration en bicarbonates $[\text{HCO}_3^-]$ associée la plupart du temps à une diminution compensatoire de la pression partielle de dioxyde de carbone (PCO_2). A ce titre, l'éducation de la personne aux signes d'acidose est primordiale, les premiers signes, résultants d'une baisse de pH sanguin, se manifeste par des nausées, des vomissements, une sensation de malaise et une hyperpnée. Ce dernier est le signe le plus caractéristique de l'acidocétose. Dès le moindre signe pathologique d'acidocétose, la personne doit s'hydrater avec un liquide sans sucre (77).

De plus, il y a un risque de calculs rénaux, en effet la diète cétogène peut causer :

- une hypercalciurie,
- une acidification des urines qui favorise la cristallisation de l'acide urique,
- une hypocitraturie
- et plus rarement, une hyperoxalurie

Ces différentes perturbations peuvent contribuer à la formation de calculs.

Lorsque les calculs passent dans l'uretère et provoquent une obstruction aiguë, les symptômes se manifestent par une douleur importante et intermittente accompagnée de nausées, vomissements, pâleur et sueurs. En prévention de tout type de calculs, il est recommandé de boire de l'eau en quantité suffisante (2,5 L/jour), de préférence une eau qui alcalinise les urines (78,79).

De rares effets secondaires ont été rapportés mais leurs liens avec le régime cétogène n'ont pas été établis (80).

Effets néfastes à la pratique sportive

Pour la pratique sportive, suivre un KD peut présenter des effets indésirables pouvant nuire à l'organisme et spécifiquement à l'exercice physique. La cétose peut entraîner une déshydratation, une hypoglycémie précoce, une carence multi-

vitaminique et de la fatigue mais ces effets sont prévisibles, évitables voire traitables (71).

Le régime cétogène crée une carence en micronutriments, plus précisément 6 micronutriments (Vitamine B7, Vitamine D, Vitamine E, Chrome, Iode et Molybdène) ont été identifiés comme faibles ou inexistant dans la pratique des régimes populaires (dont le KD). Il est donc fortement conseillé à une personne suivant un KD de prendre un complément multi-vitaminique d'abord pour éviter une certaine fatigue au début du régime et sous peine d'entraîner un carence synonyme à long terme de risque plus élevé de maladies métaboliques (cancer, ostéoporose, surpoids,...)(81).

3.4.2.Effets délétères d'un régime au long terme

Un autre effet secondaire de la diète cétogène est logiquement l'hyperlipidémie, on observe une augmentation du cholestérol total, des TG, des LDL/VLDL et une diminution des HDL. Ces dyslipidémies peuvent au long terme entraîner des complications cardiovasculaires liées ou non à l'athérosclérose, comme une coronaropathie, un AVC ou une artériopathie périphérique (82).

Les implications d'un régime à long terme sur la santé ne sont pas clairement identifiées. Il pourrait y avoir des risques :

- pour les os (par exemple, l'ostéoporose), des études chez les rongeurs et chez les enfants épileptiques ont rapporté des diminutions du contenu minéral osseux et de la densité osseuse (57).
- pour le foie dû à son rôle majeur dans la cétogenèse.
- et pour les muscles où la grande majorité des mitochondries sont situées. Dans une étude sur modèle murin transgénique de neurodégénérescence, le KD a accéléré le processus dégénératif et induit un dysfonctionnement mitochondrial (83)(79).

3.4.3. Résumé des effets indésirables d'une diète cétogène

Effets indésirables d'une diète cétogène		
Fréquents	Moins fréquents	Rares
<ul style="list-style-type: none">• Acidose• Nausée/vomissement• Perte de poids• Constipation• Diarrhée• Halitose• Fatigue	<ul style="list-style-type: none">• Hyperlipidémie• Calculs rénaux• RGO	<ul style="list-style-type: none">• Allongement du QT• Ecchymoses• Carences en Sélénium et en vitamines• Altérations des ganglions• Pancréatite aiguë• Syndrome de Fanconi

(80)

4. Apport exogène en cétones : discussion et controverse

4.1. Apport exogène en corps cétoniques

Les stratégies de nutrition avant et pendant l'entraînement physique peuvent favoriser les performances d'un athlète en retardant l'apparition de la fatigue, en améliorant la récupération et en reconstituant les réserves de substrats endogènes.

Pour les sports d'endurance, les épreuves sont caractérisées par des niveaux élevés de dépenses énergétiques, un apport approprié est essentiel pour subvenir aux besoins énergétiques musculaires pendant l'exercice, pour retarder la détérioration des muscles et favoriser la récupération après effort.

La recherche s'est focalisée, avant tout, sur l'amélioration de la disponibilité des glucides. Plus récemment, l'ingestion de suppléments en corps cétoniques est apparue comme une stratégie alternative pour induire une hypercétonémie (84).

4.1.1. Description et métabolisme de la supplémentation en corps cétoniques

La supplémentation en corps cétoniques permet de mimer l'état de cétose sans faire subir à l'organisme une diète contraignante et éviter les effets indésirables de la restriction glucidique permettant la production endogène de corps cétoniques.

Les avantages du métabolisme des corps cétoniques sont de fournir une source d'énergie oxydable, de préserver les réserves de glucose tout en répondant aux besoins énergétiques spécifique du cerveau.

Les suppléments en corps cétoniques sont disponibles dans le commerce et généralement présents sous forme de sels de cétone (KS) ou d'esters de cétone (KE) (57).

Apport en sels de cétone

La formulation de KS peut comprendre du β -HB ou du 1,3-butandéniol (BD), liés au sodium, au potassium ou au calcium. Cependant, la consommation de β -HB sous forme de sels révèle quelques problèmes, en effet il comprend à la fois les énantiomères D et L. Le D- β -HB est la forme biologiquement active, le L- β -HB est non métabolisable et excrété via le système urinaire, or lors de l'ingestion de KS, 50 % de la concentration de β -HB total provient du D- β -HB.

De plus, le BD est un composé qui doit être converti en β -HB dans le foie via des enzymes déshydrogénases, ce qui retarde l'augmentation de la concentration sérique de β -HB.

Enfin, l'augmentation de la consommation de sels minéraux, comme le sodium, peut altérer la tension artérielle.

La supplémentation en KS ne semble pas être l'apport idéal pour élever la concentration sérique en D- β -HB et mimer une cétose efficacement (57).

Apport en esters de cétone

Au cours des dernières années, les études se sont davantage penchées sur les KE. A l'aide d'une lipase il est possible de transestérifier l'éthyl (R)-3-hydroxybutyrate avec (R)-1,3-butanediol. L'ingestion nutritionnel de cet ester de cétone (R)-3-hydroxybutyl (R)-3-hydroxybutyrate (KE) est un moyen sûr et efficace d'élever les taux de cétones dans le sang et d'entraîner une cétose nutritionnelle à court terme (30min-6h).

Le KE ingéré est hydrolysé dans l'intestin grêle par des estérases qui clivent en D- β -hydroxybutyrate et (R)-1,3-butanediol. Ces 2 métabolites sont absorbés dans la circulation via la veine porte, le butanediol subissant un métabolisme de premier passage dans le foie pour former du D- β -HB. Le D- β -HB est transporté dans le cytosol des cellules musculaires et les mitochondries via les MCT (transporteur de monocarboxylate). Une fois à l'intérieur de la matrice mitochondriale, le D- β -HB est métabolisé en acétyl-CoA et oxydés dans le cycle TCA (57). (**Fig. 23**)

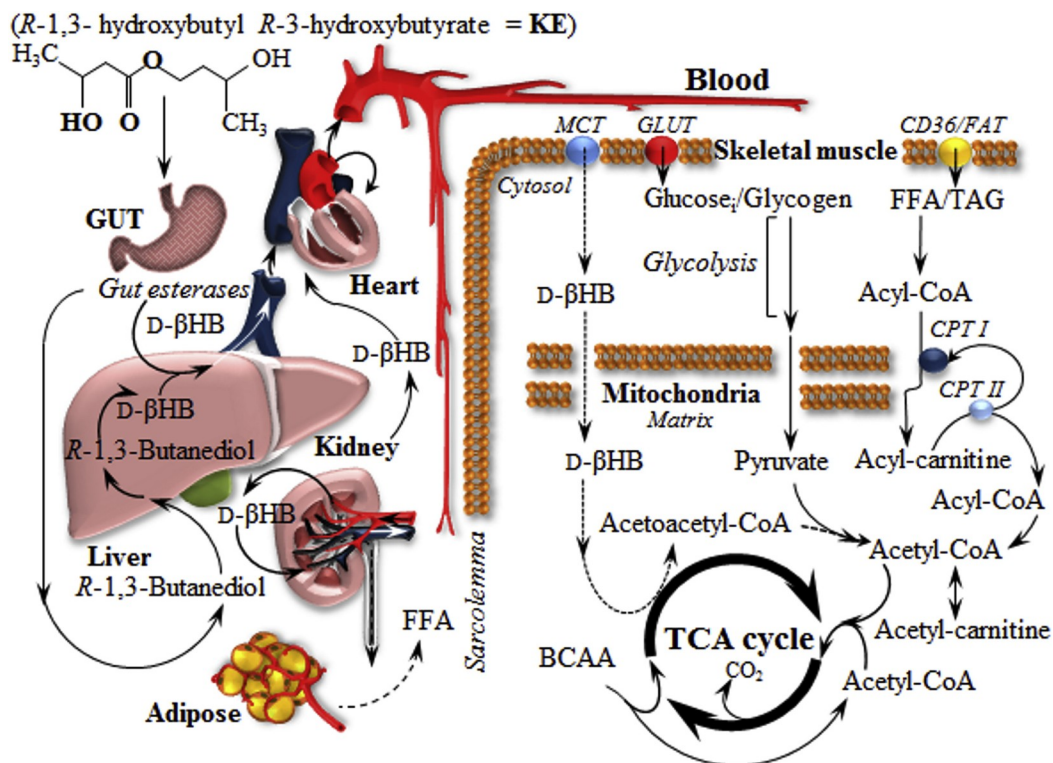


Figure 23 : Schéma du métabolisme des KE (52)

Supplémentation en triglycérides à chaîne moyenne (TCM)

Contrairement aux triglycérides à chaîne longue (TCL), les TCM ne nécessitent pas les actions de la bile ni de l'absorption micellaire des chylomicrons et sont plutôt diffusés dans la veine porte et préférentiellement convertis en corps cétoniques biodisponibles, favorisant une cétonémie élevée et la cétogenèse.

La supplémentation en TCM peut améliorer les niveaux de β -HB par rapport à un contrôle TCL et a une application possible pour réduire les symptômes de cétose nutritionnelle aiguë induit par un apport exogène (76).

4.1.2. Esters de cétone et activités physiques

Cétose nutritionnelle aiguë induit par un apport exogène

L'ingestion d'esters de cétone entraîne une cétose nutritionnelle aiguë d'une durée d'environ 3 heures, la concentration en β -HB augmente jusqu'à 3 mM au bout de 10 min après ingestion de 600 mg de KE/kg et atteint 6 mM au bout de 45 min.

Cependant, les concentrations de corps cétoniques après ingestion de KE sont influencées par la prise alimentaire concomitante. La co-ingestion de KE avec d'autres nutriments peut avoir un impact sur la vidange gastrique et/ou l'absorption

tissulaire des corps cétoniques ingérés. Et inversement, les KE peuvent avoir un impact sur l'absorption d'autres substrats comme les glucides, ce qui peut être un problème pour les athlètes d'endurance qui présentent souvent des difficultés pour ingérer des quantités suffisantes en glucides.

De plus, il est possible que l'ingestion de KE peut faire ressentir des désagréments comme une distension abdominale et des maux de tête (84).

Effet métabolique des changements de substrats pendant l'exercice

L'intensité de l'exercice modifie le métabolisme de la cétose nutritionnelles induite par un apport exogène.

La concentration de β -HB diminue en fonction de l'intensité de l'effort, plus l'intensité est élevée plus [β -HB] diminue, la diminution de la concentration de β -HB est corrélée à l'augmentation de la consommation d'oxygène. Il est estimé que l'oxydation de β -HB représente 16 à 18 % de la consommation totale d'oxygène pendant l'exercice.

Pendant un exercice de charge constante à intensité élevée, après l'ingestion d'esters de cétone :

- la concentration en β -HB est plus élevée et réduit la concentration de lactate et les graisses dans la circulation sanguine.

Après l'exercice avec apport de KE :

- la concentration de β -HB intramusculaire est plus élevée proportionnellement à la baisse de la concentration des intermédiaires glycolytiques, glycéraldéhyde-3-phosphate, 2 et 3-phosphoglycérate et pyruvate.
- la teneur en TAG intramusculaire est plus faible.

La cétose induite par l'apport de KE ralenti la glycolyse et préserve le glycogène intramusculaire, ce qui explique la concentration en lactate plus faible.

De plus, la cétose induite par KE réduit la concentration intramusculaire de BCAA, réduisant ainsi le besoin de désamination. Ce qui confirme que la cétose régule la glycolyse.

Le pH et le bicarbonate diminuent après l'augmentation de la concentration β -HB, pour compenser l'acidocétose, la ventilation augmente légèrement (85).

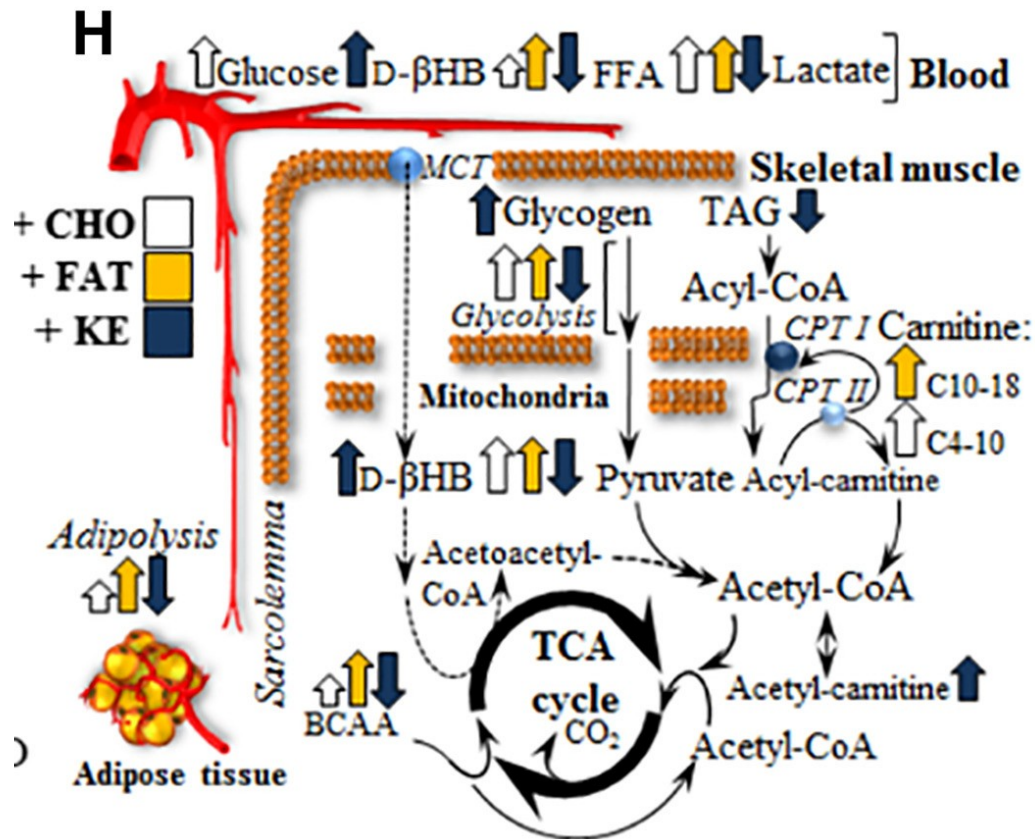


Figure 24 : Résumé des effets d'une supplémentation en esters de cétone durant un effort physique (Etude de P.J. COX) (52)

4.1.3. Esters de cétone et performances

Différentes études ont évalué l'efficacité de plusieurs KE sur les performances physiques.

L'intérêt que suscite la supplémentation en KE, c'est qu'elle peut induire une cétose nutritionnelle pouvant avoir des effets ergogéniques basés sur la fonction des corps cétoniques en tant que source oxydable de carburant alternative et efficace, et leur capacité à moduler le métabolisme des glucides, lipides et protéines (84).

Une possible source alternative de carburant

Dans des modèles animaux, l'administration combinée de glucose et de corps cétoniques a amélioré leur efficacité métabolique, soit une augmentation de 28 % de l'efficacité cardiaque. Cette augmentation de l'efficacité est due par la chaleur de combustion plus élevée par C composant le β -HB comparé aux substrats dérivés d'hydrates de carbone (61).

Ces résultats chez les animaux justifient un effet ergogénique des corps cétoniques, or chez l'Homme peu d'études se sont penchées sur les effets des corps cétoniques sur le métabolisme de l'exercice et les performances. Il n'est donc pas concevable

de conclure à une efficacité métabolique améliorée chez l'Homme, des études supplémentaires sont nécessaires (84).

Corps cétoniques et métabolisme des glucides

L'épargne des glucides, à l'aide d'apport en KE (vu dans la partie précédente), peut être bénéfique pour les performances d'endurance mais cette supplémentation peut réduire l'oxydation des glucides, réduisant ainsi la capacité à soutenir des efforts plus intenses.

Dans les sports d'endurance comme le triathlon ou le cyclisme, la majorité de l'énergie fournie provient du métabolisme oxydatif. La disponibilité du glucose est donc un facteur limitant les performances. Cependant, durant ces épreuves, un athlète peut fournir un effort de type sprint ou un travail supérieur à la vitesse ou puissance maximale aérobie, qui bien souvent détermine le résultat final de l'épreuve. Une réduction de la capacité glycolytique peut compromettre les besoins de l'athlète pendant la compétition.

Les corps cétoniques peuvent aussi augmenter la récupération post exercice en facilitant la reconstitution du glycogène musculaire. Des recherches complémentaires sont justifiées pour déterminer si les possibles avantages d'une épargne des glucides par les KE sont plus bénéfiques que les risques d'effets indésirables sur le maintien des performances à haute intensité (84,86).

Corps cétoniques et métabolisme des graisses

Une dépendance plus élevée aux TG intramusculaire, à l'aide d'apport en KE (vu dans la partie précédente), pendant un exercice prolongé peut être un avantage pour épargner les réserves en glycogène et améliorer la capacité de performance.

Au contraire, il a été démontré que les corps cétoniques réduisent la disponibilité des AGL, même pendant un exercice, en inhibant les catécholamines et en stimulant l'hyperinsulinémie, ce qui réduit la lipolyse.

Il reste à déterminer, à l'aide de nouvelles études, si une supplémentation en KE peut augmenter l'utilisation de TG intramusculaire comme carburant ou atténuer la lipolyse et la disponibilité des AGL pendant l'exercice (84).

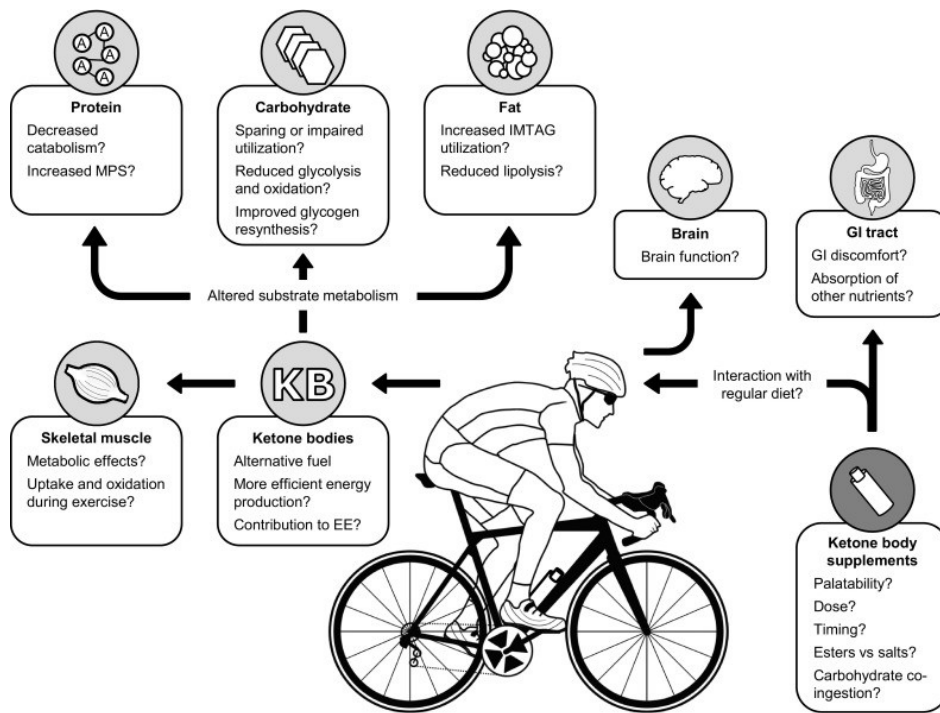


Figure 25 : Potentiels et perspectives d'études de la supplémentation de KE (84)

Résumé de l'étude de P.J. COX

Dans l'étude P.J. COX, Le (R)-3-hydroxybutyl (R)-3-hydroxybutyrate en association avec des glucides comme supplémentation a entraîné une augmentation des performances physiques chez des cyclistes entraînés. C'est une des seules études affirmant un gain de performance (57).

Après un jeûne nocturne, 8 athlètes entraînés en endurance ont pratiqué un effort à vélo d'une heure à 75 % de W_{max} , suivi d'un contre la montre de 30 min pour une distance maximale. Un groupe d'athlète a ingéré une boisson contenant des KE (573mg/kg) et CHO tandis que l'autre a ingéré une boisson contenant uniquement des CHO.

Les performances en contre la montre après 1h d'exercice de haute intensité ont été significativement améliorées pour le groupe ayant ingéré la boisson KE+CHO par rapport au groupe ayant ingéré la boisson CHO.

Le groupe KE+CHO a pédalé en moyenne 411m de plus que le groupe CHO sur 30min, ce qui équivaut à une amélioration d'environ 2 % des performances (52).

(Fig. 26)

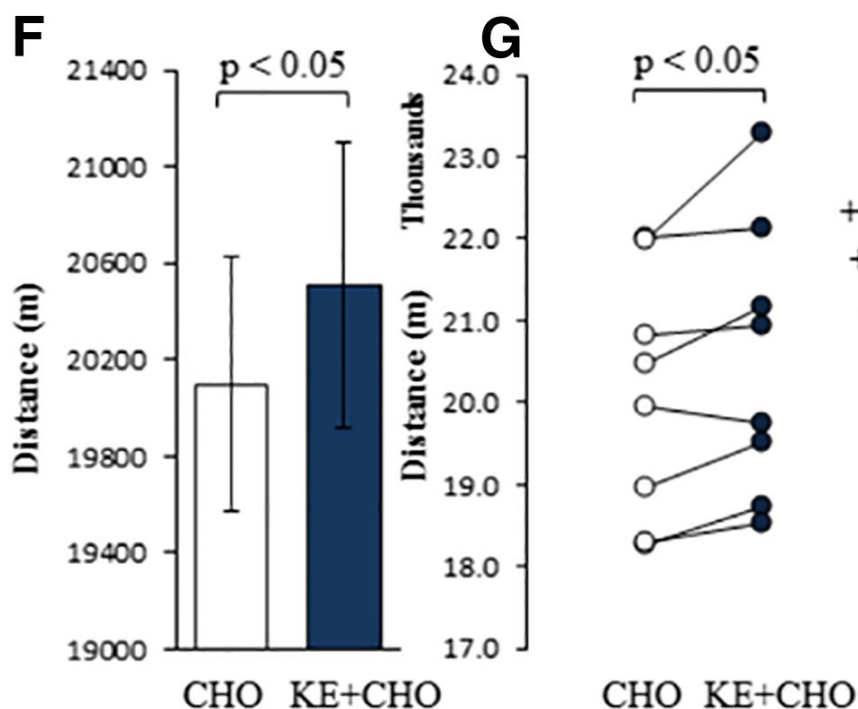


Figure 26 : Diagramme de la distance parcourue sur un contre la montre en fonction du type de supplémentation (52)

Ces résultats ont suscité beaucoup d'enthousiasme autour de l'utilisation de suppléments de cétone comme aide ergogénique, mais de telles améliorations de la performance physique n'ont pas été reproduites dans des études plus récentes (87).

4.1.4. Controverse et polémique lié aux cétones

Utilisation chez les cyclistes professionnels

Durant le Tour de France 2019, plusieurs équipes dont les trois meilleures au classement mondial utilisaient une boisson à base de cétones. Cette utilisation s'explique par plusieurs aspects (88).

Avantage au ravitaillement ?

Premièrement, il y a un aspect pratique à cette supplémentation en KE, une réduction de la dépendance au métabolisme des glucides permet de réduire les trajets de ravitaillement pendant la course auprès des véhicules d'assistance. Ces trajets entraînent des dépenses énergétiques superflus et sont souvent associés à un risque d'accident ou à un mauvais positionnement pendant la course, ce qui peut engendrer plus de stress. Il est vrai qu'en règle générale ce n'est pas le leader de l'équipe qui fournit ce type d'effort mais plutôt un équipier désigné au préalable. Cet

aspect ne confère pas un avantage primordial pour la réussite de l'athlète mais fait parties des détails qui peut faire basculer le résultat final pendant une course de haut niveau tel que le Tour de France (84).

Influence de l'étude d'Hespel et surinterprétation

C'est surtout une étude, plus précisément, la surinterprétation de ses résultats et les déclarations de son auteur qui ont persuadé plusieurs équipes à utiliser les cétones. L'étude de Peter Hespel, physiologiste à l'Université de Louvain en Belgique, et nutritionniste de l'équipe professionnelle Deceuninck-Quick Step, a comparé deux groupes de cyclistes amateurs en situation de surentraînement, l'un alimenté en cétones, l'autre non. Le groupe alimenté en cétones était 15 % plus performant que l'autre groupe. À l'aide de cette étude, Peter Hespel suggérait que les cétones pouvaient améliorer la récupération après une phase d'entraînement intense et protégeaient du risque de surentraînement (88).

Nouvelles études qui tempèrent les résultats précédents

Peter Hespel a de nouveau publié des études sur les cétones, elles se sont révélées moins concluantes.

La première étude concerne des cyclistes accomplis, de niveau national belge. Avant et après un effort de 3H à une intensité entre 60 et 90 % de leur seuil lactique, les cyclistes ont consommé une boisson contenant des corps cétoniques. Le groupe a ensuite produit un effort intense de type contre-la-montre de 15min suivi d'un sprint d'1min. Les résultats n'ont pas conclu à une amélioration des performances, ni à une économie sur la consommation de glucides suite à la prise de cétones. Il a plutôt été constaté une baisse du pH sanguin ce qui peut fatiguer l'organisme et une diminution de la sensation de faim après l'effort pouvant être un avantage pour la perte de poids.

La seconde étude a évalué l'association de la prise de cétones et de bicarbonate de sodium. L'étude a conclu que le bicarbonate débloquent l'action ergogénique des cétones durant l'exercice et l'apport des deux produits combinés améliorait la performance des athlètes de l'ordre de 5 % pendant un contre-la-montre en fin d'effort.

Ces deux études n'ont pas montré d'avantages significatifs de la prise de cétones et sont à prendre avec du recul. Il y a encore pas mal d'inconnues sur la prise de cétones, d'autres études sont à effectuer, notamment sur le haut niveau en période d'entraînement ou pendant une course à étape mais ces conditions sont assez difficiles à réaliser dans la pratique (88).

Position des cétones face à l'AMA (Agence Mondiale Antidopage)

Description de l'AMA

L'AMA est une fondation privée et indépendante créée en 1999 et basée en Suisse. Elle lutte en collaboration avec les gouvernements contre le dopage dans le sport. Ses principales activités comprennent la recherche scientifique, l'éducation et le développement des capacités antidopage.

Par exemple, l'agence peut initier une l'adoption d'une loi dans un pays pour prévenir le trafic de substances interdites et leur distribution aux sportifs et s'attaquer à la consommation de substances améliorant les performances au-delà du sport d'élite et au sein de la société en général.

L'agence entretient une liste des interdictions regroupant les substances et méthodes interdites en compétition et indique à quel moment elles le sont (89).

Avis et clarification du statut sur les cétones

L'AMA n'a toujours pas placé les cétones sur la liste des interdictions. Cependant des études scientifiques complémentaires, à la demande de l'UCI (Union Cycliste Internationale), sont en cours pour clarifier le statut de cette substance. Les résultats de ces études devraient être dévoilés en juin 2023.

Pour l'instant, les boissons riches en cétones sont assimilées à de simples compléments alimentaires par leurs utilisateurs. Son utilisation est déconseillée par l'UCI mais pas interdite, certains médecins d'équipes professionnelles refusent de dispenser les cétones aux coureurs en l'absence de connaissances sur les risques à long terme.

Cette polémique crée au sein des cyclistes professionnels une césure entre les consommateurs de cétones et les non consommateurs. Un cyclisme à 2 vitesses qui perd tout intérêt pour la pratique et l'intégrité de ce sport (88,90).

5. Conclusion

Le concept de diète cétogène pouvait amener une belle promesse pour les sportifs, libérer une énergie quasiment inépuisable contenue dans les réserves en lipides tout en conservant ses réserves en glucides. C'est dans les sports d'endurance que ce concept est le plus intéressant. La filière aérobie, qui est la source majeure d'énergie pendant un effort de type endurance, peut être alimentée par l'oxydation des graisses. Le changement de métabolisme énergétique est susceptible d'améliorer les performances de l'athlète.

En étudiant sur les différentes études évaluant les performances physiques de personnes consommant un régime cétogène, le bilan est très mitigé. Les conditions des différentes études sont très hétérogènes et les résultats sont même parfois contradictoires. Les études qui concluent à une amélioration des performances ne relèvent que des différences peu significatives. Il y aurait donc peut-être un léger avantage à consommer un régime cétogène pour améliorer les performances du sportif mais des études supplémentaires allant dans ce sens sont nécessaires.

Le régime cétogène reste par ailleurs compliqué à mettre en place. Les restrictions à respecter entraînent souvent dans la période d'adaptation des effets indésirables qui affectent la tolérance générale du régime. Des adaptations dans la pratique sportive sont même à prévoir pendant la céto-adaptation. Les effets de ce régime entraînent des risques plus ou moins importants pour la santé de l'athlète voire d'une personne lambda. Il peut présenter potentiellement des risques graves à long terme.

L'apport en cétones exogènes règle en partie le problème de la céto-adaptation en gardant les avantages du régime mais les différentes études au sujet de son efficacité pour améliorer les performances de l'athlète restent controversées, tout comme les études sur le régime cétogène. En plus de cette controverse, l'apport en cétones fait polémique dans le sport professionnel, plus précisément dans le cyclisme. Frôlant avec la limite du dopage, il n'est pas interdit mais pas accepté à l'unanimité.

Pour conclure, l'utilisation actuelle d'un régime cétogène et/ou d'apport en cétones est défavorable dans la pratique de l'activité physique.

D'autres études sur les effets à long terme doivent être envisagées pour déterminer la dangerosité ou non de la diète cétogène chez le sportif. Les effets de la supplémentation en cétones sur la santé sont encore à étudier. Enfin, pour évaluer les performances physiques chez un athlète consommant une diète cétogène ou un apport exogène en cétones, les conditions de mises en place du régime ou de l'apport ainsi que les procédures doivent être plus précises. Les études peuvent aussi évaluer le régime ou l'apport en association avec d'autres compléments alimentaires pouvant améliorer leurs adaptations.

6. Références

1. [En ligne]. Les lipides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; [cité le 18 janv 2022]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
2. Tvrzicka E, Kremmyda LS, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease--a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* juin 2011;155(2):117-30.
3. Young SG, Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev.* 1 mars 2013;27(5):459-84.
4. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* avr 2016;30(2):145-59.
5. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* mai 2005;115(5):1343-51.
6. Wang Y, Viscarra J, Kim SJ, Sul HS. Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* nov 2015;16(11):678-89.
7. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride Metabolism in the Liver. *Compr Physiol.* 12 déc 2017;8(1):1-8.
8. Wong RHF, Sul HS. Insulin signaling in fatty acid and fat synthesis: a transcriptional perspective. *Curr Opin Pharmacol.* déc 2010;10(6):684-91.
9. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* déc 1999;15(6):412-26.
10. Paoli A, Grimaldi K, Toniolo L, Canato M, Bianco A, Fratter A. Nutrition and acne: therapeutic potential of ketogenic diets. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012;25(3):111-7.
11. Koronowski KB, Greco CM, Huang H, Kim JK, Fribourgh JL, Crosby P, et al. Ketogenesis impact on liver metabolism revealed by proteomics of lysine β -hydroxybutyrylation. *Cell Rep.* 3 août 2021;36(5):109487.
12. Dhillon KK, Gupta S. Biochemistry, Ketogenesis [En ligne]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cité le 12 oct 2021]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/books/NBK493179/>
13. Zhang L, Keung W, Samokhvalov V, Wang W, Lopaschuk GD. Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta.* janv 2010;1801(1):1-22.

14. Vishwanath VA. Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders: A Brief Review. *Ann Neurosci* [En ligne]. mars 2016 [cité le 12 avr 2022];23(1):51-5. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4934411/>
15. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, Itoi T, Schönekeess BO. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 4 août 1994;1213(3):263-76.
16. Kumari A. Citric Acid Cycle. Dans: *Sweet Biochemistry* [En ligne]. Elsevier; 2018 [cité le 17 mai 2022]. p. 7-11. Disponible: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128144534000029>
17. Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M, Reiss K. Regulation of Ketone Body Metabolism and the Role of PPAR α . *Int J Mol Sci* [En ligne]. 13 déc 2016 [cité le 25 janv 2022];17(12):2093. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187893/>
18. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun*. 3 janv 2020;11(1):102.
19. Quant PA, Tubbs PK, Brand MD. Glucagon activates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase in vivo by decreasing the extent of succinylation of the enzyme. *Eur J Biochem*. 12 janv 1990;187(1):169-74.
20. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. nov 2008;49 Suppl 8:3-5.
21. Schlienger JL. Diététique en pratique médicale courante. Dans: *Diététique en pratique médicale courante*. 2e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2017. p. 402.
22. McSwiney FT, Doyle L, Plews DJ, Zinn C. Impact Of Ketogenic Diet On Athletes: Current Insights. *Open Access J Sports Med*. 2019;10:171-83.
23. Phinney SD, Horton ES, Sims EA, Hanson JS, Danforth E, LaGrange BM. Capacity for moderate exercise in obese subjects after adaptation to a hypocaloric, ketogenic diet. *J Clin Invest*. nov 1980;66(5):1152-61.
24. Phinney SD, Bistrrian BR, Evans WJ, Gervino E, Blackburn GL. The human metabolic response to chronic ketosis without caloric restriction: preservation of submaximal exercise capability with reduced carbohydrate oxidation. *Metabolism*. août 1983;32(8):769-76.
25. Durkalec-Michalski K, Nowaczyk PM, Siedzik K. Effect of a four-week ketogenic diet on exercise metabolism in CrossFit-trained athletes. *J Int Soc Sports Nutr*. 5 avr 2019;16(1):16.
26. Di Raimondo D, Buscemi S, Musiari G, Rizzo G, Pirera E, Corleo D, et al. Ketogenic Diet, Physical Activity, and Hypertension-A Narrative Review. *Nutrients*. 27 juill 2021;13(8):2567.
27. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr*. août 2007;86(2):276-84.
28. Cahill Jr GF. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr*. Annual Reviews; 2006;26:1-22.

29. McSwiney FT, Wardrop B, Hyde PN, Lafountain RA, Volek JS, Doyle L. Keto-adaptation enhances exercise performance and body composition responses to training in endurance athletes. *Metabolism*. avr 2018;81:25-34.
30. Mirtschin JG, Forbes SF, Cato LE, Heikura IA, Strobel N, Hall R, et al. Organization of Dietary Control for Nutrition-Training Intervention Involving Periodized Carbohydrate Availability and Ketogenic Low-Carbohydrate High-Fat Diet. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 1 sept 2018;28(5):480-9.
31. <https://www.passeportsante.net/> [En ligne]. Régime cétogène : définition et aliment de ce régime pour maigrir; 15 oct 2014 [cité le 5 nov 2022]. Disponible: <https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=regime-cetogene>
32. Sherrier M, Li H. The impact of keto-adaptation on exercise performance and the role of metabolic-regulating cytokines. *Am J Clin Nutr*. 1 sept 2019;110(3):562-73.
33. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obes Silver Spring Md*. févr 2018;26(2):254-68.
34. Fery F, Bourdoux P, Christophe J, Balasse EO. Hormonal and metabolic changes induced by an isocaloric isoproteinic ketogenic diet in healthy subjects. *Diabete Metab*. déc 1982;8(4):299-305.
35. Goedecke JH, Christie C, Wilson G, Dennis SC, Noakes TD, Hopkins WG, et al. Metabolic adaptations to a high-fat diet in endurance cyclists. *Metabolism*. déc 1999;48(12):1509-17.
36. Volek JS, Freidenreich DJ, Saenz C, Kunces LJ, Creighton BC, Bartley JM, et al. Metabolic characteristics of keto-adapted ultra-endurance runners. *Metabolism*. mars 2016;65(3):100-10.
37. Fox IH, Halperin ML, Goldstein MB, Marliss ER. Renal excretion of uric acid during prolonged fasting. *Metabolism*. mai 1976;25(5):551-9.
38. Langfort JL, Zarzeczny R, Nazar K, Kaciuba-Uscilko H. The effect of low-carbohydrate diet on the pattern of hormonal changes during incremental, graded exercise in young men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. juin 2001;11(2):248-57.
39. Langfort J, Zarzeczny R, Pilis W, Nazar K, Kaciuba-Uscitko H. The effect of a low-carbohydrate diet on performance, hormonal and metabolic responses to a 30-s bout of supramaximal exercise. *Eur J Appl Physiol*. 1997;76(2):128-33.
40. Chokkalingam K, Jewell K, Norton L, Littlewood J, van Loon LJC, Mansell P, et al. High-fat/low-carbohydrate diet reduces insulin-stimulated carbohydrate oxidation but stimulates nonoxidative glucose disposal in humans: An important role for skeletal muscle pyruvate dehydrogenase kinase 4. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2007;92(1):284-92.
41. Harber MP, Schenk S, Barkan AL, Horowitz JF. Alterations in carbohydrate metabolism in response to short-term dietary carbohydrate restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. août 2005;289(2):E306-312.

42. Mohorko N, Černelič-Bizjak M, Poklar-Vatovec T, Grom G, Kenig S, Petelin A, et al. Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults. *Nutr Res N Y N*. févr 2019;62:64-77.
43. Webster CC, Noakes TD, Chacko SK, Swart J, Kohn TA, Smith JAH. Gluconeogenesis during endurance exercise in cyclists habituated to a long-term low carbohydrate high-fat diet. *J Physiol*. 1 août 2016;594(15):4389-405.
44. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Gómez AL, Scheett TP, et al. Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism*. juill 2002;51(7):864-70.
45. Wilson JM, Lowery RP, Roberts MD, Sharp MH, Joy JM, Shields KA, et al. Effects of ketogenic dieting on body composition, strength, power, and hormonal profiles in resistance training men. *J Strength Cond Res*. LWW; 2020;34(12):3463-74.
46. Langfort J, Pilis W, Zarzeczny R, Nazar K, Kaciuba-Uściłko H. Effect of low-carbohydrate-ketogenic diet on metabolic and hormonal responses to graded exercise in men. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. juin 1996;47(2):361-71.
47. Nies VJM, Sancar G, Liu W, van Zutphen T, Struik D, Yu RT, et al. Fibroblast Growth Factor Signaling in Metabolic Regulation. *Front Endocrinol*. 2015;6:193.
48. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab*. juin 2007;5(6):415-25.
49. Berglund ED, Li CY, Bina HA, Lynes SE, Michael MD, Shanafelt AB, et al. Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity. *Endocrinology*. sept 2009;150(9):4084-93.
50. Fisher FM, Estall JL, Adams AC, Antonellis PJ, Bina HA, Flier JS, et al. Integrated regulation of hepatic metabolism by fibroblast growth factor 21 (FGF21) in vivo. *Endocrinology*. août 2011;152(8):2996-3004.
51. Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci*. avr 2007;28(4):152-6.
52. Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, Willerton K, Evans R, Smith A, et al. Nutritional Ketosis Alters Fuel Preference and Thereby Endurance Performance in Athletes. *Cell Metab*. 9 août 2016;24(2):256-68.
53. Plaisance EP, Lukasova M, Offermanns S, Zhang Y, Cao G, Judd RL. Niacin stimulates adiponectin secretion through the GPR109A receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. mars 2009;296(3):E549-558.
54. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. sept 2004;287(3):R502-516.
55. Gustin PB. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Med Auckl NZ*. 2001;31(10):725-41.

56. Kim WJ. Is 5'-AMP-Activated Protein Kinase Both Jekyll and Hyde in Bladder Cancer? *Int Neurourol J.* juin 2015;19(2):55-66.
57. Harvey KL, Holcomb LE, Kolwicz SC. Ketogenic Diets and Exercise Performance. *Nutrients.* 26 sept 2019;11(10):E2296.
58. Bailey CP, Hennessy E. A review of the ketogenic diet for endurance athletes: performance enhancer or placebo effect? *J Int Soc Sports Nutr.* 22 juin 2020;17(1):33.
59. Loftin M, Sothorn M, Warren B, Udall J. Comparison of VO₂ Peak during Treadmill and Cycle Ergometry in Severely Overweight Youth. *J Sports Sci Med.* déc 2004;3(4):554-60.
60. Lucertini F, Gervasi M, D'Amen G, Sisti D, Rocchi MBL, Stocchi V, et al. Effect of water-based recovery on blood lactate removal after high-intensity exercise. *PloS One.* 2017;12(9):e0184240.
61. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* mars 2004;70(3):309-19.
62. Volek JS, Noakes T, Phinney SD. Rethinking fat as a fuel for endurance exercise. *Eur J Sport Sci.* 2015;15(1):13-20.
63. Thomas C, Bishop DJ, Lambert K, Mercier J, Brooks GA. Effects of acute and chronic exercise on sarcolemmal MCT1 and MCT4 contents in human skeletal muscles: current status. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 1 janv 2012;302(1):R1-14.
64. Evans M, Cogan KE, Egan B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *J Physiol [En ligne].* 1 mai 2017 [cité le 21 nov 2021];595(9):2857-71. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407977/>
65. Starling RD, Trappe TA, Parcell AC, Kerr CG, Fink WJ, Costill DL. Effects of diet on muscle triglyceride and endurance performance. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. avr 1997;82(4):1185-9.
66. Pitsiladis YP, Maughan RJ. The effects of exercise and diet manipulation on the capacity to perform prolonged exercise in the heat and in the cold in trained humans. *J Physiol.* 15 juin 1999;517 (Pt 3):919-30.
67. Burke LM, Ross ML, Garvican-Lewis LA, Welvaert M, Heikura IA, Forbes SG, et al. Low carbohydrate, high fat diet impairs exercise economy and negates the performance benefit from intensified training in elite race walkers. *J Physiol.* 1 mai 2017;595(9):2785-807.
68. Kephart WC, Pledge CD, Roberson PA, Mumford PW, Romero MA, Mobley CB, et al. The Three-Month Effects of a Ketogenic Diet on Body Composition, Blood Parameters, and Performance Metrics in CrossFit Trainees: A Pilot Study. *Sports Basel Switz.* 9 janv 2018;6(1):E1.

69. Cipryan L, Plews DJ, Ferretti A, Maffetone PB, Laursen PB. Effects of a 4-Week Very Low-Carbohydrate Diet on High-Intensity Interval Training Responses. *J Sports Sci Med.* juin 2018;17(2):259-68.
70. Zinn C, Wood M, Williden M, Chatterton S, Maunder E. Ketogenic diet benefits body composition and well-being but not performance in a pilot case study of New Zealand endurance athletes. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14:22.
71. Zajac A, Poprzecki S, Maszczyk A, Czuba M, Michalczyk M, Zydek G. The effects of a ketogenic diet on exercise metabolism and physical performance in off-road cyclists. *Nutrients.* 27 juin 2014;6(7):2493-508.
72. Spriet LL, Watt MJ. Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. *Acta Physiol Scand.* août 2003;178(4):443-52.
73. Wroble KA, Trott MN, Schweitzer GG, Rahman RS, Kelly PV, Weiss EP. Low-carbohydrate, ketogenic diet impairs anaerobic exercise performance in exercise-trained women and men: a randomized-sequence crossover trial. *J Sports Med Phys Fitness.* avr 2019;59(4):600-7.
74. Gregory RM, Hamdan H, Torisky DM, Akers JD. A low-carbohydrate ketogenic diet combined with 6-weeks of crossfit training improves body composition and performance. *Int J Sports Exerc Med.* 2017;3(2):1-10.
75. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* sept 2004;45(9):1116-23.
76. D C Harvey CJ, Schofield GM, Williden M, McQuillan JA. The Effect of Medium Chain Triglycerides on Time to Nutritional Ketosis and Symptoms of Keto-Induction in Healthy Adults: A Randomised Controlled Clinical Trial. *J Nutr Metab.* 2018;2018:2630565.
77. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Acidose métabolique - Troubles endocriniens et métaboliques; [cité le 8 nov 2022]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/r%C3%A9gulation-et-troubles-acido-basiques/acidose-m%C3%A9tabolique>
78. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Calculs urinaires - Troubles génito-urinaires; [cité le 8 nov 2022]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/calculs-urinaires/calculs-urinaires?query=calcul%20r%C3%A9nal>
79. Hartman AL, Vining EPG. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia.* janv 2007;48(1):31-42.
80. Sinha SR, Kossoff EH. The ketogenic diet. *The Neurologist.* mai 2005;11(3):161-70.
81. Calton JB. Prevalence of micronutrient deficiency in popular diet plans. *J Int Soc Sports Nutr.* 10 juin 2010;7:24.
82. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Dyslipidémie - Troubles endocriniens et métaboliques; [cité le 8 nov 2022]. Disponible:

<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/dyslipid%C3%A9mies/dyslipid%C3%A9mie?query=hyperlipid%C3%A9mie>

83. Lauritzen KH, Hasan-Olive MM, Regnell CE, Kleppa L, Scheibye-Knudsen M, Gjedde A, et al. A ketogenic diet accelerates neurodegeneration in mice with induced mitochondrial DNA toxicity in the forebrain. *Neurobiol Aging*. déc 2016;48:34-47.
84. Pinckaers PJM, Churchward-Venne TA, Bailey D, van Loon LJC. Ketone Bodies and Exercise Performance: The Next Magic Bullet or Merely Hype? *Sports Med Auckl NZ*. mars 2017;47(3):383-91.
85. Dearlove DJ, Faull OK, Rolls E, Clarke K, Cox PJ. Nutritional Ketoacidosis During Incremental Exercise in Healthy Athletes. *Front Physiol*. 2019;10:290.
86. Castell LM, Stear SJ, Burke LM. *Nutritional supplements in sport, exercise and health: An AZ guide*. Routledge; 2015.
87. Margolis LM, O'Fallon KS. Utility of Ketone Supplementation to Enhance Physical Performance: A Systematic Review. *Adv Nutr Bethesda Md*. 1 mars 2020;11(2):412-9.
88. [En ligne]. Cyclisme : deux nouvelles études tempèrent l'utilité des cétones, le « carburant » des coureurs; [cité le 13 nov 2022]. Disponible: https://www.lemonde.fr/sport/article/2020/08/29/cyclisme-deux-nouvelles-etudes-temperent-l-utilite-des-cetones-le-carburant-des-coureurs_6050296_3242.html
89. Agence mondiale antidopage [En ligne]. Qui nous sommes; [cité le 13 nov 2022]. Disponible: <https://www.wada-ama.org/fr/qui-nous-sommes>
90. Ouest-France.fr [En ligne]. BREMOND G. INFO OUEST-FRANCE. L'étude sur les Cétones sera remise à l'UCI en juin 2023; 11 mai 2022 [cité le 13 nov 2022]. Disponible: <https://www.ouest-france.fr/sport/cyclisme/info-ouest-france-l-etude-sur-les-cetones-sera-remise-a-l-uci-en-juin-2023-fa74996a-d0ff-11ec-8683-fd3702e27bb5>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : PARENT
Prénom : Alexis

Diète cétogène et corps cétoniques, rapport bénéfices/risques défavorable pour le sportif

Résumé :

Les sportifs sont à l'affût de nouvelles techniques d'entraînement, d'équipements plus performants ou de nouvelles approches nutritionnelles afin d'améliorer leurs performances. L'intérêt grandissant pour la diète cétogène et l'apport exogène en corps cétoniques au cours de ces dernières années s'explique par cette recherche de performance.

La diète cétogène repose sur une réduction massive de l'apport en glucides et à l'inverse un apport important en lipides entraînant l'organisme dans un état de cétose. L'organisme puise alors davantage dans les réserves lipidiques pour produire une source alternative d'énergie, les corps cétoniques. L'apport exogène en corps cétoniques permet d'induire l'organisme dans un état de cétose temporaire sans pratiquer la diète.

L'utilisation de cette source abondante d'énergie pourrait conférer un avantage pour le sportif dans la gestion de son effort. Cependant, plusieurs études ont évalué l'efficacité de la diète et de l'apport en corps cétoniques chez des athlètes, les résultats sont peu concluants. La diète et l'apport en corps cétoniques n'améliorent pas significativement les performances sportives.

De plus, ce régime est assez compliqué à mettre en place, principalement dû à ses effets indésirables durant la période d'adaptation du régime. Les effets sur le long terme ne sont pas encore clairement connus mais pourraient impacter de façon négative la santé du sportif.

Même si d'autres études sont nécessaires pour évaluer les performances et les effets au long terme de la diète cétogène et de l'apport en corps cétoniques chez le sportif, leurs utilisations actuelles ne sont pas recommandées pour la pratique d'une activité physique.

Mots-clés : Nutrition du sportif / Diète cétogène/ Corps cétoniques

Abstract :

Athletes are on the lookout for new training techniques, more efficient equipment or new nutritional approaches to improve their performance. The growing interest in the ketogenic diet and the exogenous intake of ketone bodies in recent years is explained by this search for performance...

The ketogenic diet is based on a massive reduction of the intake of carbohydrates and, conversely, a significant intake of lipids, bringing the body into a state of ketosis. The body draws more on lipid reserves to produce an alternative source of energy, like ketone bodies. The exogenous supply of ketone bodies allows to induce temporary the body into a state of ketosis without practicing diet.

The use of this abundant source of energy could confer an advantage for the athlete in the management of his effort. However, several studies evaluated the effectiveness of diet and ketone body intake in athletes, the results are inconclusive. Diet and ketone body intake do not significantly improve athletic performance.

Moreover, this diet is quite complicated to establish because of its side effects during the adaptation of the diet. The long-term effects are not clearly known yet but could impact in a negative way the health of athletes.

Even if we need further studies to assess the performance and long-term effects of the ketogenic diet and the intake of ketones bodies in athletes, their current uses are not recommended for physical activity.

Keywords : Sports nutrition / Ketogenic diet / Ketone bodies

Membres du jury :

Président : HENNEBELLE Thierry, Professeur en Pharmacognosie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : RIVIERE Céline, Maître de conférences en pharmacognosie, Université de Lille

Assesseur : HARDEMAN Adélaïde, Docteur en pharmacie, CH Dunkerque
