

Place de la cétose dans la prise en charge des dysfonctionnements neurométaboliques : illustration avec la maladie épileptique et la maladie d'Alzheimer

Arnaud Hanquier

▶ **To cite this version:**

Arnaud Hanquier. Place de la cétose dans la prise en charge des dysfonctionnements neurométaboliques : illustration avec la maladie épileptique et la maladie d'Alzheimer. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01643545

HAL Id: dumas-01643545

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01643545

Submitted on 21 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Normandie Université

THÈSE

Pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

Préparée au sein de « UFR Santé de ROUEN »

Place de la cétose dans la prise en charge des dysfonctionnements neurométaboliques.
Illustration avec la maladie épileptique et la maladie d'Alzheimer

Présentée et soutenue par
Arnaud HANQUIER
Né le 22 mars 1991 à Saint-Aubin-les-Elbeuf

Thèse soutenue publiquement le 2 juin 2017 devant le jury composé de		
Mr DECHELOTTE Pierre	Professeur, UFR Santé de ROUEN	Directeur de thèse / Examinateur
Mme LEROUX-NICOLLET Isabelle	Professeur, UFR Santé de ROUEN	Codirecteur de thèse / Président du Jury
Mme BEKRI Soumeya	Professeur, UFR Santé de ROUEN	Examinateur
Mr LEBAS Axel	Docteur en Médecine, CHU ROUEN	Examinateur
Mr PUYHAUBERT Eric	Docteur en Pharmacie, Pharmacie de Romilly sur Andelle	Examinateur
Mr VAUGEOIS Jean-Marie	Professeur, UFR Santé de ROUEN	Examinateur

Thèse dirigée par les Professeurs Pierre DECHELOTTE [1] et Isabelle LEROUX-NICOLLET [2]

[1] Département de Médecine : Inserm U1073 équipe : « Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau »

[2] Département de Pharmacie : Inserm U1245 équipe : « Génétique et physiopathologie des troubles du neurodéveloppement »

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE

Faculté de Médecine, Pharmacie

Normandie Université

THÈSE

Pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

Préparée au sein de « UFR Santé de ROUEN »

Place de la cétose dans la prise en charge des dysfonctionnements neurométaboliques.
Illustration avec la maladie épileptique et la maladie d'Alzheimer

Présentée et soutenue par
Arnaud HANQUIER
Né le 22 mars 1991 à Saint-Aubin-les-Elbeuf

Thèse soutenue publiquement le 2 juin 2017 devant le jury composé de		
Mr DECHELOTTE Pierre	Professeur, UFR Santé de ROUEN	Directeur de thèse / Examinateur
Mme LEROUX-NICOLLET Isabelle	Professeur, UFR Santé de ROUEN	Codirecteur de thèse / Président du Jury
Mme BEKRI Soumeya	Professeur, UFR Santé de ROUEN	Examinateur
Mr LEBAS Axel	Docteur en Médecine, CHU ROUEN	Examinateur
Mr PUYHAUBERT Eric	Docteur en Pharmacie, Pharmacie de Romilly sur Andelle	Examinateur
Mr VAUGEOIS Jean-Marie	Professeur, UFR Santé de ROUEN	Examinateur

Thèse dirigée par les Professeurs Pierre DECHELOTTE [1] et Isabelle LEROUX-NICOLLET [2]

[1] Département de Médecine : Inserm U1073 équipe : « Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau »

[2] Département de Pharmacie : Inserm U1245 équipe : « Génétique et physiopathologie des troubles du neurodéveloppement »

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE

Faculté de Médecine, Pharmacie

Remerciements

« L'Université de ROUEN et l'UFR de Médecine et de Pharmacie n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèses. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** *(détachement)*	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN (MCU-PH)**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER**	Statistiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie

Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Biologie Cellulaire
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Benedetta **CORNELIO**	Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et
économie de la santé Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

SJ – Saint Julien Rouen

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Table des matières

1. Découverte et maitrise de la cétose 19
1.1. L'utilité de la cétose et de la cétogenèse 19
1.1.1. La cétose, un processus métabolique normal et indispensable. 19
1.1.1.1. Définition 19
1.1.1.2. La cétogenèse et le développement cérébral 19
1.1.1.3. La cétogenèse et le jeûne 21
1.1.2. Préalable à la cétogenèse 21
1.1.2.1. Régulation hormonale de la cétogenèse 21
1.1.2.2. La Béta-oxydation et la cétogenèse 22
1.1.3. Déclenchement et déroulement de la cétogenèse 23
1.1.4. La régulation de la cétogenèse 24
1.1.5. Les risques de la cétogenèse 26
1.1.5.1. La privation énergétique des organes gluco-dépendants. 26
1.1.5.2. Jeûne et fonte protéique 26
1.1.5.3. L'accident d'acidocétose 27
1.2. Les corps cétoniques comme carburant alternatif 27
1.2.1. La capture des acides monocarboxyliques 27
1.2.2. Entrée des cétones dans le métabolisme énergétique 30
1.3. Du jeûne alimentaire à la découverte de la cétose 33
1.3.1. Introduction au jeûne 33
1.3.2. La naissance du régime cétogène 34
1.4. Les régimes cétogènes 36
1.4.1. Introduction aux régimes cétogènes 36
1.4.2. Le régime cétogène classique 37
1.4.2.1. Définition, composition, limitations 37
1.4.2.2. Controverse et effets indésirables du régime à TCL 39
1.4.3. Le régime riche en triglycérides à chaînes moyennes (TCM) 42
1.4.4. Le régime modifié d'Atkins 43
1.4.5. Le régime à faible indice glycémique (FIG) 43
1.4.6. Le jeûne intermittent. 44
1.4.7. Les contre-indications aux régimes cétogènes 45
1.5. Les esters de cétones 46
2. Les effets neurométaboliques antiépileptiques des régimes cétogènes, comparaison et analogie avec les anticonvulsivants. 49
2.1. Les régimes cétogènes et les maladies métaboliques 49
2.1.1. La maladie de Vivo 49

2.1.2. La prise en charge des maladies mitochondriales 50
2.1.2.1. Les maladies mitochondriales 50
2.1.2.2. Le déficit en complexe pyruvate déshydrogénase 50
2.1.2.3. La composante épileptique des maladies mitochondriales 51
2.2. La maladie épileptique 51
2.2.1. Donnés épidémiologiques 51
2.2.2. Les syndromes et les crises épileptiques 52
2.2.2.1. Les crises épileptiques, ou crises convulsives 52
2.2.2.2. L'Épilepsie maladie ou les syndromes épileptiques 53
2.2.3. Etiologie 53
2.2.3.1. Etiologie des Crises épileptiques 53
2.2.3.2. Etiologie des syndromes épileptiques 54
2.2.4. Physiopathologie 55
2.2.5. Diagnostic 55
2.2.6. Complications des épilepsies 56
2.2.7. Place des médicaments anticonvulsivants dans la prise en charge de l'Epilepsie 56
2.2.7.1. Les grandes classes d'Anticonvulsivants 57
2.2.7.2. Les 4 types de pharmacodynamie des anticonvulsivants 58
2.2.7.3. Les effets résultants 59
2.2.8. Les épilepsies pharmacorésistantes 61
2.2.8.1. L'épilepsie pharmacorésistante 61
2.2.8.2. Définition de l'épilepsie pharmacorésistante 61
2.2.8.3. Le régime cétogène comme réponse aux épilepsies pharmacorésistantes 62
2.3. La neuroénergétique et l'action antiépileptique des régimes cétogènes et de la cétose 63
2.3.1. Le système adénosinergique et la cétose 63
2.3.2. Les modifications préalables de la capture des corps cétoniques 65
2.3.3. Diversification de la glycolyse 66
2.3.4. Modification des processus anaplérotiques. 67
2.3.5. Action de la cétose sur les transporteurs des aminoacides excitateurs 68
2.3.5.1. Augmentation de la recapture du Glutamate 68
2.3.5.2. Lien avec la navette neurone-astrocyte du lactate 69
2.3.6. Modification du métabolisme des acides aminés 70
2.3.6.1. Modulation des niveaux de neurotransmetteurs par les cétones 70
2.3.6.2. Modification des taux de GAD par un régime céto-adaptant 73
2.3.6.3. La piste (iso)leucine et la modulation de la neurotransmission 74
2.3.6.4. La piste Agmatine 74
2.3.7. Les régimes cétogènes et la modification des capacités mitochondriales. 75

2.3.7.1. La contribution mitochondriale à la réduction de l'excitotoxicité 75
2.3.7.2. La biogenèse mitochondriale 76
2.3.7.3. Augmentation de la réserve énergétique 77
2.3.8. La résistance au stress oxydant 78
2.3.8.1. Augmentation des défenses anti-radicalaires 79
2.3.8.2. Diminution de la production des ERO 80
2.3.9. Les actions pharmacologiques des corps cétoniques 82
2.3.10. Le rôle des acides gras dans l'action antiépileptique 84
2.4. Action des régimes cétogènes et de la cétose sur les voies de signalisation cellulaires 85
2.4.1. Action sur les PPAR [peroxisome proliferator activated receptor] 85
2.4.1.1. Les régimes cétogènes et les PPARα 85
2.4.1.2. Les régimes cétogènes et les PPARγ 85
2.4.2. Les régimes cétogènes et le BDNF 87
2.4.2.1. Le BDNF et le cerveau 87
2.4.2.2. La cétose et le BDNF 87
3. Les axes de recherche autour des régimes cétogènes. 89
3.1. La maladie d'Aloïs Alzheimer 89
3.1.1. Quelques grands traits de la maladie 89
3.1.2. La bioénergétique de la maladie 89
3.1.3. Le métabolisme du glucose et la maladie d'Alzheimer : état des lieux 90
3.1.3.1. (I) L'insulino-résistance / déficience 92
3.1.3.2. (II) La diminution des transporteurs du glucose 94
3.1.3.3. (III) La dysfonction mitochondriale 95
3.1.3.4. La régulation de la phosphorylation protéique 98
3.1.4. La Glycogène Synthase Kinase-3β, Aβ et Tau 99
3.1.5. Le BDNF et Alzheimer 101
3.1.6. L'excitotoxicité glutamatergique et Alzheimer 102
3.1.7. La cétose au service de la lutte contre la maladie d'Alzheimer ? 102
3.1.7.1. Pallier le déficit de capture du glucose 103
3.1.7.2. Les essais cliniques menés chez l'homme 105
3.1.7.3. Hypothèses mécanistiques 108
3.1.7.4. Place de la cétose dans la lutte contre la MA ? 115
3.2. La réponse cétogène à différentes pathologies 116
3.2.1. La maladie de Parkinson et la cétose 117
3.2.2. Prévention des lésions cérébrales ischémiques / traumatiques par les cétones 118
3.2.2.1. Les corps cétoniques et les AVC. 118
3.2.2.2. Les corps cétoniques et les traumatismes crâniens. 120

4. Conclusion 121

Table des figures

Figure 1 : La cétogenèse 23
Figure 2 : Régulation de la cétogenèse 25
Figure 3 : Les voies métaboliques du glucose 25
Figure 4 : Représentation schématique de la localisation des transporteurs GLUT et MCT dans le cerveau des mammifères 28
Figure 5 : Corrélation entre les taux métaboliques cérébraux d'acétoacétate (CMRa) et les niveaux plasmatiques d'acétoacétate 29
Figure 6 : Corrélation inverse entre les variations régionales des taux métaboliques cérébraux d'acétoacétate (ΔCMRa) et les variations régionales des taux métaboliques cérébraux du glucose (ΔCMRglc) lors de la mise en place d'un régime cétogène. 30
Figure 7 : L'entrée des cétones dans le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative 32
Figure 8 : Effet des esters de cétones sur le métabolisme oxydatif 47
Figure 9 : Les crises généralisées (A) et les crises focales (partielles) (B). 53
Figure 10 : Modulation des neurotransmissions GABAergique et Glutamatergique par les médicaments anticonvulsivants. 60
Figure 11 : Distribution de la réduction des crises à 3,6,9 et 12 mois après initiation du KD dans la prise en charge de divers syndromes épileptiques de cause connue ou inconnue. 62
Figure 12 : Action de l'adénosine sur les synapses GABAergiques et Glutamatergiques. 65
Figure 13 : La navette neurone-astrocyte du lactate 68
Figure 14 : Diminution de la conversion du glutamate en aspartate par l'AAT. 72
Figure 15 : Modification du métabolisme des neurotransmetteurs par une cétose 73
Figure 16 : La pseudo-pérennité des effets anticonvulsivants du régime cétogène 76
Figure 17 : La biogenèse mitochondriale et les régimes cétogènes. 78
Figure 18 : Les effets des espèces réactives de l'oxygène sur les capacités mitochondriales. 81
Figure 19 : Les actions neurométaboliques de la cétose et des régimes cétogènes 83
Figure 20 : Les niveaux mémoire impliquent le fonctionnement de différentes structures cérébrales 91
Figure 21 : Le risque de développer la maladie d'Alzheimer en cas de diabète de type 2. 93
Figure 22 : Les oligomères Aβ, le vieillissement et les mitochondries 97
Figure 23 : Le flux de la voie de l'hexaminose, l'O-GlcNAc et les voies métaboliques 99
Figure 24 : Les effets possibles d'une perte des voies de signalisation de l'insuline et des IGFs 101
Figure 25 : La levée du déficit énergétique par les cétones lors de l'inhibition du complexe pyruvate déshydrogénase par la GSK-3β 109
Figure 26 : Liens hypothétiques directs entre les corps cétoniques et la physiopathologie de la MA 113

Liste des tableaux

Tableau 1 : Contributions énergétiques de chacune des fractions en fonction du rationnement cétogène appliqué..... 38
Tableau 2 : Effets indésirables précoces et tardifs du régime cétogène classique 40
Tableau 3 : Les contre-indications aux régimes cétogènes..... 45
Tableau 4: Spectre d'action des médicaments antiépileptiques..... 58
Tableau 5 : Sites d'action des principaux médicaments anticonvulsivants 59
Tableau 6 : différences entre les scores ADAS-cog de différents groupes de sujets non porteurs du gène APOE ε4, complémentés par AC-1202 durant 90 jours, en comparaison du groupe placebo 107
Tableau 7: Les facteurs de risque et les facteurs protecteurs quant à la maladie d'Alzheimer. ... 115

Lexique

ACA : acétoacétate

AGPI : Acide(s) Gras Poly-insaturé(s)

βHB : D-béta-hydroxybutyrate

CC : corp(s) cétonique(s) ou cétones

2-DG : 2-désoxyglucose (CAS 154-17-6)

EC : esters de cétones

ERO : espèce(s) réactive(s) de l'oxygène

18-FDG : 18 fluoro-désoxyglucose

GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique

Glc : Glucose

Gln : Glutamine

Glu : Glutamate

HMG-CoA : β-Hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA

KD : ketogenic diet = régime cétogène

MA : Maladie d'Alzheimer

MCT : transporteur(s) des acides monocarboxyliques

Me-Di : Régime méditerranéen

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

OAA : oxaloacétate

OXPHOS : la phosphorylation oxydative

PPP : la voie des pentoses phosphates

PPSE : potentiel post-synaptique excitateur

PPSI : potentiel post-synaptique inhibiteur

SNC : système nerveux central

TCL : triglycéride(s) à chaînes longues

TCM : triglycéride(s) à chaînes moyennes

TG : triglycéride(s)

ΔΨm : gradient de protons mitochondrial ou potentiel de membrane mitochondrial

ω-3 : acide gras de type oméga 3

ω-6 : acide gras de type oméga 6

DHA : acide docosahexaénoïque (ω-3)

Avant propos

Au milieu du 19ème siècle, les corps cétoniques ont été considérés comme des métabolites néfastes lors de leur découverte dans l'urine de patients diabétiques en état d'acidocétose. Il aura fallu aux hommes des Sciences de nombreuses années pour réaliser que ces corps cétoniques sont des métabolites normaux, synthétisés par notre foie, et qui une fois exportés dans la circulation systémique servent de vecteur énergétique pour la plupart des tissus extra-hépatiques.

Au début du 20ème siècle, l'utilisation thérapeutique du jeûne dans la prise en charge de l'épilepsie a conduit à la découverte de l'état métabolique de cétose. Le succès thérapeutique de cette démarche a amené les scientifiques à créer un régime mimant les effets métaboliques du jeûne : c'est l'âge d'or de la cétose et des régimes cétogènes.

Si, au milieu du 20ème siècle, ces régimes tombent en désuétude avec l'apparition des traitements anticonvulsivants, ils sont aujourd'hui au cœur de l'actualité sur les avancées métaboliques et neurométaboliques. En effet, les études expliquent ou hypothétisent aujourd'hui une grande partie des effets de ces régimes sur notre organisme. Et c'est sans aucun doute la capacité d'exploitation énergétique quasi exclusive des corps cétoniques que notre cerveau réalise en cas de déficit en glucose, qui place ce dernier au cœur de la recherche sur la cétose.

Dans la prise en charge de l'Épilepsie, les cétones ont le potentiel de corriger les déficiences neurologiques se manifestant par des comportements neurologiques anormaux et notamment des crises épileptiques. Aussi, c'est la capacité constante de notre organisme à utiliser la cétogenèse et la cétolyse, et donc à servir l'alimentation énergétique du cerveau, qui place la cétose comme un espoir de prise en charge de pathologies neurodégénératives. Dans la maladie d'Alzheimer, les aires critiques de cognition souffrent d'une diminution de leur capacité de capture et d'exploitation du glucose plusieurs années avant même l'apparition des premiers signes de la maladie. Inversement, l'exploitation cérébrale des cétones chez les personnes âgées ne semble souffrir d'aucune lacune.

Nous commencerons par redéfinir l'état métabolique de cétose afin de le replacer comme processus organique nécessaire et naturel. Nous étudierons ensuite comment les corps cétoniques influencent notre neurométabolisme et permettent la prise en charge de l'Épilepsie pharmacorésistante. Nous nous intéresserons, dans une troisième partie, en quoi, comment et pourquoi la cétose pourrait être une part de réponse à différentes pathologies neurodégénératives chroniques ou aïgues et principalement la maladie d'Alzheimer.

1. Découverte et maitrise de la cétose

1.1. L'utilité de la cétose et de la cétogenèse

1.1.1. La cétose, un processus métabolique normal et indispensable.

1.1.1.1. Définition

La cétogenèse désigne l'ensemble des voies de synthèse aboutissant à la formation des corps cétoniques au sein des mitochondries des hépatocytes. C'est une voie métabolique naturelle, mise en œuvre afin d'assurer l'approvisionnement énergétique de certains organes en cas de déficit prolongé en glucose (Cahill, 2006 ; Rui, 2014). La production intense et l'accumulation de ces corps cétoniques dans l'organisme, à des valeurs comprises entre [0,4–8] mM, définit l'état métabolique non pathologique de cétose.

C'est par la cétose que le système nerveux central subsiste en cas de carence en glucose. Le cerveau ne pouvant énergétiquement exploiter les acides gras issus de la lipolyse, et stockant très mal le glycogène, se réclame subséquemment d'une autre source d'énergie en cas de déficit en sucre.

Cette voie métabolique (exclusivement hépatique), utilise l'excès d'Acétyl-CoA issu de la β-oxydation pour former les corps cétoniques (CC), souvent désignés par le terme de « cétones » (influencé par « ketones »). Ces « cétones » sont au nombre de trois : l'***Acétoacétate*** (AA), le ***D-β-Hydroxybutyrate*** (βHB), qui sont des acides organiques et l'***Acétone***, seule cétone proprement dite (Voir **Figure 1*** : La cétogenèse***). Relargués dans le sang, les deux premiers serviront de vecteurs énergétiques et/où d'intermédiaires métaboliques dans différentes voies de synthèse.

1.1.1.2. La cétogenèse et le développement cérébral

Il est intéressant de noter que des derniers jours de la vie fœtale aux premiers jours de vie, une augmentation des apports en acides gras accompagne notre développement. Cette augmentation s'explique par une diversification des apports ombilicaux. Il résulte de cela qu'un enfant né à terme dispose d'une réserve de 500 à 600 grammes de gras. Cette réserve contient d'importantes quantités d'acide docosahexaénoïque (DHA), un acide gras 22 :6-ω3, indispensable à notre cerveau. Il est à noter que cette réserve n'est pas disponible à la naissance

chez les autres primates (Cunnane and Crawford, 2014). C'est ensuite la richesse en gras du lait maternel qui fournira près de la moitié des apports caloriques journaliers (Cahill, 2006). On retrouve parmi ces acides gras, l'acide arachidonique (ω-6), l'acide docosahexaénoïque (ω-3) et une portion importante de triglycérides à chaînes moyennes (TCM)

L'apport massif d'acides gras entraîne une cétogenèse et une cétose intense. Cette phase, combinée à la haute activité des enzymes du métabolisme cétonique dans un cerveau immature, **sert trois fonctions principales :**

La première est énergétique. George Cahill dans une revue de 2006 postule : « *[…] nous sommes les seuls primates nés obèses, probablement pour fournir une banque calorique à nos grands cerveaux* » A la naissance, le niveau de glucose sanguin est très bas et la concentration du corps cétonique βHB avoisine les 2 à 3 mM. Le cerveau du nouveau né consomme à ce moment là de 60 à 70% du métabolisme total dont au moins la moitié via le βHB (Cahill, 2006). Notre masse grasse, combinée à la richesse du colostrum en acide gras et en protéines, ainsi que sa pauvreté en lactose, permet le maintien de cette phase de cétose. Le colostrum, premier aliment du nouveau né fait que nous rentrons en société sous un régime particulier, ***le régime d'Atkins*** (Cahill, 2006).

La deuxième de ces fonctions est structurelle. Lors des 15 premiers jours de vie des rats allaités, les cétones, participent au développement du système nerveux en intervenant majoritairement dans la synthèse des acides aminés, tel que la glutamine, l'aspartate, le glutamate et son dérivé, le GABA (DeVivo et al., 1975). Le squelette de carbone des cétones est aussi utilisé par le fœtus pour la synthèse des lipides (palmitate, stéarate et oléate) et des stérols, comme le cholestérol (Seccombe et al., 1977). Ce dernier, composant essentiel des membranes cellulaires, confère à ces dernières leurs caractéristiques physicochimiques de fluidité et de perméabilité passive. De ce fait, il est un acteur clé de la synaptogenèse (Polin et al., 2016). La majorité du cholestérol cérébral est fabriqué dans le cerveau à partir des carbones fournis principalement par des cétones (Cunnane and Crawford, 2014). Le cholestérol est aussi le précurseur des stéroïdes.
Les cétones assurent donc un soutien structurel (in)direct nécessaire à notre développement.

La troisième de ces fonctions sert la diversification métabolique. Dans une revue de 2004, Astrid Nehlig montre que β-hydroxybutyrate est utilisé en période postnatale de façon homogène dans différentes régions du cerveau. Le glucose, à l'inverse, montre des hétérogénéités régionales quant à son utilisation. Astrid Nehlig établit que dans ces régions

très glucophages, le métabolisme des corps cétoniques permet de réorienter le glucose vers d'autres voies métaboliques, comme la très importante ***voie des pentoses phosphates (PPP)***. Ce cheminement métabolique qui ne peut être emprunté par les corps cétoniques sert la biosynthèse du ribose 5-phosphate précurseur de la synthèse des nucléotides et de coenzymes comme le $NADPH,H^+$. Le $NADPH,H^+$ (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) est utilisé lors de la biosynthèse des acides gras, du cholestérol et pour la réduction du glutathion qui permet de lutter contre le stress oxydatif.

Nehlig et al. ont auparavant montré qu'au moment où une structure cérébrale se spécialise au niveau sensoriel, on observe une augmentation de l'utilisation du glucose dans cette zone (Nehlig, 1999 et 2004). *« Ces augmentations se sont produites simultanément avec la maturation de la vision et le développement de la locomotion et du comportement exploratoire général."* Ainsi, la période de production, d'absorption et d'utilisation active du βHB, épargne le glucose et permet indirectement l'acquisition normale des fonctions sensorimotrices.

1.1.1.3. La cétogenèse et le jeûne

Lors du jeûne alimentaire il est observé une diminution de la glycémie et des taux d'insuline au long cours ainsi qu'une augmentation du glucagon à court terme. L'élévation des taux plasmatiques d'acides gras et de glycérol qui résulte de la lipolyse, combinée à la diminution de la glycémie ouvrent les voies de la néoglucogenèse et de la β-oxydation(Rui, 2014) (Cahill, 2006). La production hépatique des cétones augmente alors de façon croissante. Après trois ou quatre jours de jeûne ou d'adaptation à une situation cétogène, le cerveau commence à utiliser les corps cétoniques. Il s'ensuivra une adaptation complète en trois ou quatre semaines. A ce moment là, les cétones fourniront jusqu'à 65% de l'énergie cérébrale (Cahill, 2006). Mais quels phénomènes expliquent donc cette céto-adaptation métabolique ?

1.1.2. Préalable à la cétogenèse

1.1.2.1. Régulation hormonale de la cétogenèse

L'insuline freine la lipolyse qui permet de libérer des acides gras dans la circulation à partir des tissus adipeux. De plus, l'insuline freine le transport des acides gras au sein des mitochondries et leur dégradation par la béta-oxydation. L'insuline freine également la synthèse des cétones à partir d'acétyl-CoA. Ainsi, afin que la cétogenèse se déclenche, il est nécessaire que l'organisme connaisse une diminution suffisante des niveaux d'insuline sur une période

suffisamment longue pour permettre la transition d'un métabolisme glucidique vers un métabolisme lipidique.

1.1.2.2. La Béta-oxydation et la cétogenèse

La β-oxydation mitochondriale est la principale voie d'utilisation métabolique des acides gras. Elle est aérobie et permet la formation d'acétyl-CoA et de coenzymes réduites (notamment le NADH) qui seront utilisés dans la chaîne respiratoire pour la formation d'ATP.

Les acides gras utiles à la β-oxydation, proviennent soit de la digestion des lipides alimentaires, soit de l'hydrolyse des lipides de réserve (le tissu adipeux). Si les lipides sont nos réserves énergétiques, c'est parce qu'il est plus intéressant pour l'organisme de stocker l'énergie sous cette forme. En effet, à poids moléculaires égaux, ces derniers fournissent plus d'énergie que les glucides.

La β-oxydation comprend plusieurs étapes :

- **Activation des acides gras en acyl-CoA**

  Les acides gras sont premièrement activés en Acyl-CoA pour pouvoir ensuite être transportés dans la mitochondrie. L'activation est réalisée par l'enzyme Acyl-CoA synthase.

- **Transfert de l'acyl-CoA dans la mitochondrie**

  L'Acyl-CoA pénêtre l'espace intermembranaire. Dans cet espace, la liaison à la carnitine devient nécessaire au transport des acides gras à longue chaîne. Le transport et la libération des Acyl-CoA dans l'espace matriciel mitochondrial seront alors effectués par une succession d'action enzymatique. (Intervention de l'acyl-carnitine-transférase de type 1 (ACT1 ou CPT1), de la carnitine-acyl-carnitine-translocase (CACT) et de l'acyl-carnitine-transférase de type 2 (ACT2 ou CPT2))

- **Oxydation des acyl-CoA**

  Cette étape permet l'oxydation des acyl-Coa en acétyl-CoA en présence de coenzymes qui vont transporter les ions hydrogènes et les électrons vers la chaîne respiratoire mitochondriale.

  (1) création d'une double liaison par l'acyl-CoA déshydrogènase

  (2) hydratation par la crotonase (=enoyl-CoA hydratase)

  (3) déshydrogénation par la L-β hydroxy-acyl-CoA déshydrogènase

  (4) libération d'un acétyl-CoA par la β céto-thiolase

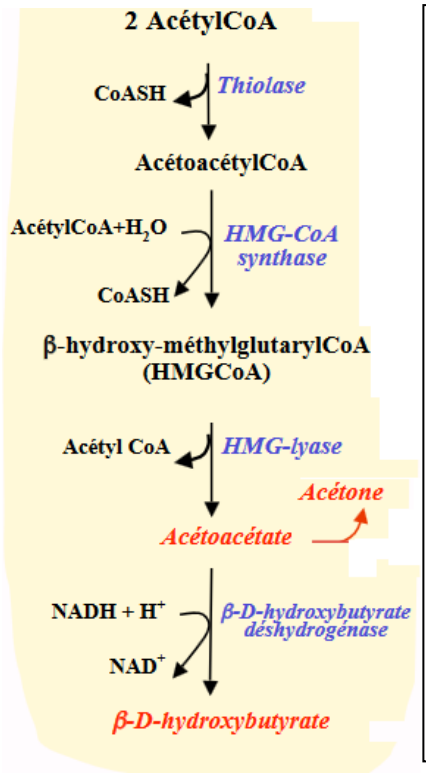
  → Il reste un acyl-CoA à n-2 carbones qui recommencera le processus

- **Transfert des acétyl-CoA dans le cycle de Krebs et de la force éléctrochimique de NADH et $FADH_2$ dans la chaîne respiratoire mitochondriale.**

L'acétyl-CoA sera condensé avec de l'oxaloacétate pour former du citrate par la citrate synthase. Le NADH, coenzyme libre entre dans la chaine respiratoire par le complexe I, alors que le FADH2, coenzyme lié aux complexes II donne ses éléctrons à l'ubiquinone.

1.1.3. Déclenchement et déroulement de la cétogenèse

Les conditions métaboliques spécifiques, à savoir la richesse en acides gras libres, le manque de glucose et un taux d'insuline très faible, font qu'une partie du pool d'oxaloacétate est exportée des mitochondries hépatiques afin de participer à la néoglucogenèse. L'oxaloacétate est alors préalablement converti en aspartate par l'aspartate amino-transférase, lors d'une réaction requérant du glutamate et donnant de l'α-cétoglutarate. La diminution de la biodisponibilité mitochondriale en oxaloacétate aboutit à une saturation des hépatocytes en Acétyl-CoA… et la cétogenèse est alors initiée**.** Elle aboutit à la formation des corps cétoniques.



➤Deux molécules d'Acétyl-CoA sont condensées en Acétoacétyl-CoA.

➤L'Acétoacétyl-CoA est condensé avec une troisième molécule d'acétyl-CoA pour former du β-Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-CoA (HMG-CoA). Ceci lors d'une étape irréversible faisant intervenir ***l'enzyme limitante de la cétogenèse*** : ***l'HMG-CoA Synthase de type 2***

➤Une lyase permettra ensuite la formation de ***l'Acétoacétate, premier corps cétonique*** lors d'une étape relâchant de l'acétyl-CoA.

➤Cet Acétoacétate peut être réduit en ***β-hydroxybutyrate, deuxième corps cétonique***. Ceci par la βHB déshydrogénase qui, lors de cette réaction, oxyde le NADH en NAD+.

➤L'ACA peut aussi spontanément se décarboxyler en ***acétone, troisième corps cétonique***. L'acétone est la seule cétone non énergétique qui sera exhalée et son odeur caractéristique, témoigne de l'état de cétose.

Figure 1 : La cétogenèse

Le βHB et l'ACA sont les principaux corps cétoniques. Lors d'une période de jeûne alimentaire, les taux circulant du βHB excédent largement ceux d'ACA. Le ratio βHB / ACA peut atteindre 6 / 1 étant donné la grande quantité de NADH disponible provenant de la Béta-oxydation des acides gras. L'acétoacétate et le β-hydroxybutyrate seront utilisés comme

vecteurs énergétiques par le myocarde, les muscles, la rétine, les reins, le tube digestif et le cerveau afin de pallier le manque de glucose.

1.1.4. La régulation de la cétogenèse

La synthèse des corps cétoniques est hautement régulée à trois niveaux :

Au niveau extra-hépatique, (1) la lipase hormono-sensible des adipocytes réalisant la lipolyse est sous contrôle de l'insuline et du glucagon.

Au niveau hépatique, (2) l'entrée des acides gras dans la mitochondrie dépend de leur transport par l'Acyl carnitine translocase de type 1 (ACT1) et (3) la conversion des acides gras en corps cétoniques, dépend de la β-oxydation et de l'activité de l'Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-CoA synthase de type 2 (HMG-CoAS2), enzyme limitante de la cétogenèse.

➤ Le glucagon favorise la transcription de l'ACT1 et de l'HMG-CoA S2 alors que l'insuline les réprime.

➤ Le malonyl-CoA, est un inhibiteur de l'ACT1et de la β-oxydation. Son taux dépend de l'activité de l'Acétyl-CoA carboxylase. Cette enzyme permet la première étape de la lipogenèse et son activité est une fois encore régulée par l'insuline et le glucagon.(Alberti et al., 1978)

➤ Le PPARα (peroxysome proliferator activated receptor alpha) est le meilleur régulateur de la β-oxydation des acides gras. Il s'agit d'un facteur de transcription nucléaire dont l'activation promeut la capture, l'utilisation et le catabolisme des acides gras par une activation de l'expression des gènes impliqués dans leur transport, leur transfert et leur activation ainsi que leur exploitation au sein des β-oxydations mitochondriale et peroxysomale. Le PPARα est un récepteur nucléaire activé par un sous-type d'acides gras à longue chaîne et par les phosphatidylcholines. Son expression dans le foie est élevée en période de jeûne alimentaire. Une délétion de PPARα diminue la β-oxydation hépatique en phase de jeûne et exacerbe la stéatose hépatique induite par l'hypoglycémie et l'hypothermie (Rui, 2014). Ces mécanismes de contrôle sont reportés dans la **Figure 2**.

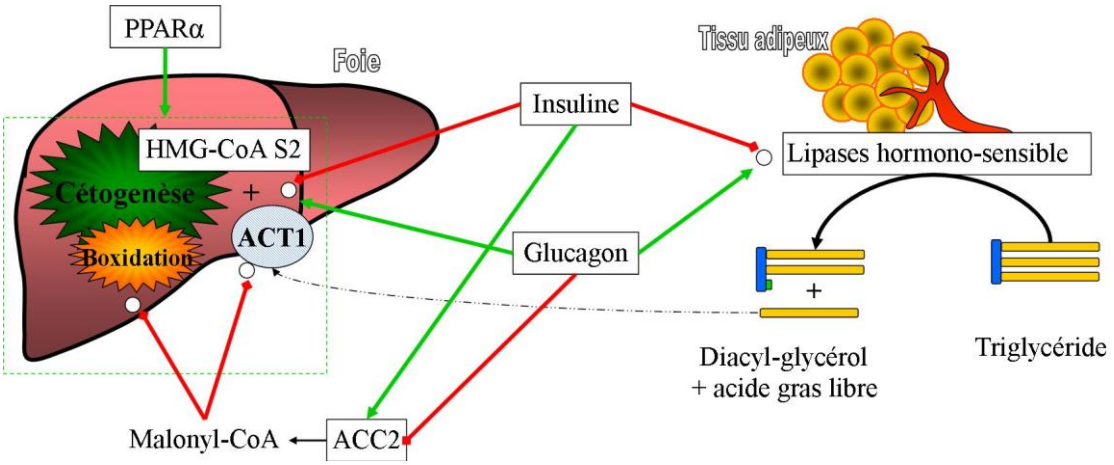


Figure 2 : Régulation de la cétogenèse

D'après Rui et al. (2014)

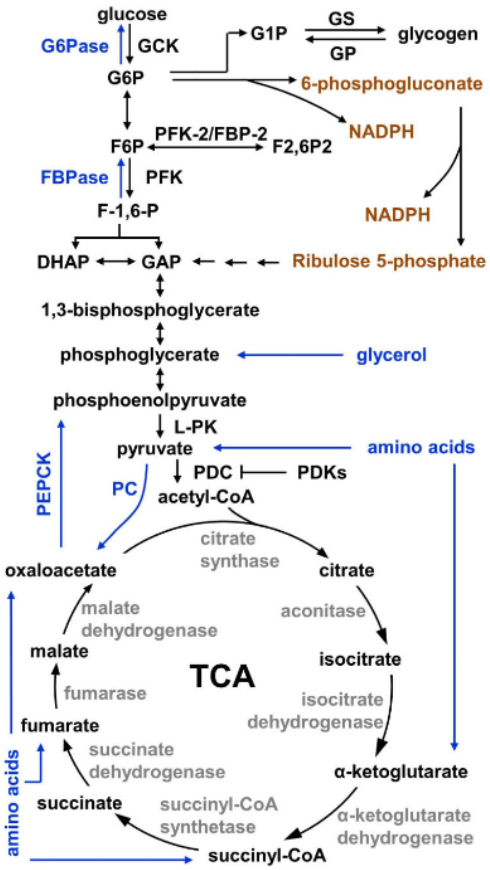


Figure 3: Les voies métaboliques du glucose

Issu de Rui et al. (2014)

La voie de la ***néoglucogenèse*** est marquée en bleu.

La ***voie des pentoses phosphates*** est marquée en marron.

GCK : glucokinase ; ***G6Pase*** : glucose-6-phosphatase ; ***G6P*** : glucose-6-phosphate ; ***G1P*** : glucose-1-phosphate ; ***GP*** : glycogène-phosphorylase ; ***GS*** : glycogène-synthase ; ***PFK*** : 6-phosphofructo-1-kinase ; ***FBPase*** : fructose-1,6-bisphosphatase ; ***F-1,6-P*** : fructose-1,6-biphosphate ; ***GAP*** : glycéraldéhyde-3-phosphate ; ***DHAP*** : dihydroxyacétone phosphate ; ***L-PK*** : pyruvate-kinase hépatique ; ***PC*** : pyruvate carboxylase ; ***PDC*** : le complexe pyruvate déshydrogénase ; ***PDK***s : les kinases du complexe PDH ***TCA*** : le cycle des acides tricarboxyliques ou cycle de Krebs

1.1.5. Les risques de la cétogenèse

1.1.5.1. La privation énergétique des organes gluco-dépendants.

Les cellules et les tissus qui ont un métabolisme exclusivement glycolytique (c.à.d. les érythrocytes et la médulla rénale, mais aussi dans une moindre mesure : les leucocytes, la peau et les testicules…) ont toujours besoin de glucose, parce qu'ils n'ont pas de capacités métaboliques oxydatives. La néoglucogenèse permet donc de conserver des niveaux plasmatiques suffisants de glucose afin de pallier sa déficience nutritionnelle. Ces tissus usent de la glycolyse anaérobie relarguant du lactate qui retourne au niveau du foie et est reconverti en sucre (c'est le cycle de Cori). L'énergie nécessaire à ce procédé provient de l'oxydation in situ des acides gras. Ainsi, les tissus glycolytiques fonctionnent indirectement via le métabolisme des lipides (Manninen, 2006). En conclusion, l'appauvrissement en sucres réalisé via les régimes cétogènes est corrigé par la compensation métabolique d'autres substrats.

1.1.5.2. Jeûne et fonte protéique

Un des effets indésirables redoutés lors d'une restriction calorique à court terme (>24h et inférieure à 3 jours) est la fonte des stocks protéiques. Ces stocks, majoritairement musculaires, vont alors servir de carburant direct en alimentant le cycle de Krebs et/ou indirect en servant la néoglucogenèse hépatique. Les hépatocytes synthétisent alors du glucose en utilisant comme matière première soit le lactate, le pyruvate, le glycérol ou les aminoacides.

- Trois des intermédiaires du cycle de Krebs sont directement issus d'AAs par réaction de transamination. (Enzyme = transaminase, coenzyme = phosphate de pyridoxal).

Alanine → Pyruvate

Aspartate →Oxaloacétate

Glutamate →α-Cétoglutarate

- Les cétones peuvent aussi être obtenues à partir de leucine et d'isoleucine, deux AAs essentiels dont l'ingestion se fait sous forme de protéines. La leucine est un AA cétogène, puisque son métabolisme conduit entièrement à la formation d'HMG-CoA. L'isoleucine quand à elle est un AA cétogène et glucogène, puisqu'elle fournit de l'Acétyl-CoA et du succinyl-CoA.

Ainsi, une fonte protéique apparaît en début de jeûne (< 3 jours), mais l'expérimentation montre qu'en condition de cétose (> 3 jours de jeûne), la synthèse des cétones à partir des acides gras préserve les protéines musculaires du catabolisme énergétique (Manninen, 2006). En effet, si

le muscle est pleinement suppléé par d'autres substrats énergétiques (TG et CC), alors l'oxydation in situ des aminoacides musculaires est supprimée. Nair et al ont reporté que le βHB diminue l'oxydation de la leucine et promeut la synthèse des protéines chez l'homme (Nair et al., 1988). Bien que la concentration sanguine de βHB ait été ici plus basse chez les sujets testés que celle normalement obtenue durant des périodes de jeûne prolongées, l'incorporation de la leucine au sein des muscles squelettiques était significativement augmentée de 5 à 17 %.

1.1.5.3. L'accident d'acidocétose

En temps normal, des niveaux élevés de βHB inhibent le relargage adipeux d'acide gras. Cela permet un rétrocontrôle négatif de la cétogenèse. Cependant, l'insuline est nécessaire à cet effet (Cahill, 2006). Ainsi, dans certaines conditions pathologiques, et notamment chez les patients diabétiques de type I, la sécrétion insuffisante d'insuline, accompagnée d'une élévation du glucagon, ne permettent plus de contrôler la cétogenèse. Le processus s'emballe et les niveaux de cétones plasmatiques peuvent parfois atteindre 15-25 mM. Dans ce cas, les acides organiques que sont les corps cétoniques vont se dissocier à pH physiologique et entraîner une acidose métabolique. C'est l'acidocétose, processus extrêmement redouté chez le patient diabétique de Type 1 pouvant entraîner un coma et le décès du malade (Tenoutasse et al., 2010).

1.2. Les corps cétoniques comme carburant alternatif

Bien que le foie *soit le principal site de cétogenèse, il est incapable de métaboliser les corps cétoniques, ne possédant pas les enzymes clés de la cétolyse. Ce sont les tissus périphériques qui vont utiliser les corps cétoniques apportés par circulation sanguine.*

1.2.1. La capture des acides monocarboxyliques

La plupart de nos cellules savent utiliser les acides gras comme vecteurs énergétiques. Mais la BHE, assurée par les jonctions étanches des cellules endothéliales et par les pieds astrocytaires, ne permet pas aux acides gras de rejoindre les neurones en quantité suffisante pour servir d'alternative énergétique en cas de déficit en glucose. On parle d'imperméabilité de la BHE aux acides gras. Imperméabilité toutefois relative, car les acides gras essentiels intègrent tout de même les différentes unités cellulaires du système nerveux central (Bourre, 2004). En outre, il est important de noter que les astrocytes et les cellules endothéliales de la BHE sont doués de β-oxydation. Ainsi, en cas de déficit en sucre, les cétones seront véhiculées jusqu'aux neurones au travers de la BHE afin de suppléer la fonction énergétique du glucose (Simpson et al., 2007).

Les cétones sont solubles dans l'eau. Distribuées dans l'organisme via le système sanguin, elles sont capturées via des systèmes distincts des transporteurs au glucose, les transporteurs des acides monocarboxyliques (MCT). Et c'est là un point très important, car la capture de ces espèces n'entrave pas la capture du glucose. La famille des MCT comprend 14 membres. Cependant, seuls les MCT1/2/3/4 permettent l'intégration du lactate, du pyruvate, des corps cétoniques et des α-céto acides au sein de différentes populations cellulaires. Le transport de ces espèces s'effectue en co-transport avec des protons.

- ***Les transporteurs de type MCT1*** sont retrouvés dans presque tous les tissus et notamment au niveau du tissu astrocytaire, de la BHE, du cœur, des reins et du foie. Les taux d'expression des MCT1 sont dépendants de chaque tissu.
- L'expression ***des transporteurs MCT2*** est majoritairement neuronale. Ces récepteurs sont très exprimés dans le cortex, l'hippocampe et le cervelet chez le rongeur. La présence de MCT2 au niveau des cellules endothéliales ou des astrocytes est débattue.
- ***Les transporteurs MCT3*** sont quasi exclusivement retrouvés dans l'épithélium pigmentaire de la rétine.
- ***les MCT4*** sont très fortement représentés dans les muscles squelettiques où ils sont connus pour être responsables de l'exportation du lactate issu de la glycolyse par les fibres musculaires. On les retrouve aussi dans les astrocytes du cortex, du striatum, de l'hippocampe et du cervelet.

(Pierre and Pellerin, 2005 ; Simpson et al., 2007)

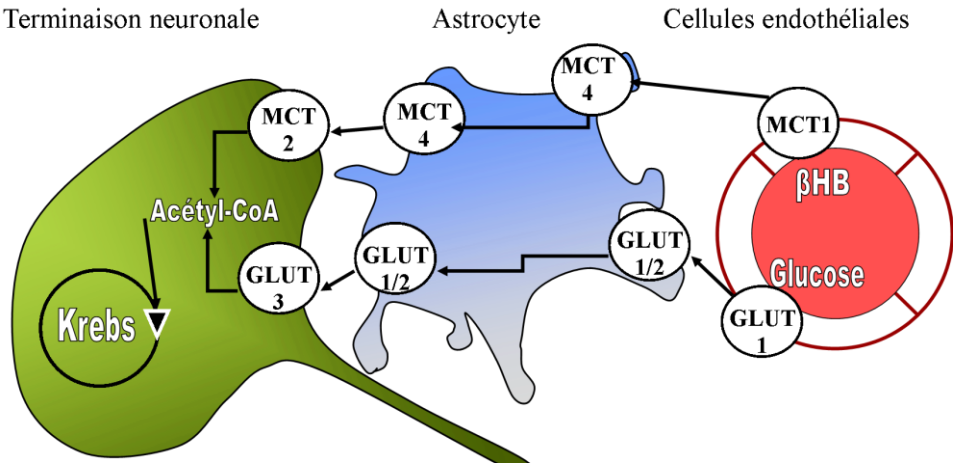


Figure 4 : Représentation schématique de la localisation des transporteurs GLUT et MCT dans le cerveau des mammifères

D'aprés Simpson et al. (2007)

Les cétones seront véhiculées jusqu'aux neurones via les cellules endothéliales de la BHE et les astrocytes.

La capture cérébrale des cétones est régulée par leur concentration plasmatique. Leur capture augmente proportionnellement à la cétonémie et cette relation reste linéaire jusqu'à des concentrations plasmatiques de l'ordre de 8 mM. De façon identique au glucose, les corps cétoniques rentrant dans le cerveau sont totalement métabolisés. Quand la limite d'utilisation métabolique des cétones est atteinte, l'extraction nette commence à diminuer (Nehlig, 2004).

Au moment où les concentrations plasmatiques de βHB avoisinent 0.3-0.5 mM (des niveaux obtenus après un jeûne de 12 à 24 heures), les cétones fournissent de 3 à 5% de l'énergie cérébrale. Lorsque les concentrations plasmatiques augmentent, le taux métabolique cérébral de cétones et leur exploitation énergétique augmentent proportionnellement (Cunnane et al., 2011). En effet, à une concentration sanguine de 1.5 mM de βHB, les cétones fournissent environ 18% des besoins énergétiques cérébraux et ils fourniront jusqu'à 65% de l'énergie nécessaire au cerveau dans des situations de cétose avancée (≈ 6mM) (Cahill, 2006).

La valeur sanguine moyenne de βHB relevée chez l'enfant âgé de 2 à 9 ans sous régime cétogène ou en période de jeûne est comprise entre 4,8 et 5,6 mM. La cétonémie moyenne (βHB + ACA) oscille alors entre 6 et 7,3 mM. (Les niveaux d'ACA représentent environ 35% des niveaux de βHB). Aussi, la concentration en cétones dans le liquide céphalo-rachidien représente environ 15% de la valeur sanguine (Huttenlocher, 1976).

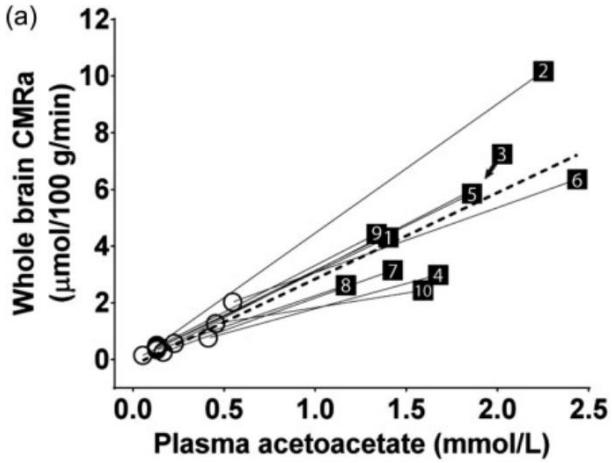
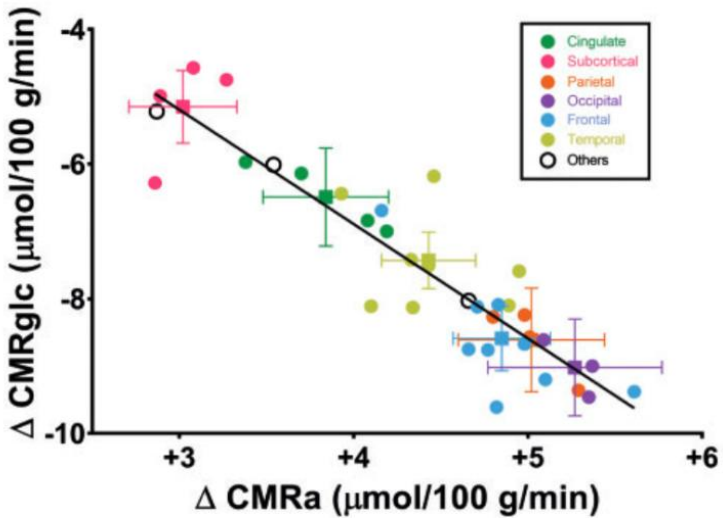


Figure 5 : Corrélation entre les taux métaboliques cérébraux d'acétoacétate (CMRa) et les niveaux plasmatiques d'acétoacétate

Les résultats sont fonction de l'individu testé (1 à 10), ce qui met en évidence les variations inter-individuelles. Le KD était ici testé sur 4 jours seulement.

Issue de Courchesne-Loyer et al. (2016)



Régions : ***Cingulaire***, ***sous-corticale***, ***pariétale***, ***occipitale***, ***frontale***, ***temporale***

Figure 6 : Corrélation inverse entre les variations régionales des taux métaboliques cérébraux d'acétoacétate (ΔCMRa) et les variations régionales des taux métaboliques cérébraux du glucose (ΔCMRglc) lors de la mise en place d'un régime cétogène.

Issue de Courchesne-Loyer et al. (2016)

A l'inverse du glucose, pouvant aussi être métabolisé par la voie de la glycolyse anaérobie, les corps cétoniques génèrent de l'ATP uniquement par la phosphorylation oxydative mitochondriale (OXPHOS). Le glucose reste de ce fait essentiel à certaines réactions anaplérotiques en fournissant les carbones nécessaires à la synthèse de l'oxaloacétate ou du lactate via le pyruvate. En biochimie, une réaction anaplérotique qualifie une réaction chimique qui produit un métabolite, c'est-à-dire une espèce chimique intermédiaire d'une voie métabolique. L'anaplérose consiste à rétablir la concentration des métabolites au sein d'un milieu évitant ainsi l'interruption d'une voie de synthèse malgré la consommation de ses métabolites par d'autres voies chimiques ; il s'agit d'un élément essentiel de l'homéostasie cellulaire.

1.2.2. Entrée des cétones dans le métabolisme énergétique

La cétolyse :

Elle va permettre d'utiliser les cétones dans le métabolisme énergétique et ce processus ne se fait que dans les cellules qui possèdent les enzymes nécessaires à son déroulement. La cétolyse est réalisée par trois enzymes intervenant successivement (voir **Figure 7** ***: L'entrée des cétones dans le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative***) :

- (1) La **β-Hydroxybutyrate déshydrogénase** transforme le βHB en ACA
- (2) La **β-Cétoacyl CoA transférase** active l'ACA en Acétoacétyl-Coa grâce au succinyl-CoA. Cette enzyme est l'enzyme clé de la cétolyse. Elle est non ubiquitaire et n'est pas

présente dans le foie. En temps normal, le succinyl CoA (le donneur de CoA dans cette réaction) peut être transformé en succinate avec une synthèse couplée de GTP par la succinyl-CoA synthétase lors de l'étape 5 du cycle de Krebs. L'Acétoacétate court-circuite donc cette réaction. Le succinate sera réactivé en succinyl-CoA via la succinate thiokinase et la consommation d'un ATP.

➢ (3) L'**Acétoacétyl-CoA thiolase** qui génère deux molécules d'Acétyl-CoA qui seront utilisées dans le cycle de Krebs en étant premièrement condensées avec du citrate.

Le cycle de Krebs, ou cycle des acides tricarboxyliques :

Il est constitué de 8 étapes catalysées par 8 enzymes différentes. Au cours de ce cycle, une molécule d'acétyl-CoA est oxydée en CO_2 et H_2O. Ce cycle est une spécificité mitochondriale. C'est le point commun du catabolisme des glucides, des amino-acides, des lipides et donc des corps cétoniques (voir **Figure 7** ***: L'entrée des cétones dans le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative***). De nombreux intermédiaires du cycle de Krebs peuvent être fournis ou être utilisés par d'autres voies métaboliques : α-cétoglutarate, succinyl-CoA, fumarate et oxaloacétate. (voir **Figure 3*****: Les voies métaboliques du glucose*** et **Figure 7** ***: L'entrée des cétones dans le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative***).

→ Lors de ce cycle, il y a production de 3 NADH, d'1 $FADH_2$ et d'un ATP

→ Les 1ère et 3ème étapes du cycle sont limitantes, la citrate synthase et l'iso-citrate synthase sont inhibées par une concentration cellulaire importante en ATP et en NADH.

La phosphorylation oxydative (=OXPHOS):

Une grande partie de l'énergie produite dans les voies cataboliques se retrouve contenue dans le NADH et le $FADH_2$. Elle sera convertie en ATP par la chaîne respiratoire intégrée dans la membrane interne mitochondriale. Le NADH et le $FADH_2$ cèdent chacun deux électrons ($2H \rightarrow 2H^+ + 2e^-$) à un système de transporteurs qui, par une cascade de réactions d'oxydoréductions, amène les électrons jusqu'à leur accepteur final, l'oxygène (voir **Figure 7** ***: L'entrée des cétones dans le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative***). Cette chaîne de transport d'électrons est constituée de quatre complexes protéiques :

- ❖ Complexe I : NADH - Coenzyme Q oxydoréductase
- ❖ Complexe II : Succinate - Coenzyme Q oxydoréductase
- ❖ Complexe III : Coenzyme Q - Cytochrome oxydoréductase
- ❖ Complexe IV : Cytochrome C oxydase

Le complexe I est le point d'entrée des électrons du NADH, le complexe II, celui des électrons du $FADH_2$. L'ubiquinol (la forme réduite du CoQ_{10}), mobile dans la membrane grâce à ses chaînes hydrophobes transférera les électrons vers le CIII.

Les complexes I, III et IV permettent la création d'un gradient de protons (ΔΨm) entre le cytosol de la mitochondrie et son espace inter-membranaire. Ce ΔpH de -1,4 unités permet la synthèse d'ATP par une synthase couplée au canal à proton, et ce grâce à l'énergie du flux de H^+. Cette ATP synthase est appelée le Complexe V de la phosphorylation oxydative.

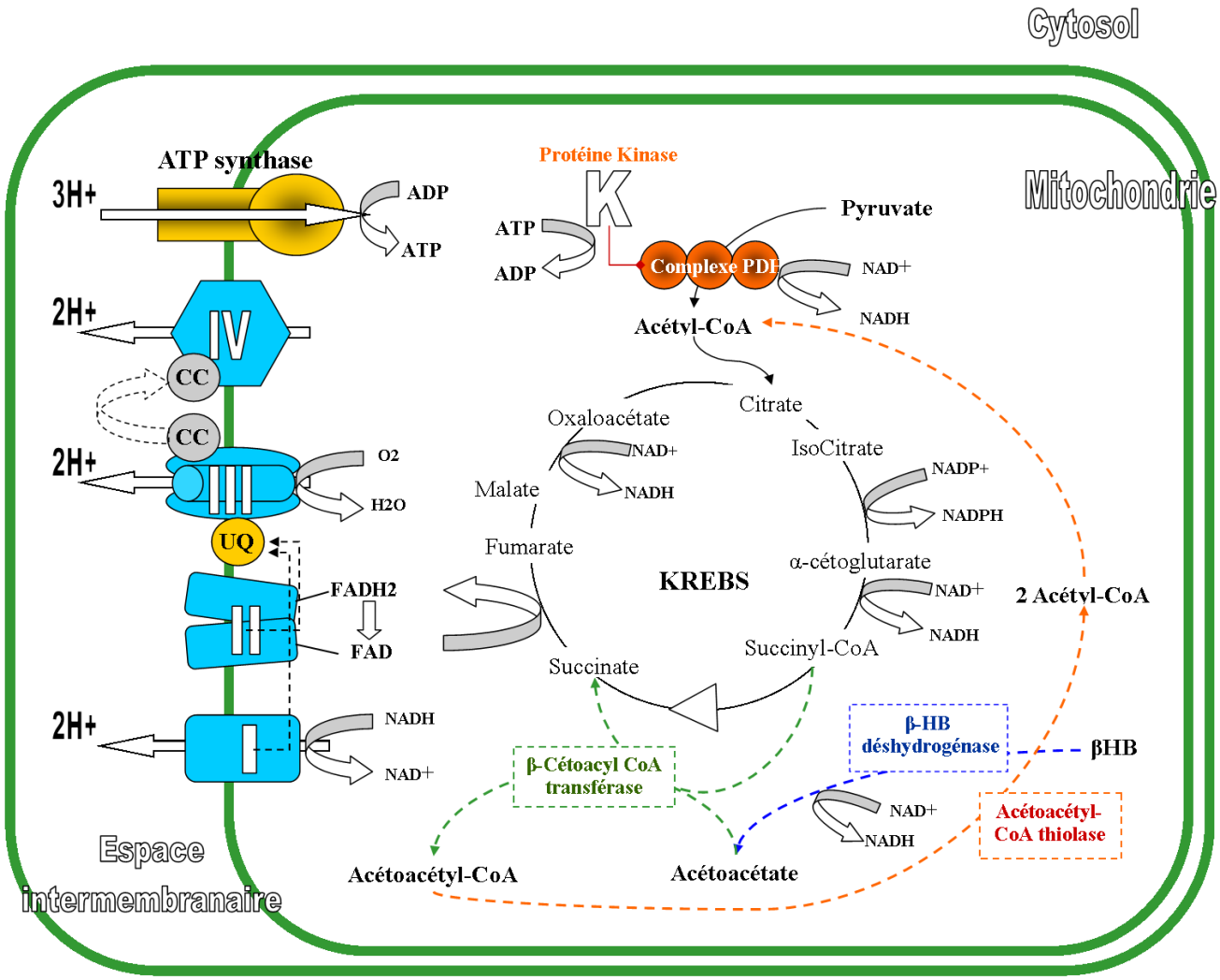


Figure 7 : L'entrée des cétones dans le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative

Adaptée de Kashiwaya et al., (2000)

Les cétones deviennent, grâce à la cétolyse, un des nombreux carburants alternatifs pouvant être utilisés par nos organes. En fait, la pléthore de substrats alternatifs dont dispose notre métabolisme remet en cause la véracité des normes qui tendent à définir ce que doivent être nos sources d'énergies et de nutriments essentiels. En effet, si la disponibilité d'un de nos substrats énergétiques diminue, l'oxydation d'un autre augmente. Ainsi, la diminution de la biodisponibilité en glucose augmente l'utilisation métabolique des corps gras tout en permettant la production et l'utilisation des cétones. Il devient ainsi évident que la réponse cétogènique est une adaptation métabolique acquise, indispensable, opérée par la nature et destinée à nous

développer, nous protéger et assurer notre survie durant les périodes où la nourriture n'est pas accessible.

1.3. Du jeûne alimentaire à la découverte de la cétose

Si la cétose n'est pas une situation rencontrée dans une situation métabolique définie comme normale, elle devient prépondérante dans d'autres situations définies comme des périodes de stress nutritif. C'est notamment le cas lors du jeûne alimentaire. Si jeûner est une façon naturelle de rentrer en cétose, ce n'est que lors d'un jeûne prolongé que les changements métaboliques décrits auparavant s'opéreront et placeront le corps dans une phase non pathologique de cétose.

1.3.1. Introduction au jeûne

La restriction calorique peut être obtenue ; soit par un jeûne intermittent ; soit par une restriction calorique au long cours. Le jeûne est communément défini comme une période (prolongée) de privation nutritive d'un système. In vitro, la privation en nutriments est considérée comme une procédure de routine afin de réduire l'activité cellulaire basale et faire qu'une population homogène de cellules proliférantes rentre en phase de quiescence Go/G1(Cangemi et al., 2016).

Aujourd'hui, dans la littérature scientifique, diverses études soutiennent le fait que la restriction calorique serait une excellente façon de prévenir et même de guérir les maladies de l'âge et celles dites « de civilisation » (Omodei and Fontana, 2011 ; Hallan and Sharma, 2016 ; Colman et al., 2009). S'il est connu depuis longtemps que cela s'explique en grande partie par les effets sur le système cardiovasculaire, des études montrent que la restriction calorique hypoglucidique agit tout autant positivement sur le vieillissement cérébral vasculaire (Maalouf et al., 2009 ; Nehls, 2016 ; Mattson and Wan, 2005 ; Lin et al., 2015). Les primates non humains et les hommes sous restriction calorique ont une masse moins élevée due à une perte de masse grasse, une pression artérielle réduite, une réduction du taux de TG et une amélioration du profil des lipoprotéines (Mattison et al., 2003 ; Meckling et al., 2002).

Plus récemment, il a été émis l'hypothèse que jeûner ou du moins mimer les effets du jeûne augmenterait non seulement notre réponse à certaines thérapies comme c'est le cas en Oncologie (Lee et al., 2012 ; de Groot et al., 2015 ; Cangemi et al., 2016), mais permettrait aussi de lutter contre les processus de cancérisation (Seyfried et al., 2014). Ceci reste toutefois largement controversé et les recommandations nationales et internationales rappellent qu'il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander à des patients atteints d'un cancer de jeûner (recommandations SFNEP, ESPEN).

Ces idées ne sont pas nouvelles, il y a plusieurs siècles, Hippocrate affirmait : *« Il faut être mesuré en tout, respirer de l'air pur, faire tous les jours (…) de l'exercice physique et soigner ses petits maux par le jeûne plutôt qu'en recourant aux médicaments »* Les tenants du jeûne soutiennent donc qu'il s'intègre dans une approche holistique de la Santé au sein de laquelle le moins devient un plus. Il permettrait au corps et à l'esprit d'accéder à ses pleines ressources de vitalité, voire de guérison. (Holisme : Doctrine ou point de vue qui consiste à considérer les phénomènes comme des totalités. Sumpf-Hug. 1973). Il faut toutefois relativiser toute position dogmatique : la limitation de l'excès d'apport alimentaire, certainement souhaitable, n'est pas synonyme de restriction extrême, voire de jeûne.

1.3.2. La naissance du régime cétogène

Dans son *Traité sur la maladie sacrée*, Hippocrate décrit l'épilepsie non pas comme une maladie divine ou sacrée, mais naturelle, et pour la première fois il rend le cerveau responsable de celle-ci et propose le jeûne comme remède. Autre fait historique remarquable : Dans les Evangiles selon Saint Matthieu (17:14-21) et celles selon Saint Marc (9:24-29), il est rapporté les cas de personnes épileptiques conseillées par Jésus et libérées de leurs convulsions par « la prière et le jeûne ».

Dans la médecine récente, la première véritable étude du traitement de l'épilepsie par le jeûne est menée en 1911 par deux médecins parisiens, Gulep et Marie. Ils publient « La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire ». Un jeûne est instauré chez 20 patients, adultes et enfants atteints d'Épilepsie et permet alors une nette réduction des crises. Cependant, le jeûne prolongé est une intervention thérapeutique qui ne peut être portée au long cours sans risques de privation en nutriments essentiels, de privation calorique ou de grande sensation de faim. Fait notable, la réintroduction de glucose chez les patients épileptiques en phase de jeûne est suivie le plus souvent d'une reprise des convulsions aux niveaux antérieurs (Huttenlocher, 1976).

Dans les années 1920, deux médecins, Cobb et Lennox, s'aperçoivent que la réduction des crises épileptiques suite à la mise en place du jeûne apparaît entre le 2ème et le 3ème jour, ceci via un changement métabolique forçant le corps humain à brûler les lipides pour pallier le manque de glucides. C'est la découverte de l'état métabolique de cétose ! (Darnis, 2012)

Le docteur Wilder, exerçant à la Mayo Clinic, propose et conçoit un régime mimant cette phase. C'est un régime intégrant une grande portion de gras pour une très faible portion de non gras, un régime dit cétogène (KD pour Ketogenic Diet). Il est composé en rapport masse/masse d'au moins deux portions de gras pour une portion de non gras (glucides et protéines). Le

docteur Wilder créé alors les régimes : 4/1 ; 3/1 ; 2/1. Le KD imite en fait les effets métaboliques du jeûne : un apport massif d'acides gras au niveau hépatique n'induisant pas une augmentation réflexe de l'insulinémie (liée à une faible teneur en sucre du régime) aboutit, comme décrit auparavant, à utiliser une grande partie de l'oxaloacétate hépatique dans le processus de néoglucogénèse afin de maintenir le niveau glycémique. Cette privation en oxaloacétate, associée à une saturation de la mitochondrie en acétyl-CoA (issu de la β oxydation), dirige l'excès d'acétyl-CoA vers la première étape de la cétogenèse. Dès lors, le régime cétogène facilite la transition psychologique du patient sans s'opposer à la transition métabolique de l'organisme. En tant que tel, il est devenu dans les années 1920 plus utilisé que le jeûne dans la médecine occidentale pour le traitement de l'Épilepsie. (Darnis, 2012)

Le régime cétogène sera essayé, modifié et étudié pendant de longues années et ce jusqu'à nos jours. Les résultats fournis par l'expérimentation ont abouti à l'intégrer de façon rationnelle, dans la prise en charge des syndromes épileptiques. (Voir en infra **Partie 2**). Une méta-analyse de 2006 (Henderson et al., 2006), intégrant des données issues de 13 études de durées variables et menées sur un total de 860 patients traités par régime cétogène, aboutit aux résultats suivants :

(1) 422 patients ont adhéré au régime sur la durée des études. Parmi eux 83.6% (353/422) ont connu une réduction du nombre de crises, 52% ont vu leurs crises réduites d'au moins 90%. Parmi ces 52%, environ 24% ont été totalement libérés de leurs crises.

(2) Les patients non adhérents au régime ont quitté leur étude respective pour différentes raisons. La raison principale étant l'inefficacité du régime sur la période testée.

(3) Parmi les patients qui ont adopté la diète cétogène jusqu'à terme, le succès thérapeutique rencontré était 2,24 fois plus important, que celui rencontré chez les non adhérents juste avant qu'ils ne cessent le suivi du KD.

(4) Les restrictions qu'impose le régime dans le choix des aliments, ainsi que les effets indésirables gastro-intestinaux qui en découlent, expliquent aussi la difficulté à l'appliquer et à le suivre. Ainsi, si l'avènement des anticonvulsivants dans les années 40 fait tomber le régime cétogène en désuétude, c'est parce que le patient traité par anticonvulsivants peut avoir un régime alimentaire non contraignant, et « dénué » d'effets secondaires. D'un point de vue social, cela ne le place pas en marge des habitudes de vie de la société.

Mais des échecs de traitement par les anticonvulsivants et ce, dans des proportions concernant jusqu'à 20-30% des enfants atteints de syndromes épileptiques, ont mené au début des années 2000 à réemployer le régime cétogène (Wheless, 2004 ; Vehmeijer et al., 2015). Si un certain succès thérapeutique est alors rencontré avec ce régime, c'est parce que celui-ci affecte, à l'inverse des anticonvulsivants, différentes voies métaboliques et voies de signalisation

cellulaire. (C'est ce que nous verrons dans la partie 2). *"Le régime cétogène a le pouvoir de contourner les déficiences du comportement neurologique se traduisant par des crises, plutôt que masquer leurs causes."* (Clanton et al., 2017). Cette multidimensionnalité d'action est chose difficile à mimer avec les anticonvulsivants qui, le plus souvent, ne jouent que sur une cible pharmacologique spécifique et ce malgré les associations thérapeutiques possibles (Clanton et al., 2017). De plus, les anticonvulsivants ne sont pas dénués d'effets secondaires dont certains, très graves, augmentent de façon exponentielle lors d'associations médicamenteuses.

1.4. Les régimes cétogènes

1.4.1. Introduction aux régimes cétogènes

Tout régime capable d'induire un état de cétose non pathologique peut être qualifié de cétogène. Le régime cétogène est un régime alimentaire très strict et rigoureusement calculé que l'on utilise pour créer un état de cétose alors que le sujet reçoit un apport alimentaire suffisant. On ne peut parler de régime cétogène que s'il y a élimination de corps cétoniques dans les urines ou apparition d'une cétonémie comprise entre [0,4 – 6] mM environ.

Il va de soi que ce régime doit limiter le plus possible le risque d'apparition de pathologies plus néfastes chez le patient que le syndrome épileptique dont-il souffre, et encore que le régime doit être compatible avec la croissance, le développement ou le maintien des activités organiques normales de l'enfant. C'est un régime soumis à prescription médicale et le plus souvent encadré par des diététiciens. Le prescripteur est souvent un neuro-pédiatre.

Le régime cétogène doit, pour être efficace et admissible, remplir différents objectifs : (Burger et al., 2008 ; Desbordes and Burger, 2006)

- Maintenir une cétonémie constante et suffisante :

  Le maintien constant d'une cétonémie définissant l'état métabolique de cétose est nécessaire au maintien des effets thérapeutiques du régime (Huttenlocher, 1976).

- Couvrir les besoins énergétiques quotidiens :

  Les besoins recommandés sont établis en fonction de l'âge statural et du poids de forme de l'enfant. Un ajustement peut être fait en tenant compte de l'activité physique, de l'appétit et de l'évolution de l'IMC. Les hyperactifs et ceux ayant un indice de masse insuffisant reçoivent 100% des apports recommandés. Les patients en surpoids recevront 80% des apports recommandés.

- Assurer un apport protéique suffisant :

Les besoins protéiques sont fixés en fonction de recommandations validés (ANC, OMS…) Ils doivent juste couvrir les besoins de croissance de l'enfant afin d'éviter la formation de glucose par la voie de la néoglucogenèse.

- Assurer les apports requis en vitamines, minéraux et oligo-éléments :

  Il est souvent nécessaire d'assurer une complémentation en vitamines, minéraux et oligo-éléments dont la teneur diffère cependant des apports recommandés chez l'enfant. (Il existe dans le commerce la formule PhlexyVits™ en comprimés dont le facteur limitant est la richesse en magnésium).

- Limiter le développement de pathologies néfastes au patient :

  Il est ici principalement question de la maîtrise des apports en acides gras saturés et stérols dont un excès est propice au processus d'athérosclérose (Azevedo de Lima et al., 2016). La maîtrise des apports en acides gras essentiels est elle aussi primordiale (Bourre, 2004).

- Limiter les contraintes exercées sur le mode de vie du patient :

  Cela est nécessaire pour favoriser une bonne observance du traitement. Différentes compositions qualitatives et quantitatives sont aujourd'hui admises pour mener à un état de cétose. Ainsi, il devient évident que ce régime ne peut être conjugué au singulier. Nous ne parlerons donc plus du régime cétogène, mais des régimes cétogènes !

1.4.2. Le régime cétogène classique

1.4.2.1. Définition, composition, limitations

Le régime cétogène classique est aussi appelé régime aux triglycérides à chaînes longues (TCL). Il est basé sur une proportionnalité pondérale particulière entre les lipides, « le gras » et le « non gras » (glucides et protéines). Un régime apportant 4 portions de gras (en masse) pour une portion de non gras (en masse) est dit 4 : 1. (Sachant que 1 gramme de lipides apporte 9 KCal et un gramme de protides ou de glucides 4KCal) Les lipides couvrent ainsi une part extrêmement importante des apports énergétiques journaliers (de 70 à 92% des apports journaliers). Pour comparaison, les apports nutrionnels conseillés en lipides doivent normalement couvrir 45 à 50% des besoins énergétiques de l'enfant de moins de 3 ans et 35 à 40% de nos besoins au-delà ("Nutripro", 2017a ; "Nutripro", 2017b).

Les contributions énergétiques de chacune des fractions en fonction du rationnement appliqué sont illustrées dans le tableau ci-dessous. Pour faciliter la mise en place des différents régimes, une nouvelle valeur énergétique a été créée : l'Unité Diététique (UD).Cette unité est égale à la somme des calories fournies par un gramme de « non gras » et des calories fournies par le grammage correspondant en lipides.

Tableau 1 : Contributions énergétiques de chacune des fractions en fonction du rationnement cétogène appliqué

	Contribution lipidique		Contribution Prot. et Gluc.		Etablissement de l'unité diététique		
Régime cétogène	% en masse	% de l'AET	% en masse	% de l'AET	Lipides	Protides et glucides =	**Unité diététique**
1 à 1	50	75	50	25	1 x 9	1 x 4	**13** KCal
2 à 1	67	80	33	20	2 x 9	1 x 4	**22** KCal
3 à 1	**75**	**87**	25	13	3 x 9	1 x 4	**31** KCal
4 à 1	80	90	20	10	4 x 9	1 x 4	**40** KCal
5 à 1	83	92	17	8	5 x 9	1 x 4	**49** KCal
Comparaison :							
Régime classique 1 à 1,85	35 à 40	54 à 60	Gluc. 45à50	Prot. 15	Gluc. 30 à 35	Prot. 10	

(Pour un régime 3 à 1 : % en masse **gras** = (**3**/(**3**+1)=0.75 soit % du gras dans les AET = (**0.75x9**)/(**0.75x9**+0.25x4)=0.87)

Exemple de calcul : Chez une enfant de 21.7 Kg avec un Apport Energétique Théorique (AET) de 1500 Kcal (soit 69KCal/Kg/J) et un apport protéique de 0.9g /Kg/Jour placé sous régime cétogène de rapport 3 à 1 :

1500 / 31 = 1500 / unité diététique = 48.4

Contribution en masse :

48.4 x 3 = 48.4 x portion de gras = 145.2 grammes de lipides

48.4 x 1 = 48.4 x portion de non gras = 48,4 grammes de glucides et lipides

Contribution en Kcal :

145.2 x 9 = part de gras x qté calorique d'un g de gras = 1306.8 Kcal

48.4 x 4 = part de non gras x qté calorique d'un g de non gras = 193.6 KCal

Vérification :

(1306.8 / 1500) x 100 = 87% des AET apportés par le gras.

Contribution protéique :

21.7 x 0.9 = poids x apport protéique journalier = 19.5 grammes de protéines

soit 19.5 x 4 = 78 Kcal apportées par les protides

Contribution glucidique :

48.4 – 19.5 = 28.9 g de glucides

Soit 28.4 x 4 = 115.6 Kcal apportées par les glucides

Soit moins de 8.1% des ANC…

Vérification :

115.6 + 78 = 193.6 Kcal apportées par le non gras.

La quantité de glucides autorisés apparaît extrêmement réduite. En conséquence de cela, certains aliments deviennent proscrits au cours d'un régime cétogène. Il en va de même pour les excipients sucrés retrouvés dans la galénique de nombreux médicaments. Leur administration doit donc être contrôlée et les médicaments sucrés seront remplacés si nécessaire par d'autres formes galéniques ou d'autres spécialités (Darnis, 2012).

La mise en place du régime est contraignante. La famille et le patient doivent être formés pour apprendre à intégrer les différentes portions (gras/sucres/protéines) dans la ration énergétique quotidienne. Un diététicien suivra l'enfant avant la mise en place du traitement et tout du long

du traitement. L'observance du régime de par les contraintes, les restrictions et la complexité de la mise en place est donc souvent mauvaise.

En 2004, le Ketocal®, un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS*) obtient de la part de la Cnedimts (Comission national d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de Santé) un avis favorable à son inscritpion sur la liste des LPPR (Liste des produits et prestations remboursables). Ce produit est spécifiquement formulé pour répondre aux besoins nutritionnels des patients âgés de 1 à 18 ans lorsqu'un régime cétogène est initié dans la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave rebelle et résistante aux traitements médicamenteux. La Cnedimts considère sa place dans la stratégie thérapeutique comme un traitement de seconde intention dans la prise en charge de l'épilepsie sévère et pharmaco-résistante, et lorsque l'indication d'un traitement chirurgical curatif ne peut être retenue. (Avis de la Cnedimts 7 octobre 2014 ; Ketocal, n.d.). Le ratio du Ketocal® **:** lipides / (glucides + protéines) est de 4/1, soit 4 portions de lipides sous forme triglycérides à chaînes longues pour 1 portion de glucides et protéines. Le Ketocal® ne peut être utilisé que sous contrôle médical après prescription médicale obligatoire.

* Voir la directive 1999/21/CE de la Commission, du 25 mars 1999, relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales & Article L5137-1 du Code de la Santé publique

1.4.2.2. Controverse et effets indésirables du régime à TCL

Si ce régime a été mis au point, il y a maintenant près d'un siècle, il est aujourd'hui très controversé. Le KD impacte négativement le bilan lipidique et les caractéristiques des différentes lipoprotéines. Les effets cardiovasculaires très néfastes pouvant en découler sont un frein important à sa mise en place et son maintien au long cours.

Une étude de 2016 (Azevedo de Lima et al.) montre que le profil lipidique sanguin (CT, TG, LDL-C, HDL-C, apoA-I, and apoB) change durant les trois premiers mois du KD et reste constant jusqu'à 6 mois après l'arrêt du régime. Les cholestérols non-HDL, ainsi que les rapports CT / HDL ; LDL / HDL et ApoB/ApoA-I, représentant les facteurs athérogènes, augmentent significativement. De plus, le phénotype du cholestérol LDL devient mauvais. 52.1% des patients ont un phénotype LDL non A après 6 mois de régime. Cependant, les régimes cétogènes hypocaloriques, « fortifiés » en ω3, améliorent le rapport LDL / HDL en comparaison d'un régime hypocalorique classique (Moreno et al., 2014).

La tolérance au régime cétogène est le plus souvent mauvaise. Une étude rétrospective (Kang et al., 2004), menée sur 129 patients ayant suivi le régime cétogène sur une période de plus d'un an, a permis de montrer quels étaient les effets indésirables les plus souvent rencontrés.

Les patients étaient rattachés au centre de suivi des Épilepsies de l'Hôpital universitaire de Sanggye Paik. Quatre-vingt sept des 129 patients ont vu la mise en place de leur régime cétogène se faire selon le protocole de l'Hôpital John Hopkins. Ce protocole est initié par une période de jeûne d'environ 2 jours avant la mise en place du régime. La prise de boisson (eau) représente environ 75% des apports hydriques recommandés. Les autres patients (n=42) ont connu une introduction progressive de leur régime cétogène sans période de jeûne initiale. 1/3 de la portion énergétique fût donné le premier jour du protocole, 2/3 le jour suivant et la totalité au troisième jour. Le tout sans aucune restriction hydrique. Au cours de cette étude, des évaluations ont été programmées pour relever les complications du régime cétogène :

Les effets indésirables retrouvés au cours de l'étude sont rapportés dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Effets indésirables précoces et tardifs du régime cétogène classique

D'après Kang et al. (2004)

En nombre de patients (%)

Effets indésirables :	Apparition précoce (< 4s.)	Apparition tardive (>4 s.)	Effets d'apparition précoce et prolongée
Déshydratation [a]	60 (46.5)		
Inconfort gastro-intestinal[b]	50 (38.7)	36 (28)	13 (10.4)
Maladies infectieuses[c]	12(9,3)	27(21)	5(4)
Profil lipidique :			
↓ Hyper triglycéridémie	35(27,1)	26(21)	15(12)
↓ Hyper cholestérolémie	19(14,7)	25(20)	3(2.4)
↓ Hypo cholestérolémie HDL[d]	5(4)	1(0.8)	
Hyperuricémie	34(26,4)	10(8)	
Hypoglycémie symptomatique[e]	9(7)	1(0.8)	1(0.8)
Hypo protéinémie	7(5.5)	5(4)	
Hypo magnésie	6(4.7)	14(11.2)	1(0.8)
Hypo natrémies répétées	6(4.7)		
Hépatites	3(2.3)	7(5.4)	
Pancréatite aigüe	1(0.8)		
Acidose métabolique persistante	1(0.8)		
Ostéopénie		19	
Calculs rénaux		4(3.2)	
Hydronéphrose		1(0.8)	
Déficit en fer / anémie		2(1.6)	
Hypo carnitinémie secondaire		2(0.8)	
Cardiomyopathie		1(1.6)	
Pneumopathie lipoïde par aspiration	3(2.3)	6(4.6)	1(0.8)

a : une perte de poids > 5% du poids initial avec un pli cutané persistant

b : nausées, vomissements, diarrhées, constipation

c : pneumonies, cystites, état fébrile

d : HDL = Lipoprotéine de Haute Densité

e : glycémie sanguine < 40mg/dL avec nausées, léthargie, difficultés respiratoires, tachycardie et apparence pâle

Jours 0, 3, 6 et mois 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 :

NFS, Urée/créatinine, profil des enzymes hépatiques, profil lipidique, dosage des électrolytes, dosage du calcium/phosphore, de la phosphatase alcaline, de l'acide urique, des cétones, du glucose sanguin et une analyse urinaire.

Mois 0, 3, 6, 12, 24 :

Dosage des médicaments anticonvulsivants et échographie abdominale

Mois 0, 6, 12, 24 :

Dosage du zinc, radiographie du poignet et si besoin, mesure de la densité osseuse, dosage des vitamines D_3 et D_2 de l'ostéocalcine et échographie cardiaque.

Les complications en relation avec des anormalités biochimiques comme l'hyperuricémie, l'hyponatrémie, une acidose persistante, l'hypoprotéinémie et l'hypomagnésie peuvent avoir différentes causes. L'hyperuricémie peut être en relation avec des convulsions prolongées, une acidose métabolique et une déshydratation. Les hyponatrémies peuvent être en relation avec une déshydratation. L'acidose persistante n'a pas de causes retrouvées, mais pourrait refléter l'excès de production de corps cétoniques acides faibles. L 'hypo protéinémie retrouvée malgré des apports protéiques suffisants peut être due à la néoglucogenèse hépatique à partir des acides aminés (Kang et al., 2004).

Les hépatites pourraient être causées par des atteintes de la β-oxydation ou par une déficience en carnitine, spécifiquement chez les patients sous traitement par valproate, bien que la carnitine ait été prescrite en complément chez ses patients. Seulement, les hépatites restent une complication du traitement par régime cétogène, qu'il y ait co-administration de valproate ou non (Arslan et al., 2016).

Les complications apparaissant après traitement prolongé, comme l'ostéopénie, les calculs rénaux (à base d'oxalate de calcium ou d'acide urique) et les cardiopathies pourraient être liées à un déficit en vitamine D. L'apport d'eau ne modifiant pas le niveau de cétose doit être encouragé durant le traitement, ceci afin de lutter contre la déshydratation, l'hyponatrémie et la formation de calculs rénaux. Le Topiramate et le Zosinamide étant deux médicaments anticonvulsivants pouvant aggraver la formation de calculs rénaux, leur utilisation sous régime cétogène doit être limitée (Kang et al., 2004).

La plupart de ces effets pouvant être gérés durant le KD, ils ne doivent pas mener à une interruption du traitement. Cependant, des effets graves, comme les hépatites, les cardiopathies, certaines infections intercurrentes ou les pneumopathies lipoïdes (liées à une aspiration d'huiles synthétiques), ayant le plus souvent une issue fatale, doivent pouvoir être repérés précocement (Kang et al., 2004).

Si le régime à TCL est historiquement le premier régime capable d'induire un état de cétose à avoir été mis au point, il apparaît aujourd'hui que ce régime est dépassé par ses variantes. Les alternatives au KD combinent, en effet, les avantages d'être mieux tolérées par l'organisme, d'être plus faciles à appliquer, car moins restrictives sur les aliments autorisés et donc plus facilement acceptées par le patient et son entourage.

1.4.3. Le régime riche en triglycérides à chaînes moyennes (TCM)

Ce régime a été créé en 1971 par le Dr Huttenlocher afin de contrer les sévères restrictions alimentaires imposées par le régime classique. Les principaux acides gras de ce régime sont les acides caprylique, caprique, et par extension les acides caproïque et laurique (ou dodécanoïque), ce dernier étant très présent dans la graisse de coco. Cette diète cétogène comporte une ration de 1,2 / 1, soit environ 73% de l'énergie provenant des lipides pour 27% provenant des glucides et protides.

Le potentiel cétogène des TCM est supérieur à celui des TCL ! Le métabolisme des TCM, en plus d'être rapide, se réclame de moins d'énergie : Du fait de leur petite taille et de leur solubilité dans l'eau, les TCM contrairement au TCL sont mieux absorbés et plus rapidement transportés (liés à l'albumine) vers le foie. Comme l'intégration des TCM dans la matrice mitochondriale ne nécessite par leur activation préalable en Acyl-CoA, ils seront plus intensément transformés en cétones. En conséquence, moins de gras est nécessaire pour aboutir à une cétose suffisante. La part de non gras se voit augmenter au profit des protides et des glucides. Comme une portion de fruits et de légumes plus importante est tolérée, les carences en vitamines et minéraux seront moins importantes qu'avec le régime classique (Branco et al., 2016). L'étude comparative de la diète TCM avec un régime cétogène classique 3 : 1, montre une efficacité comparable des deux diètes dans leur capacité thérapeutique et leur potentiel cétogène, mais la diète à TCM montre un meilleur profil lipidique que le régime 3 :1 (Huttenlocher, 1976). Cependant, les huiles synthétiques sont très coûteuses et le traitement peut avoir un prix de revient très conséquent.

Différentes études montrent que parmi les acides gras saturés (AGS), les TCM semblent plus sûrs d'utilisation que les TCL dans la prévention des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques :

Une étude de 2001 mesurant l'impact des AGS sur le profil lipidique conclut que la consommation de graisses tropicales solides (notamment à base de laurate comme la graisse de coprah) impacte moins négativement le profil lipidique que la consommation des graisses industrielles, riches en acides gras saturés à chaînes longues de type –trans (de Roos et al., 2001). Ainsi, même si la consommation de graisses saturées n'est généralement pas recommandée, les TCM offriraient une meilleure alternative nutritionnelle.

En outre, Xinsheng Zhang et al ont montré que les TCM en promouvant le processus de transport inverse du cholestérol par les macrophages renversent l'athérogenèse (Zhang et al., 2016). Ajouté à cela, les TCM, étant moins susceptibles d'être stockés dans le tissu adipeux, ne donnent pas lieu à la formation du gras ectopique qui favorise la résistance à l'insuline et l'inflammation,

responsables notamment de l'apparition du DT2. (La graisse ectopique correspond à l'accumulation de graisses dans des sites anatomiques non classiquement associés au stockage de lipides). La faible capacité de stockage des TCM reflète le fait qu'ils servent très mal la synthèse de novo du diacyl-glycérol ou de l'acide phosphatidique (structure de base des glycérophospholipides comme la phosphatidylcholine et la phosphatidylsérine) (McCarty and DiNicolantonio, 2016).

Enfin, l'analyse de 60 essais cliniques contrôlés estime que remplacer 1% de l'énergie alimentaire issue des glucides par l'acide laurique augmenterait l'apoB de façon non significative de 5,6 mg / L, tout en augmentant l'apoA-I d'une valeur significative de 13,8 mg / L, ce qui diminue le rapport CT / HDL-C (Mensink et al., 2003). Ces modifications sont somme toute moins défavorables que celles engendrées par les autres acides gras saturés (TCL et TCM).

Dans la pratique, la diète riche en TCM, en comparaison du régime cétogène classique, se doit d'être introduite plus lentement afin de réduire l'apparition des effets digestifs secondaires (nausées, vomissements, diarrhée). En outre, ce régime ne sera pas instauré chez les enfants sous traitement par acide valproïque à cause d'un risque hépatique cumulatif !

1.4.4. Le régime modifié d'Atkins

Le régime Atkins modifié, comme son nom le laisse entendre, est une modification du régime minceur Atkins. Il a été créé à l'hôpital John Hopkins dans le but d'augmenter l'appétence du régime cétogène en limitant ses restrictions.

Ce régime a une ration cétogène beaucoup plus faible que celle d'un régime classique. Les enfants ne peuvent manger plus de 10 g de glucides par jour au début du régime. Puis, la consommation de sucre va se voir progressivement augmenter jusqu'à 20 ou 30 g de glucides par jour après quelques mois. À l'opposé du régime Atkins classique, on encourage la consommation de matières grasses. Environ 65 % des calories doivent provenir des matières grasses. La fraction cétogène de ce régime est donc d'environ 0.8 à 1.Tous les types de glucides sont ici autorisés. Le régime Atkins modifié a été décrit en tant que traitement pour l'épilepsie pour la première fois en 2003. (AboutKidsHealth, n.d.)

1.4.5. Le régime à faible indice glycémique (FIG)

Il a été observé que les aliments de fort indice glycémique, réintroduits malencontreusement par difficulté d'observance lors d'un régime cétogène classique, avaient tendance à générer des crises d'épilepsie plus fréquemment que les aliments de faible indice

glycémique réintroduits pour les mêmes raisons. Suite à cette observation est né le régime FIG. De même, dans une étude préalable du régime aux TCM, Huttenlocher et al. (1976) montrent qu'une infusion de sérum glucosé renverse rapidement le taux de βHB et favorise la réapparition de trouble de l'EEG et même de crises épileptiques.

Le régime ou traitement à faible indice glycémique (TFIG) permet une plus grande consommation de glucides que le régime classique, le régime à TCM ou le régime modifié d'Atkins. 40 à 60 g de glucides quotidiens sont autorisés, à condition que ces glucides proviennent d'aliments à faible indice glycémique. Cet indice représente la mesure dans laquelle un aliment élève la glycémie deux heures après son ingestion. Cet indice est mesuré par rapport à un aliment de référence dont d'indice est dit égal à 100. Plus l'indice est élevé, plus la glycémie tend à augmenter rapidement, entraînant ainsi une hausse de la sécrétion de l'insuline. Le TFIG contient toutefois plus de matières grasses qu'une alimentation dite normale. Environ 65 % des calories proviennent des lipides, 25 % des protéines et 10% de glucides avec un indice glycémique bas (<50). (AboutKidsHealth, n.d.)

Le TFIG a été reconnu en tant que traitement pour la première fois en 2005. Plusieurs études démontrent l'efficacité et la faisabilité du traitement dans la prise en charge de l'Épilepsie pharmacorésistante (Coppola et al., 2011 ; Karimzadeh et al., 2014). Ces mêmes études mettent en avant le fait que le TFIG n'expose que très peu les enfants à des effets indésirables dommageables. Selon l'étude de Karimzadeh et al. (2014), la forte teneur en triglycérides de la diète augmente en moyenne leur valeur sanguine de 12.6%, ce qui, selon les auteurs, n'a pas d'implications métaboliques majeures du fait que le niveau le plus haut détecté était de 150 mg/dL (N : 35-150 mg/dL). Aussi, la créatinémie est augmentée chez près d'un tiers des patients, ce qui est certainement dû à la forte teneur protéique du régime. L'existence préalable d'une insuffisance rénale devient ainsi une contre indication au régime.

1.4.6. Le jeûne intermittent.

Jeûner de façon intermittente pourrait être une excellente façon de placer son organisme en état de cétose. Une des variantes du jeûne intermittent, la méthode « *tu mangeras demain* », alterne entre une journée de restriction alimentaire totale et une journée de nutrition non limitée. Cette méthode permet d'obtenir chez le Rat une élévation suffisante des corps cétoniques dans le sang, davantage même qu'avec un régime cétogène classique (Wang et al., 2017).

1.4.7. Les contre-indications aux régimes cétogènes

Il est évident que les patients souffrant d'un déficit du métabolisme des acides gras peuvent subir une très grave altération de leur état général *(c.à.d., coma, mort…)* lors de la mise en place d'un régime cétogène ou même lors d'une période de jeûne ! Avant toute mise en place d'un KD chez un patient, ***ces désordres métaboliques doivent donc être recherchés.*** Ainsi, le KD est formellement contre indiqué si un ou plusieurs déficits métaboliques (résumés dans le tableau ci-dessus) sont présents. Aussi, certaines situations particulières amènent à reconsidérer la pertinence du régime.

Tableau 3 : Les contre-indications aux régimes cétogènes

Issu de Kossoff et al., 2009

Les contre-indications aux régimes cétogènes	
Absolues	Les troubles du transport des acides gras
	❖ Le déficit primaire en Carnitine
	❖ Le déficit en Carnitine palmitoyltransférase (CPT) I ou II
	❖ Le déficit en Carnitine translocase
	Les troubles de la β-oxydation
	❖ Déficit en acyl-CoA déshydrogénase* ❖ */ des acides gras à chaîne moyenne (MCADD)* ❖ */ des acides gras à chaîne longue (LCADD)* ❖ */ des acides gras à chaîne courte (CCADD)*
	❖ Déficit en 3-hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase ❖ */ des acides gras à chaîne longue (LCHADD)* ❖ */ des acides gras à chaîne moyenne (MCHADD)*
	Le déficit en Pyruvate carboxylase
	La porphyrie (Le manque de sucre sous KD peut exacerber une porphyrie intermittente aigue).
Relatives	L'incapacité à maintenir un niveau de nutrition suffisant
	L'identification d'un foyer épileptique focal répondant d'un traitement chirurgical
	La non compliance de l'enfant ou des parents au régime ainsi que l'incapacité à le comprendre

*Flavoenzyme qui catalyse la 1ère étape de la β-oxydation)

**Enzyme qui catalyse cette réaction : (Pyruvate + CO_2 + ATP → oxaloacétate + ADP_{+Pi}). Elle intervient dans l'Anaplérose, Krebs, la néoglucogenèse, la lipogenèse

1.5. Les esters de cétones

L'utilisation des régimes cétogènes est une façon d'atteindre la cétose sans priver le corps en nutriments, les esters de cétones permettent à contrario d'obtenir une augmentation de la cétonémie sanguine sans imposer de régime alimentaire particulier. Ces derniers placent alors le corps dans une situation métabolique inédite. Quels avantages notre organisme peut-il tirer de cet apport exogène en corps cétoniques ? Et ce, dans un moment ou celui-ci ne serait pas disposé à la synthèse endogène des cétones ni par le jeûne, ni par un régime alimentaire riche en corps gras.

En 2012, l'administration d'esters de cétones (EC) chez l'homme permet de démontrer la tolérance de ces formules et leur capacité à induire une cétonémie suffisante chez des adultes sains (Clarke et al., 2012). Chez le Rat, l'administration d'EC par voie orale permet d'obtenir une cétonémie suffisante (>0.5mM/L), sans besoin de restrictions en sucres, et 28 jours de complémentation en EC n'influence que peu le bilan lipidique (Tc, HDLc, LDL, TG) (Kesl et al., 2016). Il est à signaler que la supplémentation en EC induisait alors une baisse significative de la glycémie, et cela de façon plus importante dans le groupe complémenté en EC et TCM. La diminution de la glycémie est alors inversement proportionnelle à l'augmentation de la cétonémie. Fait intéressant, car l'administration d'esters de cétones associés à des TCM permet alors de contrôler la glycémie chez le Rat. (Kesl et al., 2016)

Une méta-analyse de cinq études séparées, rassemblant 39 athlètes de haut niveau, a montré que le métabolisme « céto-glucidique » augmente les performances physiques. Cela en partie parce que les cétones et le glucose entrent de façon compétitive dans la voie de la respiration oxydative. En conséquence, la cétose diminue la glycolyse musculaire et la production d'acide lactique qui accompagnent les efforts d'endurance et augmente l'oxydation des acides gras, et ce même en présence de glycogène musculaire, d'un taux d'insuline élevé ou de co-ingestion de sucres. Les auteurs de cette analyse concluent que les résultats obtenus contiennent non seulement des indices sur la façon d'augmenter le potentiel humain, mais que ces résultats offrent avant tout la possibilité d'une meilleure compréhension quant à l'utilisation de nos alternatives métaboliques dans le maintien de la santé et la lutte contre la maladie (Cox et al., 2016).

L'infusion de Béta-Hydroxybutyrate chez l'adulte volontaire sain, induit une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation du débit sanguin, de même qu'une diminution de la consommation de glucose contrebalancée par une augmentation de la consommation du βHB par le myocarde (Gormsen et al., 2017). Les cétones augmentant la

consommation en oxygène d'un organe, les auteurs s'interrogent alors sur la possible utilisation de ces espèces dans l'insuffisance cardiaque. Cette étude fût menée à la suite de l'observation que les bloqueurs des SGLT2, de possibles futurs médicaments utilisés dans le traitement du DT2 augmentent le taux circulant de βHB et assurent une protection cardiaque (Mudaliar et al., 2016).

Nous devrions nous interroger sur la place réglementaire des esters de cétones et même des corps cétoniques dans un possible arsenal thérapeutique. En effet, ces substances, de par leurs effets et leur possible administration exogène, répondent à la définition du médicament. *« On entend par médicament, toute substance ou composition […] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée en vue […] de restaurer, corriger, ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (Article L.5111-1 du code de la Santé publique)*

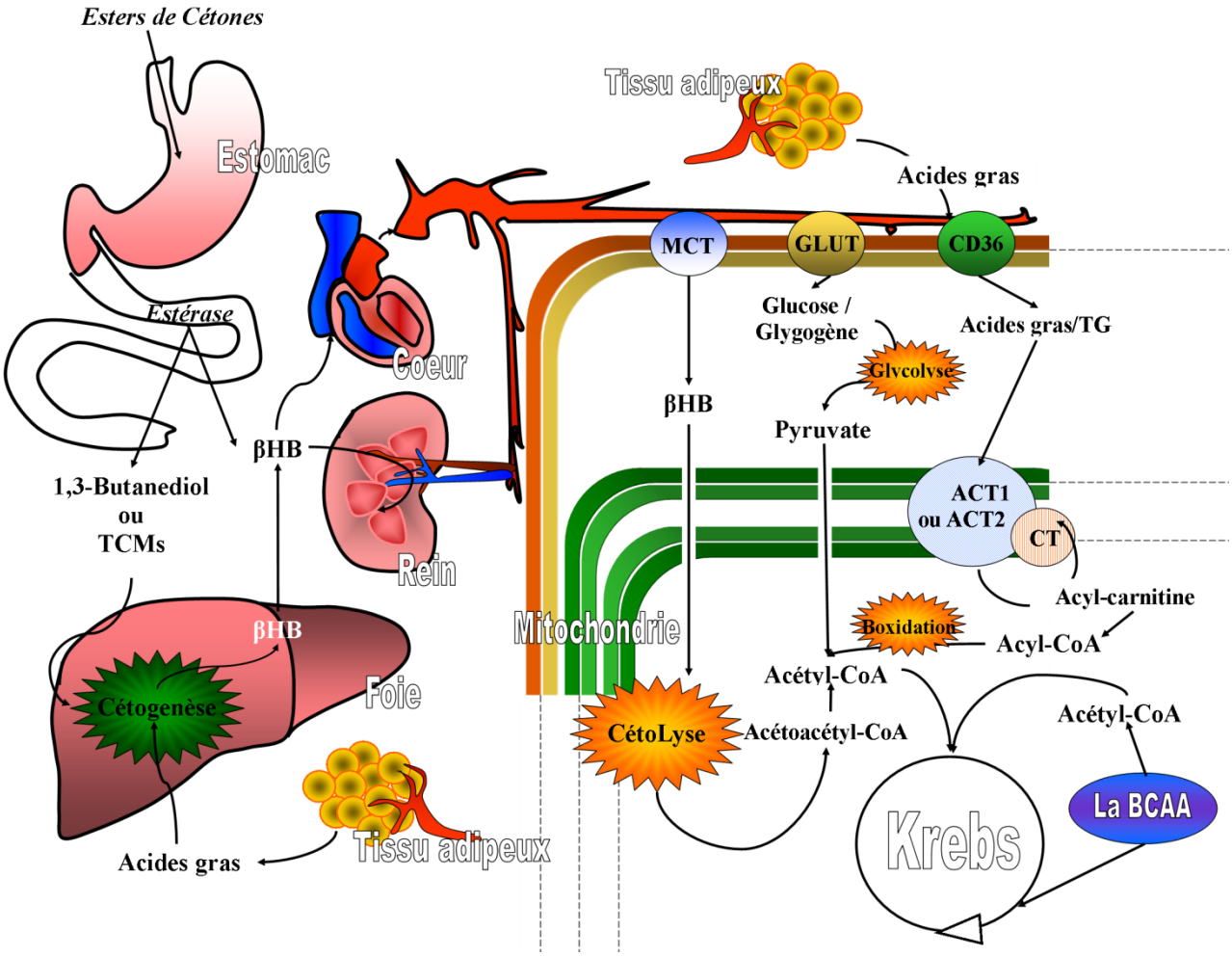


Figure 8 : Effet des esters de cétones sur le métabolisme oxydatif

Adapté de Cox et al., (2016)

Les EC sont hydrolysés dans l'intestin par des estérases non spécifiques qui les clivent en βHB et 1,3-butane-diol. Les métabolites sont absorbés dans la circulation portale et le butane-diol effectue un premier passage hépatique où il est transformé en βHB relargué dans la circulation générale. Il sera importé dans le cytosol et les mitochondries des cellules cibles via les transporteurs MCTs. Le glucose est transporté par les GLUT et les acides gras libres par le transporteur CD36. Les métabolites issus de la dégradation de ces espèces chimiques ont tous la capacité d'entrer dans le cycle de KREBS.

CD 36 = FAT (Fatty acid translocase) ; BCCA = Branched chain amino-acid ; ACT1/2 = acyl carnitine translocase 1/2 ; CT = Carnitine Translocase ; GLUT = Glucose transporteur ; MCT = transporteur des monocarboxylates

2. Les effets neurométaboliques antiépileptiques des régimes cétogènes, comparaison et analogie avec les anticonvulsivants.

2.1. Les régimes cétogènes et les maladies métaboliques

Si le concept des thérapies diététiques introduit depuis plus d'un siècle est considéré avec le plus grand intérêt depuis ces deux dernières décennies comme traitements alternatifs des épilepsies pharmacorésistantes, le régime cétogène (donc la cétose), sert depuis longtemps la prise en charge de maladies métaboliques. Le régime cétogène (ou KD) est un traitement indispensable de la maladie de Vivo, du déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH) et des déficits de la chaine respiratoire mitochondriale (Burger et al., 2008).

2.1.1. La maladie de Vivo

Le syndrome de déficit en transporteur du glucose de type 1 (GLUT-1 DS) est une maladie métabolique responsable d'une encéphalopathie traitable par régime cétogène. Dans ce syndrome, un variant pathogénique du gène *SLC21A* cause un déficit de transport du glucose au cerveau. Bien que ces variants apparaissent le plus souvent de novo, la transmission peut se faire sous le mode autosomique dominant.

Cliniquement, il est retrouvé chez l'enfant une ***encéphalopathie épileptique pharmacorésistante*** accompagnée d'une microcéphalie. L'encéphalopathie se traduit par un retard du développement psychomoteur, une spasticité, une ataxie, une dysarthrie et d'autres troubles neurologiques paroxystiques. Les symptômes de cette maladie débutent vers l'âge de 1 à 4 mois. Le déficit en glucose cérébral est mis en évidence biochimiquement par une hypoglycorachie en l'absence d'hypoglycémie. Cette anomalie biochimique est ensuite confirmée par une analyse moléculaire du gène *GLUT-1* ainsi que par des études d'absorption du glucose et d'immunoréactivité érythrocytaire. (Verrotti et al., 2012 ; "Orphanet: Encéphalopathie par déficit en GLUT1," n.d.)

Le régime cétogène et la cétose l'accompagnant permettent alors de rétablir un développement psychomoteur normal et de pallier les crises d'épilepsies. Les cétones empruntent alors le cheminement des transporteurs MCT pour nourrir le cerveau.

2.1.2. La prise en charge des maladies mitochondriales

2.1.2.1. Les maladies mitochondriales (Branco et al., 2016)

Ces pathologies touchent les complexes de la chaine respiratoire et peuvent être la conséquence d'une atteinte génétique au niveau de l'ADN mitochondrial (ADN_{mt}) ou bien de l'ADN nucléaire, codant pour les protéines mitochondriales et résultant en un dysfonctionnement mitochondrial. Bien que ces maladies soient rares, leur prévalence est estimée à 1/8500 chez l'enfant. Cependant, des variants peuvent être diagnostiquées sans que la maladie ne se manifeste, du fait de la présence d'ADN_{mt} de type sauvage et muté au sein d'une même cellule (ou hétéroplasmie). La mère étant la donneuse de mitochondries pour l'enfant, la probabilité de voir apparaître la maladie chez celui-ci augmente si sa mère est porteuse d'anomalies mitochondriales au sein de ses cellules germinales (Alberts et al., 2011a). Les régimes cétogènes stimulant la biogenèse mitochondriale, diminuent le stress oxydatif et augmentent la réserve énergétique des neurones (Bough et al., 2006). Ils sont donc une alternative nutritionnelle dans la prise en charge des maladies mitochondriales. Le déficit du complexe pyruvate déshydrogénase en est un exemple.

2.1.2.2. Le déficit en complexe pyruvate déshydrogénase

Ce complexe (PDC) est l'association de trois enzymes intervenant séquentiellement pour catalyser la décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl-CoA. La pyruvate déshydrogénase (ou PDH) est la première des trois enzymes du complexe. Cette réaction assure la liaison entre la glycolyse et le cycle de Krebs. Au niveau cérébral, 50 % de l'enzyme se trouve sous forme activée. Le pyruvate protège l'enzyme de son inactivation par phosphorylation. L'insuline active la PDH dans le foie, le cœur et le tissu adipeux (Fouque et al., 1998).

La déficience du Complexe Pyruvate Déshydrogénase (PDC) est un bloc majeur du métabolisme oxydatif du pyruvate mitochondrial. Cela entraîne une acidose lactique congénitale et des anomalies structurelles et fonctionnelles du système nerveux central.

Pour fournir au cerveau en développement une source secondaire d'Acétyl-CoA, un régime cétogène doit être mis en place. Le βHB, source secondaire d'acétyl-CoA permet alors d'assurer un approvisionnement énergétique normal des neurones et des astrocytes en contournant la voie du PDC (Pliss et al., 2016).

2.1.2.3. La composante épileptique des maladies mitochondriales

Chez près de 40% des enfants ayant une maladie mitochondriale, l'épilepsie fait partie du phénotype clinique. Le KD a été signalé comme sûr et efficace dans la prise en charge des maladies mitochondriales, principalement celles résultant d'une altération du Complexe I de la chaîne de phosphorylation oxydative mitochondriale. Les études de Kang et al. ont montré que chez 50% de leurs patients il y a eu un arrêt des crises épileptiques après mise sous KD (Kang et al., 2004).

Les anomalies mitochondriales se caractérisant par des anomalies des cheminements métaboliques conduisent à un déficit de la production énergétique. Elles atteignent principalement les tissus très énergivores comme le cerveau, les muscles, le cœur, la rétine et le système endocrinien. C'est pour cela que l'apparition de crises convulsives fait souvent partie du tableau clinique de ces maladies (Branco et al., 2016).

2.2. La maladie épileptique

2.2.1. Donnés épidémiologiques

D'après l'OMS, environ 50 millions de personnes dans le monde sont atteintes d'Épilepsie, ce qui en fait l'une des affections neurologiques les plus fréquentes. Près de 80% des personnes souffrant de cette maladie vivent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Parmi ces personnes, près des trois quarts ne bénéficient pas du traitement dont elles ont besoin, alors que la maladie pourrait être traitée dans près de 70% des cas. L'épilepsie et son caractère clinique amène les personnes en souffrant à être stigmatisées dans de nombreuses régions du monde ("OMS | Épilepsie," n.d.).

Prévalence

Il est estimé dans une population générale que la proportion de personnes souffrant d'épilepsie évolutive (c'est-à-dire avec un caractère chronique de la maladie ou une nécessité de traitement) à un moment donné se situe entre 4 et 10 pour 1000 personnes ("OMS | Épilepsie," n.d.).

Incidence

À l'échelle mondiale, on estime que l'épilepsie est diagnostiquée chez 2,4 millions de personnes chaque année. Dans les pays à revenu élevé, le nombre annuel de nouveaux cas dans la population générale se situe entre 30 et 50 pour 100 000 personnes. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, ces chiffres peuvent être jusqu'à deux fois plus élevés ("OMS | Épilepsie," n.d.).

Conséquences économiques et sociales

L'épilepsie représente 0,6% de la charge mondiale de morbidité, une mesure basée sur le temps et combinant les années de vie perdues à cause de la mortalité prématurée et le temps vécu dans un état de santé qui n'est pas optimal. Elle a aussi des conséquences économiques importantes en termes de besoins de soins de santé, et liées aux décès prématurés ("OMS | Épilepsie," n.d.).

2.2.2. Les syndromes et les crises épileptiques

L'Épilepsie est trop complexe pour être considérée comme une maladie. Il s'agit plus d'un ensemble de syndromes caractérisés par la probabilité d'apparition de crises épileptiques dont les étiologies sont multiples et très variées.

2.2.2.1. Les crises épileptiques, ou crises convulsives

« *Une crise épileptique est un ensemble de manifestations cliniques, neurologiques paroxystiques et imprévisibles provoquée par l'hyper-synchronisation et l'hyper-activation soudaines et transitoires d'un groupe de neurones cérébraux* » (Tranchant and Azulay, 2012). Les crises épileptiques survenant de façon isolée peuvent être la conséquence d'un processus toxique ou métabolique (comme les convulsions hyperthermiques du nourrisson). Dans le cas contraire, la crise épileptique est un symptôme d'une maladie (ou syndrome) épileptique.

L'analyse électro-encéphalo-graphique (EEG) et clinique des crises permet de distinguer les crises généralisées des crises partielles :

Les crises généralisées :

Dans les crises généralisées, la décharge épileptique intéresse d'emblée l'ensemble du cerveau de façon bilatérale, synchrone et symétrique. Une crise peut être généralisée malgré une origine potentiellement locale ayant impliqué de suite des réseaux étendus corticaux et sous corticaux des deux hémisphères cérébraux.

Les crises partielles :

Dans les crises partielles, la décharge épileptique a un début focal, c'est-à-dire qu'elle intéresse une population de neurones limitée à un hémisphère cérébral. La crise peut être très localisée ou impliquer une région plus étendue (Cambier et al., 2012). Pour chaque type de crise partielle, la zone d'initiation est constante d'une crise à l'autre chez un même patient. Ainsi, chez un même patient, les crises sont stéréotypées. Dans certains cas, pour une même zone d'initiation, il existe plusieurs réseaux de propagation ainsi responsables de plusieurs types de crises. Aussi, des

voies de propagation préférentielles peuvent impliquer l'hémisphère controlatéral (Tranchant and Azulay, 2012).

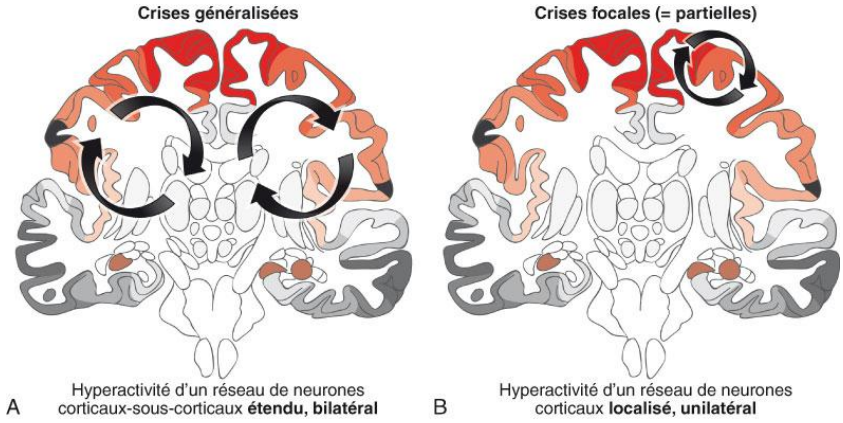


Figure 9 : Les crises généralisées (A) et les crises focales (partielles) (B).

Issue de : ***« Collège des enseignants en Neurologie - Épilepsies de l'enfant et de l'adulte »***

2.2.2.2. L'Épilepsie maladie ou les syndromes épileptiques

« *Les épilepsies sont un ensemble de syndromes et de maladies caractérisées par une* ***prédisposition durable*** *du cerveau à présenter des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales qui en découlent.* » (Tranchant and Azulay, 2012). En 2013, la ligue internationale contre l'Épilepsie propose que l'Épilepsie soit une maladie cérébrale définie par une quelconque des manifestations suivantes :

- ✓ Apparition d'au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24H.
- ✓ Apparition d'une seule crise non provoquée, associée à une probabilité de survenue de crises au cours de la décennie suivante, similaire au risque général de récurrence (au moins 60%) observé après deux crises non provoquées.
- ✓ Diagnostic d'un syndrome épileptique (Fisher et al., 2014).

2.2.3. Etiologie

2.2.3.1. Etiologie des Crises épileptiques

« *L'étiologie ne doit pas être confondue avec les facteurs déclenchant, car certaines étiologies entraînent une tendance durable à la survenue de crise.* » (Fisher et al., 2014). Des causes toxiques et médicamenteuses peuvent expliquer la survenue de crises épileptiques mais ne définissent pas un syndrome épileptique. Il convient en cas de crise généralisée isolée d'exclure tous les facteurs déclenchants possibles. A titre d'exemple, les troubles métaboliques,

résultant ou non d'un processus toxicologique, un sevrage alcoolique ou médicamenteux, une maladie infectieuse, une pathologie vasculaire (hématome ; infarctus, traumatismes crâniens, etc) peuvent engendrer une ou des crises convulsives. (Tranchant and Azulay, 2012)

- Les crises généralisées peuvent :

  - être secondaires à une étiologie, métabolique, médicamenteuse ou toxique ;
  - être la manifestation d'une épilepsie généralisée génétique et s'intégrer alors dans un syndrome bien défini.

- Les crises partielles sont :

  - dans la majorité des cas, secondaires à une lésion cérébrale (cause structurelle) qui peut être ancienne ou aiguë (traumatique aigüe résolutive ou non) ;
  - plus rarement, et uniquement lorsqu'elles débutent dans l'enfance, liées à une origine génétique présumée (Collège des enseignants en Neurologie, n.d.).

2.2.3.2. Etiologie des syndromes épileptiques

Deux grandes étiologies sont retenues concernant l'épilepsie-maladie. Cette dernière peut être le résultat de lésions acquises ou bien d'anomalies génétiques (elle est alors idiopathique ou métabolique). L'opposition entre ces deux grandes origines n'est pas absolue, un facteur génétique pouvant être la cause d'une épilepsie lésionnelle.

- Les épilepsies idiopathiques

  Il s'agit généralement d'épilepsies généralisées. Les causes génétiques concerneraient jusqu'à 40% des épilepsies, mais seulement quelques-unes sont accessibles à un diagnostic chromosomique. La mise en avant d'une origine génétique peut être réalisée par un contexte familial particulier, les données EEGraphiques ou la symptomatologie associée. Les causes génétiques ne sont pas forcément l'apanage de l'enfant. Ces pathologies peuvent être de révélation bien plus tardive. Une origine génétique est, si elle n'est pas prouvée, fortement suspectée. Il s'agit couramment d'une hérédité déterminant une susceptibilité aux facteurs environnementaux qui provoquent les crises.

- Les épilepsies métaboliques

  Les crises d'épilepsie et les syndromes épileptiques sont la conséquence directe du déficit d'une voie métabolique. C'est notamment le cas de la maladie de Vivo.

- Les épilepsies structurelles

Les crises d'épilepsie et les épilepsies sont la conséquence de lésions structurelles. La mise en évidence de la lésion causale a été facilitée par les progrès en imagerie médicale. Les causes de cette lésion structurelle sont nombreuses et peuvent découler de différents mécanismes pathogènes comme l'oncogenèse ; les malformations vasculaires (c'est le cas des cavernomes cérébraux) ; les lésions cicatricielles (traumatiques ou vasculaires) ; les réactions immunitaires (dans la neurocycsteriose, liée à la formation de kystes actifs ou calcifiés, et dans l'encéphalite de Rasmussen, où des anticorps dirigés contre le récepteur NMDA sont souvent retrouvés).

2.2.4. Physiopathologie

Le processus de développement d'un foyer épileptique, aussi appelé épileptogenèse, est un processus méconnu. Une fois le processus accompli, une population de neurones acquiert un état d'hyperexcitabilité et une tendance durable à décharger de façon hypersynchrone. L'hyperexcitabilité neuronale est essentiellement liée à une instabilité ionique de la membrane cellulaire ou à un déséquilibre entre les neurotransmissions inhibitrices et excitatrices (Cambier et al., 2012).

La propagation du processus épileptique peut rester limitée de façon locale grâce à la mise en jeu de processus inhibiteurs GABAergiques. Mais une défaillance de ces mécanismes inhibiteurs induit la généralisation secondaire de la crise et ce parfois de façon très précoce, au point de masquer le point de départ focal. L'imagerie fonctionnelle montre au niveau du foyer épileptique une augmentation du débit sanguin, de la consommation d'oxygène et de glucose lors d'une crise, alors que, à distance des crises le foyer apparaît comme une zone d'hypo métabolisme (Cambier et al., 2012).

2.2.5. Diagnostic

Après suspicion d'une première crise, et exclusion des diagnostics différentiels, le clinicien doit demander la réalisation d'un IRM et d'un EEG. Il est nécessaire d'interroger le patient et son entourage sur la survenue et la description des crises. Le diagnostic d'épilepsie repose avant tout sur l'interrogatoire du patient.

La neuroradiologie

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) permet un diagnostic précis des lésions intracrâniennes responsables du déclenchement de crises épileptiques dans le cas d'une origine structurelle. Dans certains cas, des explorations isotopiques (TEP) sont pratiquées. Elles permettent de localiser la zone épileptogène grâce à une mesure de la capture et du métabolisme

de corps énergétiques (18-FDG). Ces explorations isotopiques permettent la définition de la zone de résection lorsqu'un traitement chirurgical est envisagé.

L'électroencéphalographie.

L'apport de l'EEG (électroencéphalogramme) n'est pas un pré-requis. En effet, entre deux crises, l'EEG est le plus souvent normal, surtout lorsqu'il s'agit de crises épileptiques à point de départ focal profond. Un EEG normal n'élimine pas le diagnostic d'épilepsie. De plus, un EEG anormal sans traduction clinique de crises épileptiques ne doit pas faire poser le diagnostic d'Épilepsie.

Diagnostic biologique

Il doit rechercher des causes toxiques ou métaboliques de déclenchement de la crise d'épilepsie. Il comporte des analyses sanguines, du LCR et même parfois tissulaires.

2.2.6. Complications des épilepsies

La survenue d'une crise épileptique peut entraîner un état « déficitaire » chez le patient. C'est un état transitoire survenant avant la récupération fonctionnelle et retour à la normale de l'encéphale. Des troubles métaboliques (acidose lactique, cyanose…) peuvent être retrouvés durant cette phase. Si une deuxième crise épileptique survient pendant la phase de récupération, ou si une crise tonico-clonique dure plus de 5 minutes, ou encore si une crise focale voire des absences durent plus de 20 à 30 minutes, alors on parle de mal épileptique. La prise en charge de cet état de mal épileptique comme une urgence médicale est primordiale afin d'éviter les lésions neurologiques postérieures (nécroses laminaires corticales).

«*La question de savoir si la répétition des crises peut en elle-même entraîner un déclin cognitif reste discutée. Dans la mesure où cette question est posée essentiellement à propos des épilepsies réfractaires, la responsabilité des effets secondaires des médicaments ne doit pas être sous estimée* » (Cambier et al., 2012).

2.2.7. Place des médicaments anticonvulsivants dans la prise en charge de l'Epilepsie

La prise en charge de l'Epilepsie infantile passe premièrement par une tentative de suppression des crises.

- ***Le traitement curatif*** a pour but de supprimer la cause de la maladie soit en procédant à l'ablation chirurgicale d'une lésion évolutive, soit en installant des mesures dirigées contre les facteurs déclenchants (c'est l'éviction des facteurs favorisants).
- ***Le traitement symptomatique*** de la maladie passe quant à lui par la prescription de médicaments anticonvulsivants, efficaces dans 60 à 70 % des cas seulement. L'objectif de la prise en charge est le contrôle des crises avec un minimum d'effets indésirables, une suppression des crises au prix d'une mauvaise tolérance n'étant pas acceptable. Les formes pharmacorésistantes de la maladie (environ 30%) sont parfois accessibles à une solution chirurgicale (comme la stimulation intermittente du nerf vague gauche) ou à une solution diététique cétogènique (Collège des enseignants en Neurologie, n.d.).

Il ne faut pas oublier que traiter un enfant souffrant de crises épileptiques c'est aussi assurer un soutien pédagogique, car le malade peut ne connaître les crises que par le regard des autres ou par les conséquences même des crises. Une aide psychologique est également très importante car, si la menace d'une crise est permanente, sa survenue est imprévisible. Enfin, l'accompagnement social essaiera de prévenir les conséquences néfastes de la maladie sur la scolarisation et les loisirs (Collège des enseignants en Neurologie, n.d.).

2.2.7.1. Les grandes classes d'Anticonvulsivants

Il n'existe pas de classification officielle des médicaments anticonvulsivants. Ces derniers peuvent être classés de différentes façons : chronologique, pharmacologique ou même en fonction de leur spectre d'activité. Les deux derniers types de classification sont ici ceux qui nous intéressent. Ces classifications vont nous permettre de rendre compte des capacités et des spécificités d'action des anticonvulsivants (ou antiépileptiques). Le but n'est pas ici d'être exhaustif, mais plutôt de replacer les principaux antiépileptiques dans une classification simplifiée afin de pouvoir par la suite établir une comparaison avec les régimes cétogènes.

Le tableau suivant est réalisé d'après le site du collège national de pharmacologie médicale, il rend compte d'une façon simplifiée du spectre d'action des antiépileptiques (pharmacomedicale.org," n.d.).

Tableau 4: Spectre d'action des médicaments antiépileptiques

<table>
<tr><th>Antiépileptiques polyvalents</th><th>Antiépileptiques sans action sur les absences ou les myoclonies
(voire entraînant une aggravation*)</th><th>Antiépileptiques d'action spécifique</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Diazépam
Clonazépam
Acide Valproïque
Lamotrigine</td><td rowspan="2">(Ox)carbamazépine*
(Fos)Phénytoïne
Phénobarbital
Tiagabine*
Gabapentine*
Vigabratin*</td><td>Épilepsies avec absences
Ethosuximibe</td></tr>
<tr><td>Épilepsies partielle
Zonisamide
Pérampanel</td></tr>
<tr><td colspan="3">Topiramate et Lévétiracétam
(Efficacité probable sur les absences)</td></tr>
</table>

Les crises généralisées : *Tonico-cloniques, absences ou myocloniques*

Les crises partielles : *Possiblement secondairement généralisées*

2.2.7.2. Les 4 types de pharmacodynamie des anticonvulsivants

La plupart des médicaments antiépileptiques vont provoquer une altération de la balance entre les stimuli excitateurs et inhibiteurs. Les soulagements symptomatiques opérés par les anticonvulsivants résultent d'interactions avec une grande variété de cibles moléculaires.

Les effets sur ces cibles peuvent être catégorisés en 4 groupes principaux (Rogawski et al., 2016) :

- (1) ***Diminution de l'action excitatrice médiée par le Glutamate***, par des effets sur les récepteurs ionotropiques du glutamate, incluant les récepteurs AMPA, NMDA et Kaïnate.
- (2) ***Modulation de la machinerie d'exocytose glutamatergique,*** par inhibition de la glycoprotéine des vésicules synaptiques de type 2A (SV2A) ou bien par action sur la sous-unité **α2δ1** du canal calcique voltage dépendant permettant l'exocytose
- (3) ***Modulation des trains de potentiel d'action*** pré/post-synaptiques excitateurs, par des effets sur des canaux voltage dépendants, sodiques, potassiques ou calciques.
- (4) ***Augmentation de l'action inhibitrice médiée par le GABA***, par des effets sur les récepteurs du GABA ; sur le transporteur GAT1 ; ou encore sur la GABA Transaminase.

Cibles Moléculaires	Anticonvulsivants
Action sur les récepteurs au Glutamate	
- **Récepteur AMPA**	**Pérampanel, Topiramate**
- **Récepteur NMDA**	**Felbamate, Valproate**
- **Récepteur au Kaïnate**	**Topiramate**
Inhibition de la machinerie synaptique du Glutamate	
- **La glycoprotéine SV2A**	**Lévétiracétam**
- **Les s.u. α2-δ1 des CaV de type P/Q**	**Gabapentine, Prégabaline**
Modulation de l'influx nerveux	
- **Les canaux sodiques Vd**	(Ox)**Carbamazépine,** (Fos)**Phénytoïne, Lamotrigine, Felbamate** avec possiblement, **Topiramate, Rufinamide et Zonisamide**
- **Les canaux potassiques Vd 7**	**Retigabine** (=Ezogabine)
- **Les canaux calciques Vd de type T**	**Ethosuximibe, valproate**
Action sur la synapse GABAergique	
- **Le transporteur GAT1**	**Tiagabine**
- **La GABA transaminase**	**Vigabratine**
- **Les récepteurs GABAa**	**Benzodiazépines, Barbituriques, Topiramate, Retigabine, Felbamate**
- **Mécanisme d'action inconnu**	**Gabapentine, Valproate, Topiramate, Zonisamide, Felbamate**

Tableau 5 : Sites d'action des principaux médicaments anticonvulsivants

D'après Rogawski et al. (2016)

2.2.7.3. Les effets résultants

L'interaction entre les agents pharmacologiques et leur(s) cible(s) moléculaire(s) respective(s) aboutit à modifier les propriétés d'excitabilité des neurones par une altération des voies excitatrices et/ou inhibitrices. Les agents pharmacologiques réduisent ainsi la probabilité d'apparition de convulsions, soit en modifiant les capacités intrinsèques des neurones à générer des trains de potentiels d'action, soit en réduisant la capacité d'un ensemble localisé de neurones à s'hyper-synchroniser. En conséquence, une intervention pharmacologique visant une cible moléculaire isolée peut limiter le risque d'apparition de crises seulement si son mécanisme d'action répond au désordre à l'origine d'un syndrome épileptique donné. Cela fait la quasi-spécificité d'action des anticonvulsivants et la probabilité d'apparition d'échecs thérapeutiques.

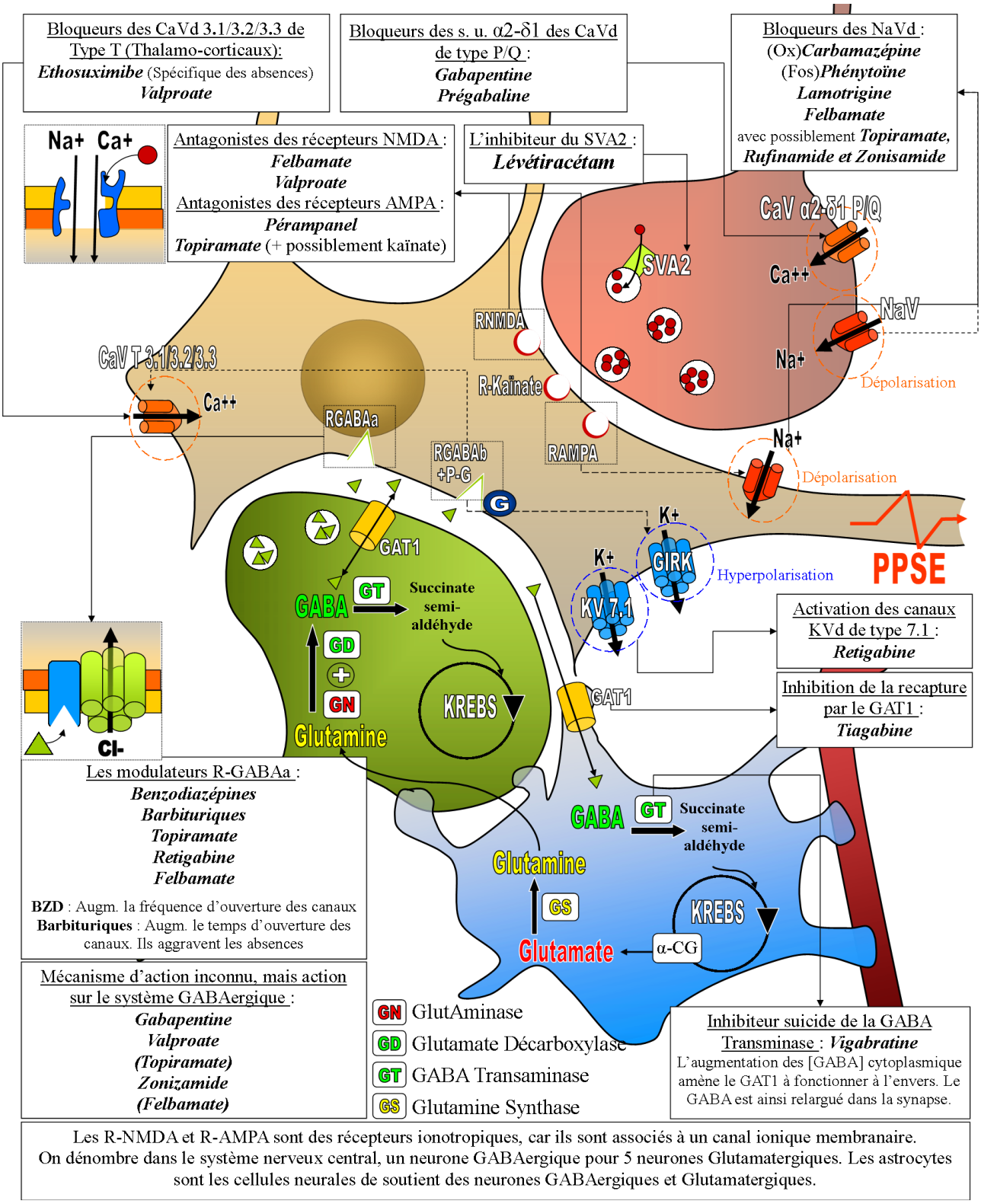


Figure 10 : Modulation des neurotransmissions GABAergique et Glutamatergique par les médicaments anticonvulsivants.

Figure réalisée d'après plusieurs études, livres et articles ayant servis la préparation de ce document.

L'astrocyte est représenté en bleu, la terminaison GABAergique en vert, la terminaison glutamatergique en rouge et le neurone relai en sable.

2.2.8. Les épilepsies pharmacorésistantes.

2.2.8.1. L'épilepsie pharmacorésistante

Dans une étude du « *New England Journal of Medicine* » (Kwan and Brodie, 2000), il est constaté, sur 470 patients (enfants, adolescents et adultes) traités en première intention par une pharmacothérapie après diagnostic d'un syndrome épileptique que :

- 301 (64%) patients ont vu leur épilepsie contrôlée par un traitement médicamenteux,
- 222 (47%) seulement, ont répondu complètement à un premier médicament,
- 61 (13%) à un deuxième médicament,
- et seulement 6 (1%) à un troisième médicament.
- L'épilepsie était contrôlée par une bithérapie antiépileptique dans seulement 3% des cas (n=12) !

Si les modèles de pharmacorésistance sont nombreux, il est en pratique nécessaire de définir la pharmacorésistance ainsi que son caractère permanent, notamment dans une perspective de prise en charge chirurgicale.

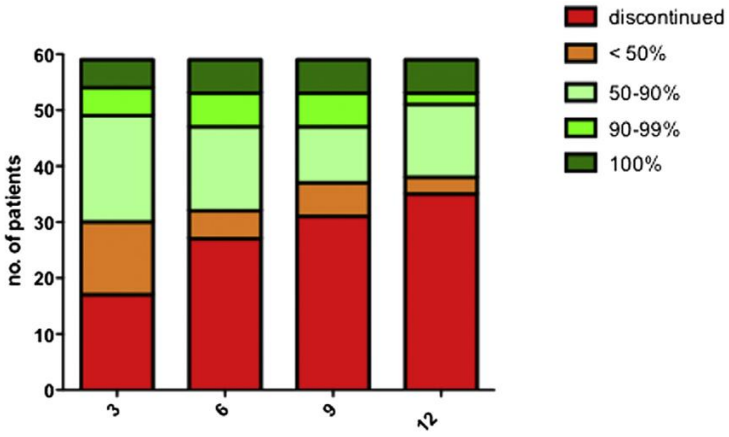
2.2.8.2. Définition de l'épilepsie pharmacorésistante

La définition de pharmacorésistance épileptique proposée par la LICE (Ligue Internationale Contre l'Epilepsie) est la suivante : « *Persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'une médication antiépileptique a priori correctement prescrite, chez un patient compliant* » (Fédération française de Neurologie et al., n.d.). La définition permet, en dehors de l'évidence d'une persistance des crises, d'éloigner les épilepsies « pseudo-résistantes ». Elles sont le plus souvent liées à un diagnostic incorrect de la maladie, un traitement mal adapté au syndrome ou au patient, mais encore à la non compliance de ce dernier. L'intervention de facteurs « exogènes » dans le mode de vie de l'épileptique pouvant expliquer la récurrence des crises et enfin la survenue de crises psychogènes (Ben Sghier, 2014)..

La LICE recommande qu'après échec de deux antiépileptiques, l'épilepsie soit considérée comme pharmacorésistante, car les chances d'obtenir une rémission avec l'essai d'un troisième anticonvulsivant sont modestes (inférieures à 4%) (Ligue Française Contre l'Epilepsie, n.d.).

2.2.8.3. Le régime cétogène comme réponse aux épilepsies pharmacorésistantes

La pharmacorésistance est particulièrement à redouter chez le jeune enfant, car elle peut entraîner des troubles du développement cognitif et un retard d'acquisition. Compte-tenu de notre incapacité actuelle de tester efficacement chaque enfant pour les causes véritables de son épilepsie et du nombre alarmant de diagnostics erronés observés, des auteurs proposent l'utilisation du régime cétogène comme un traitement efficace de l'Epilepsie, de façon préliminaire, voire à long terme (Clanton et al., 2016). En conséquence de cela, les spasmes infantiles (syndrome de West), l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet) et l'état de mal myoclono astatique (syndrome de Doose) sont des syndromes épileptiques pour lesquels le KD doit être rapidement considéré comme solution thérapeutique (Pasca et al., 2016; Vehmeijer et al., 2015). Le régime cétogène doit pouvoir être envisagé dans la prise en charge de tout syndrome épileptique réfractaire aux traitements conventionnels (quelle que soit l'étiologie), même si certains de ces syndromes ne répondent que très partiellement voire ne répondent pas au KD (Vehmeijer et al., 2015). (Voir la figure ci-dessous).



Time (months)	No. of patients on the diet	Discontinued the diet(*)	<50% seizure reduction	50–90% Seizure reduction	90–99% Seizure reduction	100% Seizure reduction	>50% seizure reduction
0	59	–	–	–	–	–	-
3	42	17 (2)	13 (31%)	19 (45.2%)	5 (11.9%)	5 (11.9%)	49% (29/59)
6	32	10 (1)	5 (15,6%)	15 (46.9%)	6 (18.8%)	6 (18.8%)	46% (27/59)
9	28	4	6 (21,4%)	10 (35.7%)	6 (21.4%)	6 (21.4%)	37% (22/59)
12	24	4 (1)	3 (12,5%)	13 (54.2%)	2 (8.3%)	6 (25%)	36% (21/59)

(*) Enfants décédés durant le traitement par KD dont la mort n'est pas dû au KD

Figure 11 : Distribution de la réduction des crises à 3,6,9 et 12 mois après initiation du KD dans la prise en charge de divers syndromes épileptiques de cause connue ou inconnue.

Issue de Vehmeijer et al. (2015)

Une étude montre qu'au cours de l'année suivant l'initiation d'un régime cétogène, le nombre total de visites effectuées par les patients atteints d'Epilepsie réfractaire dans les

services d'urgences pédiatriques a été réduit de 36%. Au cours de la même année, le nombre d'admissions en hospitalisation a été réduit de 40% et le nombre de jours d'hospitalisation a été réduit de 39% (en comparaison de l'année précédent la mise en place du traitement) (Mandel et al., 2002).

Les régimes cétogènes mis en place chez des patients épileptiques adultes / adolescents (âgés de 11 à 52 ans) démontrent une bonne efficacité thérapeutique avec 52% de répondeurs dans cette population (Nei et al., 2014). Il est cependant reporté une augmentation de la fréquence des convulsions (>50%) chez certains de ces patients (10%) (Nei et al., 2014).

2.3. *La neuroénergétique et l'action antiépileptique des régimes cétogènes et de la cétose*

« *La neuroénergétique […] réfère aux mécanismes moléculaires et cellulaires de la production et de la consommation d'énergie, les deux étant directement liés à l'activité neuronale. En fait, la neuroénergétique représente l'ensemble des processus énergétiques qui sont liés au traitement de l'information, au sens large du terme, par le système nerveux* » (Magistretti, 2008).

Le cerveau a de grands besoins en énergie. Environ 20% de l'oxygène et 25% du glucose consommé par le corps humain sont dédiés aux fonctions cérébrales, alors que le cerveau ne représente que 2% de la masse corporelle (Bélanger et al., 2011). Les synapses excitatrices dominent largement et représentent à elles seules 80% des synapses corticales, suggérant que la neurotransmission glutamatergique épuise la plus grande partie des besoins énergétiques de la matière grise (≈85%). Les astrocytes jouent un rôle vital dans le maintien de l'homéostasie énergétique cérébrale, en assurant le transport du glucose depuis les cellules endothéliales au travers de la barrière hémato-encéphalique et en fournissant aux neurones leurs métabolites énergétiques. Cela nous donne une idée des relations intimes qu'entretiennent l'activité cérébrale, les neurotransmissions glutamatergique et GABAergique, leurs besoins énergétiques, la consommation du glucose et la vascularisation sous jacente. Ces intéractions sont à prendre en compte pour comprendre les mécanismes d'action du KD.

2.3.1. Le système adénosinergique et la cétose (Masino et al., 2014)

L'adénosine est un nucléoside endogène présent dans toutes les cellules de l'organisme, mais c'est aussi un neuromodulateur du SNC. Les récepteurs à l'adénosine de type 1 (A_1R) sont retrouvés de façon pré- et post-synaptique au niveau des synapses GABAergiques et Glutamatergiques. Cela confère à l'adénosine la capacité d'influencer en même temps les

neurotransmissions inhibitrices et excitatrices. Les A_1R sont très concentrés dans l'hippocampe et le néocortex. Une forte activité neuronale du SNC entraîne une élévation des niveaux synaptiques d'adénosine, un inhibiteur de la neurotransmission.

Ainsi, lors d'un processus épileptique, l'élévation intense de la concentration synaptique d'adénosine est censée être un mécanisme de rétrocontrôle limitant l'intensité des convulsions et leur durée. L'activation des A_1R augmente l'effet des anticonvulsivants standard, mais malgré les efforts de la recherche pharmaceutique, il n'y a pas à ce jour eu de développement de médicaments capables de moduler la neurotransmission via les A_1R sans entraîner d'effets indésirables périphériques, et notamment cardiaques graves.

Le premier mécanisme d'action anti-épileptique de la cétose débute avec l'activation des canaux Pannexin-1 en réponse à un faible niveau de glucose (Clanton et al., 2016). Une fois ouverts, ces canaux relarguent l'ATP dans la synapse. Il y a alors production d'adénosine via la dégradation de l'ATP par l'Ecto-Nucléotidase (EN).

Les régimes cétogènes exercent alors un ***deuxième effet*** sur le système adénosinergique en diminuant les taux d'ADénosine-Kinase (ADK) (Masino et al., 2011), la principale enzyme de dégradation de l'adénosine. Il est important de noter que l'analyse du tissu hippocampique réséqué chez des patients souffrant d'épilepsie médicalement intraitable a mis en évidence une augmentation des taux d'ADK (Masino et al., 2011). L'inhibition de cette enzyme augmente le temps de survie synaptique de l'adénosine qui active alors de façon importante les récepteurs du type A1. Il y a alors inhibition de l'adénylcyclase, ce qui a pour effet de diminuer la concentration d'AMP cyclique intracellulaire et de favoriser l'ouverture des canaux potassiques (à savoir les $K_{ATP}S$ = *canaux potassiques ATP sensibles* et les GIRKs = *canaux potassiques rectifiants entrants couplés à une protéine G*). Ce phénomène permet une hyperpolarisation du neurone post-synaptique. L'action anticonvulsivante du KD est inefficace sur les souris A_1R knock-out, à l'inverse, l'adénosine possède des propriétés anticonvulsivantes chez les souris du type A_1R sauvages (Masino et al., 2011).

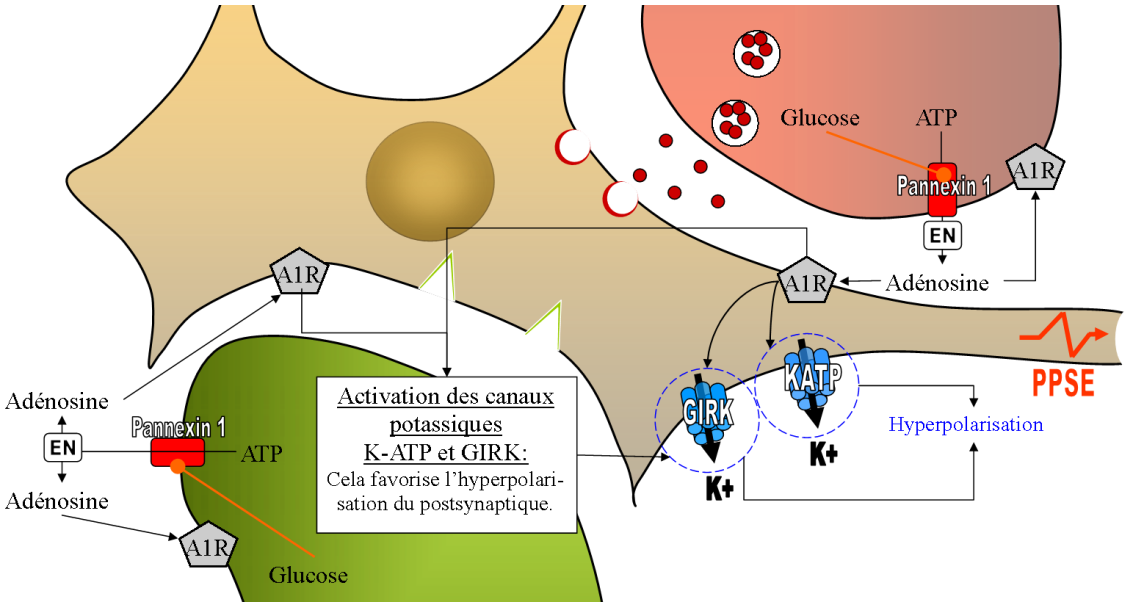


Figure 12 : Action de l'adénosine sur les synapses GABAergiques et Glutamatergiques.

En vert, une terminaison neuronale GABAergique, en rouge, Glutamatergique, et au centre la partie somatique d'un neurone relai. EN = l'Ecto-Nucléotidase

2.3.2. Les modifications préalables de la capture des corps cétoniques

Le fait que les régimes cétogènes soient plus utilisés, car plus efficaces dans la population pédiatrique, reflèterait des changements âge-dépendants dans l'expression des systèmes de transport des acides monocarboxyliques (MCT). Mais, si nous prenons en considération que des modifications nutritionnelles impactent l'expression des transporteurs MCT (Leino et al., 2001), les effets des régimes pourraient tout à fait être transposables à l'adulte.

En effet, le cerveau a la capacité d'adapter sa supplémentation en monocarboxylates et ce, s'il rencontre des besoins spécifiques dans certaines situations tant physiologiques que pathologiques. Le début du développement postnatal en est un exemple remarquable. Il a été déterminé que la capture des monocarboxylates augmente d'un facteur 7 durant cette période (Pierre and Pellerin, 2005). Par exemple, dans les cellules endothéliales, constituantes des vaisseaux sanguins, les niveaux d'ARNm-MCT_1 et l'expression protéique en résultant sont 25 fois supérieurs chez les rats de 17 jours que chez les adultes (Leino et al., 1999). Aussi, chez les rats adultes, une diète cétogène (de ratio 4 ;1) induit l'expression des transporteurs MCT1, mais encore, aussi bien de façon étonnante qu'encourageante, l'expression des transporteurs GLUT1 (Leino et al., 2001). En outre, une incubation de neurones corticaux avec du βHB augmente les taux d'ARNm du MCT2 (le MCT des neurones) (Marosi et al., 2016).

Ce n'est donc pas le cerveau qui s'adapte en fonction de ses besoins, mais c'est la modification de la disponibilité en substrats, à une période donnée, qui fait que le cerveau adopte un métabolisme propice à son expansion ou à sa sauvegarde ! Ainsi, l'apport massif de TCM des derniers jours de la vie fœtale aux premiers jours suivant la naissance (voir 1.1.1.2) permet un développement cérébral accru (qui reflète ce que nous appelons une normalité). Tout cela, grâce à une plasticité métabolique acquise au cours de notre évolution et à notre formidable capacité à exploiter et stocker les lipides. « ***We are the only primate born fat, probably to furnish the caloric bank for our big brains***." Cahill (2006)

2.3.3. Diversification de la glycolyse

L'imagerie médicale cérébrale montre chez les enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, et ceux atteints de spasmes infantiles, qu'il y a une diminution de l'utilisation du glucose entre les convulsions, et une glycolyse excessive juste avant et pendant les convulsions (Lian et al., 2007). Lors d'un régime cétogène, la glycémie est réduite et la glycolyse très limitée. Une étude montre chez la Souris que la protection induite par le régime cétogène dans la résistance aux convulsions induites par le test 6-Hz n'est pas corrélée aux niveaux de cétose obtenus (Hartman et al., 2008). Il a ainsi été émis l'idée que la diminution de la glycolyse puisse être un des effets des régimes et que l'administration du 2-désoxyglucose (2-DG), analogue glucidique, inhibiteur de cette dernière, puisse mimer certains des effets des régimes cétogènes dans la prise en charge des convulsions.

Le 2-DG est phosphorylé par l'hexokinase lors de la 1ère étape de la glycolyse afin de former du 2-DG-6-Phosphate, métabolite qui bloque la glycolyse à l'étape 2, et inhibe l'étape 1. Néanmoins, le peu de glucose-6-phosphate arrivant encore à franchir l'étape 1 peut pénétrer dans la voie des pentoses phosphates. L'application in vitro du 2-DG sur des coupes hippocampiques (CA3) réduit l'embrasement épileptique induit par la bicuculline (antagoniste GABAa), la 4-aminopyridine (bloqueur des canaux KVd), par une augmentation du potassium extracellulaire, ainsi que par le test-6Hz (Stafstrom et al., 2009). Le KD et le 2-DG protégeant tous deux des convulsions induites par le test-6Hz, cela suggère qu'ils puissent partager certains mécanismes d'action. L'action anticonvulsivante peut provenir de l'inhibition de la glycolyse et de la réorientation du glucose vers la voie des pentoses phosphates (Gasior et al., 2010). Cette réorientation permet la synthèse de NADPH, H+ qui réduira la forme oxydée du glutathion. Ce phénomène est très intéressant compte tenu du fait qu'un déficit cérébral de la forme réduite du glutathion (GSH) est retrouvé chez les patients épileptiques (Mueller et al., 2001). Cependant, le 2-DG ne s'est pas montré efficace dans la prise en charge des convulsions induites par le pentyléne-tétrazole (PTZ) (un antagoniste GABAergique) (Stafstrom et al., 2009) ou par le kaïnate

(un agoniste des récepteurs kaïniques du glutamate) (Gasior et al., 2010). Il a même diminué le seuil de sensibilité dans ces deux situations, ce qui signifie qu'il peut être pro-convulsivant !

Le Fructose-1,6-P (métabolite normal de la glycolyse) permet lui aussi d'orienter le flux de glucose vers la PPP en réduisant la glycolyse. Cependant, le F-1,6-P permet une réorientation moins « discriminante » pour la glycolyse. Le F-1,6-P offre *in vivo* chez le rat une protection dose-dépendante contre les convulsions induites par la pilocarpine (un agoniste cholinergique), l'acide kaïnique et le pentyléne-tétrazole (PTZ). L'acide valproïque offre dans ces modèles une protection partielle, le 2-DG, quant à lui, est protecteur seulement dans le modèle pilocarpine alors que la diète cétogène n'a ici pas d'effets (Lian et al., 2007).

2.3.4. Modification des processus anaplérotiques.

Il a été proposé, lors d'un syndrome épileptique, qu'une augmentation de la neurotransmission causée par l'hyperexcitabilité des réseaux neuronaux résulte en l'appauvrissement des intermédiaires du cycle de Krebs, dont l'α-cétoglutarate. Ce dernier est le précurseur du Glutamate. La susceptibilité aux convulsions serait alors augmentée par une réduction des taux de neurotransmetteurs, ainsi qu'une diminution de la production énergétique (ATP) causée par une déplétion en Acétyl-CoA (Rogawski et al., 2016).

Explications : La glycolyse fournit du pyruvate pouvant être transformé en oxaloacétate par la réaction anaplérotique suivante : /// Pyruvate + HCO_3^- + ATP → Oxaloacétate + ADP + Pi ///. Cette réaction est catalysée par la pyruvate carboxylase (PC), une enzyme exclusivement astrocytaire (M. Roy, 2014) activée par l'Acétyl-CoA. Le pyruvate consommé n'est alors plus disponible pour la synthèse du lactate ou de l'Acétyl-CoA (frein physiologique à l'activation de la PC).

Sous régime cétogène, ou en situation de jeûne, la β-oxydation (possiblement astrocytaire) des acides gras à nombre impair de carbone fournit du succinyl-CoA qui rentrera de façon anaplérotique dans le cycle de Krebs. Les cétones rétablissent de leur côté des niveaux suffisants d'Acétyl-CoA. L'accumulation d'Actéyl-CoA inhibe alors le Complexe Pyruvate Déshydrogénase (PDC) et le pyruvate peut ainsi être transformé en OAA par la PC (Roy, 2014). Cela favoriserait les reprises du métabolisme énergétique mais aussi de la synthèse des neurotransmetteurs, et permettrait une fois encore de réorienter le glucose vers d'autres voies métaboliques, comme la très importante voie des pentoses phosphates.

NB : Les astrocytes consomment du glucose et sont interposés entre les neurones et le système vasculaire. Une diminution de la glycolyse astrocytaire en présence de βHB induirait alors une augmentation de la disponibilité en glucose pour les neurones (Valdebenito et al., 2016).

2.3.5. Action de la cétose sur les transporteurs des aminoacides excitateurs

2.3.5.1. Augmentation de la recapture du Glutamate

Le transport du glutamate au sein des astrocytes et des neurones dépend de la réserve énergétique, car le potentiel électrochimique de membrane que la pompe Na/K-ATPase établit est une force motrice pour le transport du glutamate. Ainsi, une déficience en ATP pourrait amener ces transporteurs à dysfonctionner. Il a donc été émis l'hypothèse que les corps cétoniques puissent augmenter la recapture du glutamate par les astrocytes via les Transporteurs des Amino-Acides Excitateurs (EAATs), en augmentant la production d'ATP ou en augmentant l'expression des ARNm des EAATs (Clanton et al., 2016). Il en résulterait une augmentation de la clairance du glutamate par les astrocytes, les neurones, mais aussi par la microvascularisation. Ce phénomène serait un frein à la transmission excitatrice. (voir **Figure 13** ***: La navette neurone-astrocyte du lactate***)

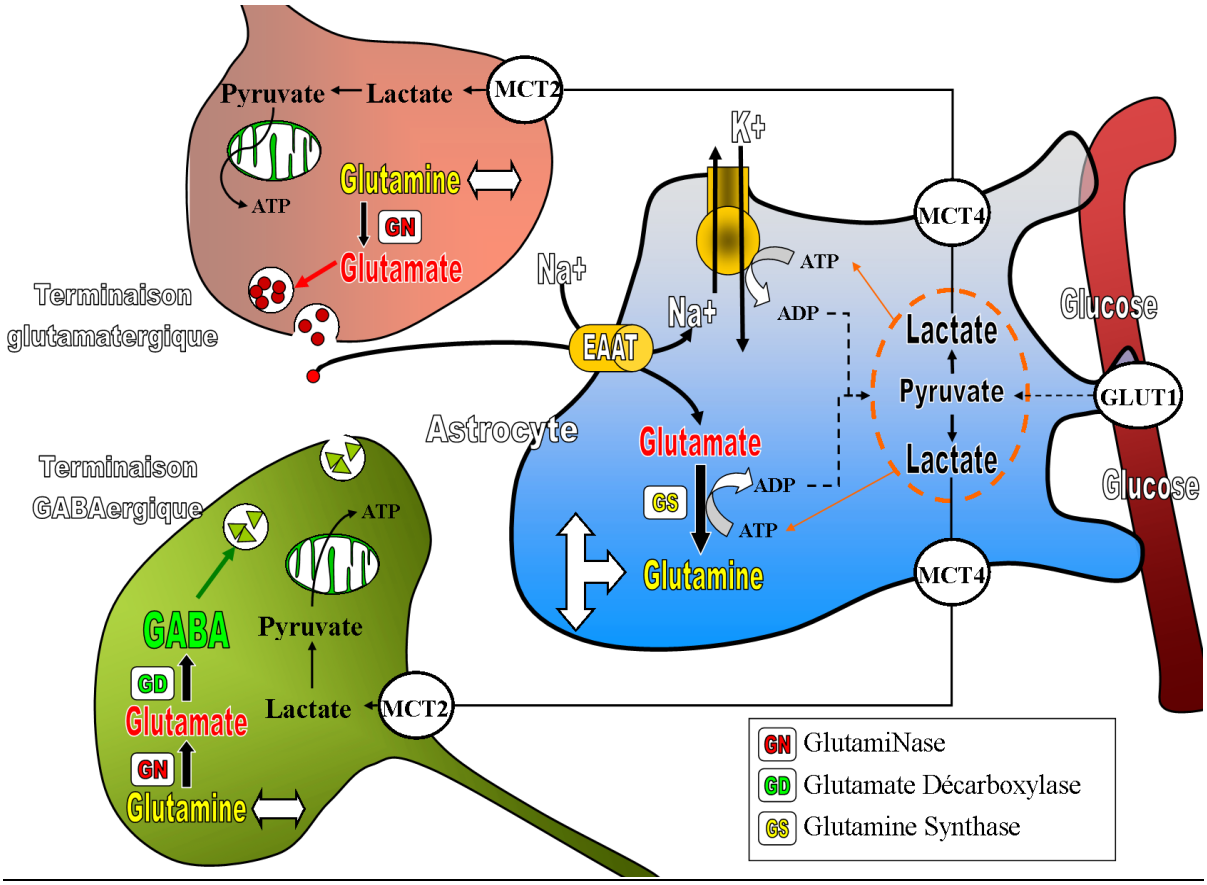


Figure 13 : La navette neurone-astrocyte du lactate

Adapté de Roy (2014)

EAAT : les transporteurs des amino-acides excitateurs. MCT : Monocarboxylates-transporteurs.

2.3.5.2. Lien avec la navette neurone-astrocyte du lactate

Les astrocytes utilisent plus de glucose que de lactate pour leur métabolisme, tandis que les neurones utilisent plus de lactate que de glucose. A concentration égale de glucose et de lactate, les neurones consomment plus de lactate (dans un rapport 9/1), ce qui tend à prouver que le lactate est le substrat préférentiel des neurones (Magistretti, 2008). Ajouté à cela, les neurones expriment majoritairement la Lactate Déshydrogénase-1 servant la conversion du lactate en pyruvate, alors que les astrocytes expriment majoritairement la LDH-5 convertissant le pyruvate en lactate (Bittar et al., 1996). Enfin, les neurones possèdent des transporteurs à haute affinité pour le lactate (affinité reflétée par un Km faible), les MCT2, alors que les astrocytes en jonction avec la BHE expriment des transporteurs MCT4 de plus faible affinité, mais adaptés à la libération de lactate à partir des cellules glycolytiques (Pierre and Pellerin, 2005).

L'hypothèse de la navette neurone-astrocyte du lactate s'explique de la façon suivante : une activation neuronale engendre la libération de glutamate, qui est recapturé de la fente synaptique par les astrocytes. Cette recapture se fait par co-transport de Na+, et a pour effet d'activer la pompe Na/K-ATPase, ce qui diminue le ratio ATP/ADP et stimule la glycolyse anaérobie. Le lactate résultant est exporté par les MCT et peut être recapturé par les neurones afin de servir de substrat énergétique. Le lactate est alors transformé en pyruvate en fournissant deux NADH sans aucune consommation énergétique et l'équivalent de 12 ATP dans l'OXPHOS. De façon concordante avec cette hypothèse, la production de lactate est augmentée sous régime cétogène (Roy, 2014). En outre, le glutamate est un stimulateur du transport astrocytaire du glucose par les GLUT-1 (Loaiza et al., 2003), peut être dû au fait que la conversion du glutamate en glutamine nécessite de grandes quantités d'ATP qui peuvent être rapidement fournies par la dégradation du pyruvate en lactate. (voir **Figure 13*** : La navette neurone-astrocyte du lactate***)

L'hypothèse de la navette neurone-astrocyte du lactate explique des relations qu'entretiennent les neurones glutamatergiques et les astrocytes. Cependant, la question de l'approvisionnement énergétique des neurones GABAergiques se doit d'être précisée ! Les augmentations du sodium intracellulaire induites par la recapture du GABA sont marginales avec une cinétique lente. Le GABA n'active donc pas la glycolyse astrocytaire (Magistretti, 2008). Ces derniers sont majoritairement des interneurones recevant des afférences glutamatergiques, de ce fait, la libération de glutamate dans une région corticale suffirait à faire entrer suffisamment de glucose dans les astrocytes, qui une fois métabolisé en lactate puis exporté,

suffirait à assurer l'approvisionnement énergétique des neurones GABAergiques (Magistretti, 2008).

En considérant que les corps cétoniques puissent potentiellement augmenter la **re**capture du glutamate par les astrocytes, en favorisant le devenir du pyruvate en lactate et en augmentant la réserve énergétique astrocytaire, cela permettrait d'augmenter l'export de lactate par les astrocytes. En conséquence, l'activité énergétique des neurones se retrouverait favorisée.
Tous les éléments sont repris dans la **Figure 13** ***: La navette neurone-astrocyte du lactate***.

La transfection virale de neurones avec le gène du transporteur MCT2, ou d'astrocytes avec le gène du transporteur GLUT1, induit un plus fort taux de survie des neurones dans un milieu de culture infusé avec du glutamate (Bliss et al., 2004). La surexpression astrocytaire de GLUT1 favorisait alors la capture de glucose et l'efflux de lactate, alors que la surexpression neuronale de MCT-2 augmentait la capture du lactate. La survie des neurones est meilleure en associant dans un même modèle la transfection des transporteurs MCT2 pour les neurones et GLUT1 pour la glie (Bliss et al., 2004). En prenant en considération qu'une diète cétogène induit l'expression des GLUT1 chez le rat (Leino et al., 2001), mais aussi qu'une incubation de neurones corticaux avec du βHB augmente les taux d'ARNm du MCT2 (Marosi et al., 2016), nous pourrions penser que les régimes cétogènes exercent, par ces effets, une neuroprotection. Cette hypothèse se base sur l'idée que l'influx astrocytaire de glucose ou l'efflux du lactate sont des étapes limitantes de la neuroénergétique.

2.3.6. Modification du métabolisme des acides aminés

Une des hypothèses d'action du régime cétogène est l'induction de changements des niveaux cérébraux de certains neurotransmetteurs. Ces changements peuvent être issus d'une modification des voies de synthèse ou d'une modification des phénomènes d'exocytose.

2.3.6.1. Modulation des niveaux de neurotransmetteurs par les cétones

Le métabolisme du couple astrocyte-neurone est très lié à l'interconversion glutamate-glutamine et glutamine-glutamate. Ce flux est extrêmement actif dans les astrocytes et débute avec la synthèse de glutamate à partir d'α-cétoglutarate issu du cycle de Krebs. (La pyruvate carboxylase astrocytaire permet alors le réapprovisionnement en oxaloacétate du cycle de Krebs (Roy et al., 2014), le glucose est donc nécessaire pour assurer la synthèse du glutamate). La glutamine est ensuite produite dans l'astrocyte à partir du glutamate par action de la glutamine

synthase (exclusivement gliale) et est exportée vers les neurones glutamatergiques ou GABAergiques.

Dans les neurones glutamatergiques, tout le glutamate issu de la désamination oxydative intramitochondriale de la glutamine par la glutaminase, retourne dans le cytosol via un mécanisme complexe requérant le métabolisme concomitant du glucose (Hertz et al., 2015). (NB : Le glutamate provient également de la transamination de l'alpha-cétoglutarate, métabolite du cycle de Krebs).

Dans les neurones GABAergiques, le glutamate issu de la désamination oxydative intramitochondriale de la glutamine par la glutaminase sera décarboxylée en GABA qui rejoindra les vésicules de stockage par un cheminement facilité. De plus, une partie du glutamate est directement décarboxylée en GABA (Hertz et al., 2015). Cette différence fait que la synthèse neuronale du GABA est moins sensible que la synthèse neuronale du glutamate au déplacement du glucose par les cétones.

Le GABA est, après relargage, ré-accumulé préférentiellement par la terminaison GABAergique. A l'inverse, le glutamate est recapturé préférentiellement par les astrocytes et va connaitre un nouveau cycle de transformation. Ainsi, la réduction de la production de glutamate par les neurones lors d'un traitement cétogène ne semble pas s'accompagner d'une décroissance similaire en GABA.

Yudkoff et al. (2005) ont émis l'idée que la diète cétogène augmenterait la neurotransmission inhibitrice en améliorant la synthèse du GABA et ce, par une modification du métabolisme du glutamate. En situation de cétose, le cerveau convertit les corps cétoniques en des niveaux importants d'acétyl-CoA ; cela ayant pour effet d'augmenter le flux de condensation de l'oxaloacétate (OAA) avec l'acétyl-CoA en citrate, sous l'action de la citrate synthase. L'OAA, consommé pour la production de citrate, est donc moins disponible pour la réaction de conversion du Glutamate en Aspartate, catalysée par l'Aspartate Amino-Transférase (AAT), ce qui augmenterait d'autant la disponibilité du glutamate pour l'action de la Glutamate décarboxylase (GAD) qui le convertit en GABA (Acide Gamma-Amino Butyrique). Se repporter à la **Figure 14.**

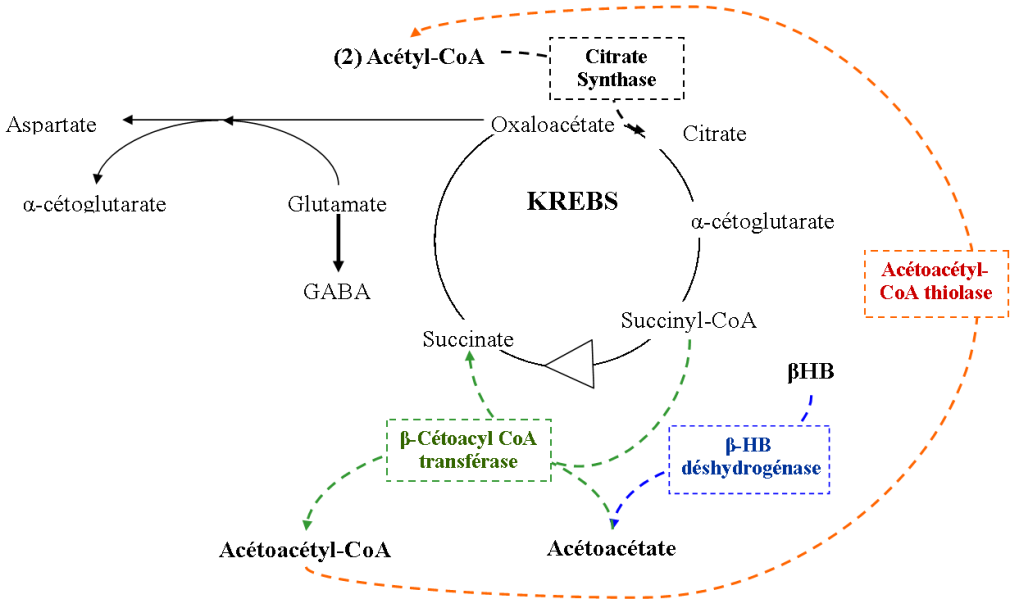


Figure 14 : Diminution de la conversion du glutamate en aspartate par l'AAT et réorientation vers la synthèse de GABA en présence de corps cétoniques.

Si les résultats de l'étude de Yudkoff et al. montrent une augmentation cérébrale des taux d'acétyl-CoA ainsi qu'une diminution des taux d'aspartate, l'augmentation des niveaux de glutamine et de GABA n'est toutefois pas mise en évidence.

Une étude de spectroscopie RMN (Roy et al., 2014) confirme un enrichissement bien plus important dans la structure des acides aminés (Glutamine, Glutamate et Aspartate) et du GABA lors une infusion de [2,4- $^{13}C_2$]-βHB chez des rats sous KD par rapport au groupe contrôle (+54% ; + 52% ; + 30% ; +57% , respectivement). Les rats sous KD infusés avec du [1-^{13}C]Glc ont un enrichissement cérébral plus important du $^{13}C_1$ du glucose (+16%) et du $^{13}C_3$ du lactate (+32%) comparativement aux rats du groupe contrôle, alors que l'enrichissement des acides aminés est similaire entre les deux groupes. Indépendamment du substrat infusé, le ratio GABA/Glutamate est 11% plus élevé chez les rats KD. Les résultats montrent que le KD augmente non seulement le métabolisme oxydatif des cétones au cerveau, mais aussi la capture et l'utilisation cérébrale du glucose. Cela corrobore l'étude de Leino et al., (2001) qui montre une augmentation du nombre de transporteurs cérébraux GLUT1 chez le rat sous KD.

Une autre étude menée par Melø et al., (2006) montre chez les rats sous KD une réduction du niveau cérébral de glutamate sans modification des taux de GABA, ainsi qu'une augmentation des transporteurs MCT1 chez les rats KD. Au contraire, Bough et al. (2006), retrouvent un enrichissement plus important de l'hippocampe en Glutamine et Glutamate chez les rats sous KD.

Chez les enfants suivant un régime cétogène, une analyse du liquide céphalo-rachidien montre une augmentation des niveaux de GABA sans changement des niveaux de glutamate

(Dahlin et al., 2005). Fait intéressant, les niveaux de GABA retrouvés sont plus hauts chez les répondeurs (>50% de réduction des crises) que chez les non-répondeurs durant la diète (p=0.041). Chez les très bons répondeurs (>90% de réduction des crises), les niveaux de GABA sont plus hauts aussi bien avant que pendant la diète.

Les divergences dans les résultats obtenus peuvent être plurifactorielles. La capture des cétones étant directement liée à leur niveau plasmatique, une inconstance du niveau de cétose peut expliquer une divergence de résultats. La figure 15 replace l'impact des corps cétoniques sur les voies métaboliques impliquées dans la synthèse des neurotransmetteurs :

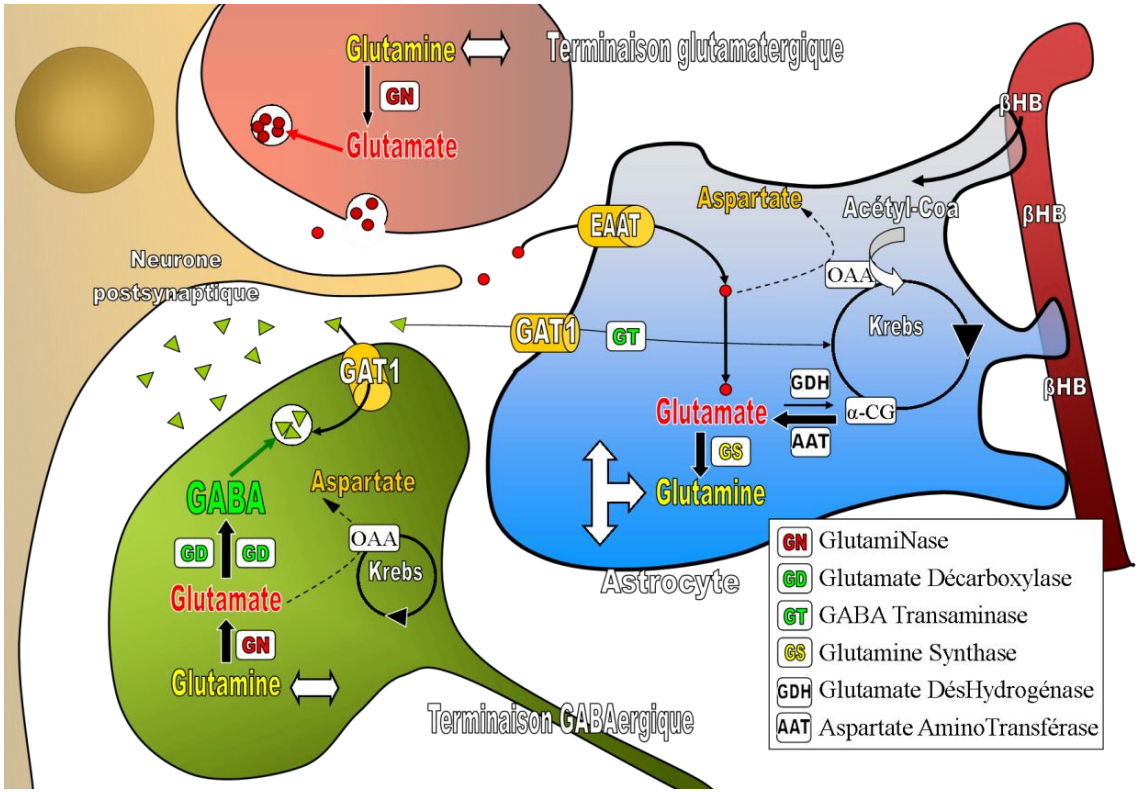


Figure 15 : Modification du métabolisme des neurotransmetteurs par une cétose

2.3.6.2. Modification des taux de GAD par un régime céto-adaptant

La Glutamate Décarboxylase (GAD) permet la décarboxylation du glutamate en GABA. Cette étape est limitante dans la synthèse du GABA. Cheng et al. (2004), ont démontré que la mise en place d'une restriction calorique (CR) chez le rat permettait d'augmenter l'expression de l'ARNm de deux isoformes de la GAD, les GAD 65 et 67. L'augmentation est mise en évidence dans les colliculi supérieur et inférieur, mais aussi dans le cortex cérébral (respectivement : +45% et +71% d'ARNm GAD 67). Fait intéressant, cette augmentation est similaire chez deux groupes de rats sous restriction calorique (l'un sous régime cétogène et

l'autre sous régime standard, couvrant tous les deux 90% des apports énergétiques). La seule différence spécifique au groupe CR-KD est une augmentation de 30% de l'isoforme GAD 67 dans le striatum. Cependant, les implications fonctionnelles ne sont pas claires étant donné que les taux de GABA ne sont pas modifiés.

2.3.6.3. La piste (iso)leucine et la modulation de la neurotransmission

Yudkoff et al. (2005) ont montré que lorsque les souris en état de cétose se voient administrer un acide aminé (AA) tel que l'alanine ou la leucine, il s'en suivrait une augmentation de leurs niveaux cérébraux de Glutamine et de GABA. Melø et al. (2006) montrent que les rats sous KD ont un enrichissement cérébral des taux de leucine et d'isoleucine ainsi qu'une réduction des taux de glutamate. Roy et al., (2014) trouvent un contenu plus élevé en leucine et en isoleucine dans le foie des rats sous KD. L'explication tient du fait que ces deux AAs cétogènes rentrent, lors d'un régime cétogène, en compétition avec les acides gras pour la production des corps cétoniques.

De façon encore plus intéressante, la leucine, qui est l'acide aminé qui traverse le plus rapidement la BHE, est très impliquée dans la synthèse du glutamate cérébral. Aux concentrations cérébrales physiologiques de leucine, il est estimé que la leucine fournit au glutamate jusqu'à 25% de ses groupements NH2 (Kanamori et al., 1998). Cela suggère fortement qu'une augmentation des apports en leucine (ou même son épargne métabolique par le KD) est une deuxième voie de synthèse pouvant aboutir indirectement à une augmentation des taux de GABA chez les animaux sous diète cétogène.

Toutes ces observations concernant la modification du métabolisme des acides aminés suggèrent que la restriction calorique combinée ou non au KD pourrait être utilisée dans le traitement de nombreux désordres neuronaux caractérisés par des troubles de l'équilibre Glutamate/GABA.

2.3.6.4. La piste Agmatine

Une étude très récente de 2017 retrouve une augmentation significative des niveaux de GABA chez les rats sous KD en comparaison du groupe contrôle (Calderón et al., 2017). Cependant, cette étude met en lumière une nouvelle piste quand aux effets des régimes cétogènes. L'augmentation du GABA est accompagnée d'une augmentation tout autant significative des taux d'Agmatine (Wang et al., 2006). L'Agmatine est une polyamine issue de la

décarboxylation de l'arginine, qui peut être considérée comme un nouveau modulateur du système nerveux central. L'addition de 100µM d'Agmatine dans un milieu de culture contenant des neurones hippocampaux de rats stoppe la toxicité induite par le glutamate ou le NMDA. Cet effet peut être mimé par un antagoniste des récepteurs NMDA (Wang et al., 2006). Peut-on y voir une nouvelle piste quand à l'action des régimes cétogènes ?

2.3.7. Les régimes cétogènes et la modification des capacités mitochondriales.

Les mitochondries servent des fonctions cellulaires clés qui peuvent avoir un impact direct ou indirect sur l'hyperexcitabilité neuronale, comme la production d'ATP, la synthèse de certains neuromédiateurs, l'homéostasie calcique et le contrôle de la voie endogène de mort cellulaire (Alberts et al., 2011a). De plus, les mitochondries sont le premier site de production des espèces réactives de l'oxygène. Aujourd'hui, si les cibles moléculaires par lesquelles agissent les corps cétoniques ne sont pas encore clairement identifiées, il y a des évidences fortes qui suggèrent que les mitochondries soient au cœur de la mécanistique cétosique. La collecte de données chez l'animal montre des changements du métabolisme mitochondrial dans l'épilepsie / l'épileptogenèse (Rowley and Patel, 2013). Les résultats suggèrent qu'un haut niveau quasi permanent d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les dégâts qu'elles induisent sur les macromolécules (lipides, protéines, ADN mitochondrial), interviennent dans les différentes phases de l'épileptogenèse (Rowley and Patel, 2013). Le niveau Redox cellulaire, mesuré par le rapport Glutathion sous sa forme réduite / Glutathion sous sa forme oxydée (GSH/GSSG), est orienté vers un état plus oxydé dans certaines régions cérébrales et dans le plasma des patients épileptiques (Mueller et al., 2001). L'augmentation des taux d'ATP, des réserves énergétiques, des enzymes impliquées dans le métabolisme énergétique ou dans les processus de lutte contre les ERO pourrait expliquer le succès des régimes cétogènes (Bough et al., 2006 ; Marosi et al., 2016).

2.3.7.1. La contribution mitochondriale à la réduction de l'excitotoxicité

La liaison du glutamate sur les récepteurs NMDA induit l'ouverture du récepteur-canal laissant rentrer le calcium dans le cytosol. L'excitotoxicité est induite par la libération d'un excès de glutamate, entraînant une hyperactivation des récepteurs NMDA qui laissent entrer trop de calcium dans la cellule. Cet influx calcique, si il n'est pas maitrisé induit une cascade excitotoxique. Pour prévenir cette cascade, plusieurs mécanismes contribuent à maintenir une faible concentration de calcium intracellulaire et notamment, les mitochondries. Ces organites jouent un rôle de tampon physiologique quant aux variations des concentrations calciques lors de la neurotransmission. C'est pour cela que les mitochondries sont considérées comme l'un des systèmes médiateurs des mécanismes de l'excitotoxicité (Damiano, 2014). La pompe à calcium de

la membrane interne de la mitochondrie concentre du Ca^{2+} dans la matrice qui se condense avec du Phosphate inorganique (Alberts et al., 2011b). Seulement, si les capacités de stockage des mitochondries sont dépassées, celles-ci activent leur mPTP (pore de perméabilité de transition mitochondriale), ce qui a pour effet d'entraîner une diminution de leur $\Delta\Psi m$ et d'induire le déclenchement de l'apoptose (Damiano, 2014).

2.3.7.2. La biogenèse mitochondriale

L'action neuro-protectrice des régimes cétogènes s'étend dans le temps. Bough et al., en 2006 ont alors proposé que des modifications de l'expression génique puissent être à l'origine de cet effet (voir **Figure 16**).

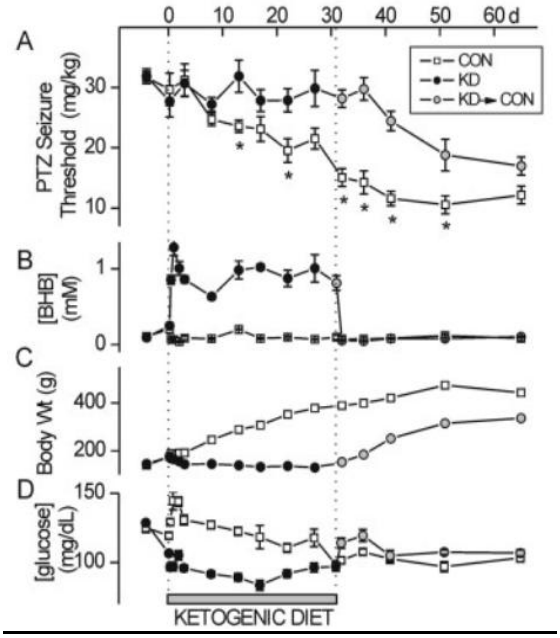


Figure 16 : La pseudo-pérennité des effets anticonvulsivants du régime cétogène

Issue de Bough. et al. (2006)

(A) le seuil de convulsions induites par le (PTZ), (B) le niveau plasmatique du βHB, (C) la masse corporelle et (D) la glycémie ont été mesurés de façon répétée durant 65 jours, avant, pendant et après l'administration d'un KD ou d'un régime classique chez le rat. L'intervalle entre les pointillés met en évidence la période d'administration du KD. Les animaux contrôles (CON) (n=11) ont été maintenus sous un régime classique administré ad-libitum. Ces derniers KD (n=16) sont sous un régime restreint en calories, et, à J31, ils retrouvent un régime normal. L'erreur type de la moyenne apparait sur les graphiques. L'analyse de la variance $p<0.05$

Il a été mis en évidence que les effets anticonvulsivants des régimes cétogènes s'accompagnaient d'une augmentation de 46% du nombre de mitochondries (Bough et al., 2006). Le comptage au niveau du gyrus denté montre que la réserve mitochondriale semble être

localisée au niveau des dendrites et des axones terminaux. Cette augmentation est liée à celle de 39 des 42 ARNm, codants des protéines mitochondriales, dont, par exemple, les ARNm de 2 sous unités de ribosomes mitochondriaux ; l'ARNm de l'acyl-CoA synthase (active les acides gras cytoplasmiques pour qu'ils puissent entrer dans la mitochondrie) ; et l'ARNm de l'hydroxy-acétyl-CoA déshydrogénase, enzyme de la β-oxydation permettant le relargage de $NADH_2$ (Bough et al., 2006). Il faut rappeler que la plupart des protéines des mitochondries sont codées par des gènes de l'ADN nucléaire (Alberts et al., 2011c). L'augmentation de la biogenèse mitochondriale a, en 2012, été reliée à l'augmentation de la synaptogenèse et de la neurogenèse (Cheng et al., 2012).

Nous pourrions alors proposer l'hypothèse suivante : une augmentation du nombre de mitochondries sous régime cétogène, en induisant une augmentation de la réserve matricielle calcique mitochondriale totale (= ∑ de la réserve matricielle calcique de chaque mitochondrie présente dans un neurone), permet une meilleure régulation des phénomènes d'excitotoxicité calcique. Effectivement, des expériences modifiant les propriétés mitochondriales de capture du calcium ont affecté la vitesse d'accumulation du calcium dans les mitochondries ainsi que la fréquence des oscillations du calcium cytosolique dans les hépatocytes (Dieynaba, 2013). Une expérience menée sur des mitochondries isolées, issues d'hippocampes de souris modèles génétiques d'épilepsie, montre que les corps cétoniques tout comme le régime cétogène augmentent le seuil d'ouverture calcium-induit du mPTP, assurant une neuroprotection qui peut être réversée par un activateur du mPTP (Kim et al., 2015).

En outre, parmi les gènes dont la transcription est augmentée sous régime cétogène, 34 codent des protéines du métabolisme énergétique comme des enzymes de la glycolyse du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative (OXPHOS) (Bough et al., 2006). Les auteurs stipulent que même si l'augmentation est faible pour un grand nombre de « transcripts », des implications fonctionnelles ne sont pas à exclure.

2.3.7.3. Augmentation de la réserve énergétique

Sous régime cétogène, il est retrouvé une augmentation du ratio PhosphoCréatine / Créatine reflétant un stockage plus important de l'ATP (Bough et al., 2006 ; Marosi et al., 2016), ainsi qu'une augmentation des concentrations de glutamate et de glutamine (Bough et al., 2006). Cela traduit une augmentation de la réserve énergétique et anaplérotique. Le glutamate, la glutamine et la PhosphoCréatine serviraient alors de tampon énergétique, ce qui expliquerait la résistance plus élevée des neurones à l'hypoglycémie, reflétée par une augmentation du temps de soutien d'exocytose synaptique (Marosi et al., 2016). Cette augmentation de la réserve énergétique pourrait

aussi permettre à l'ATPase Na/K de soutenir plus longtemps sa fonction et sa capacité à générer un potentiel de membrane résiduel plus important (**Figure 17**).

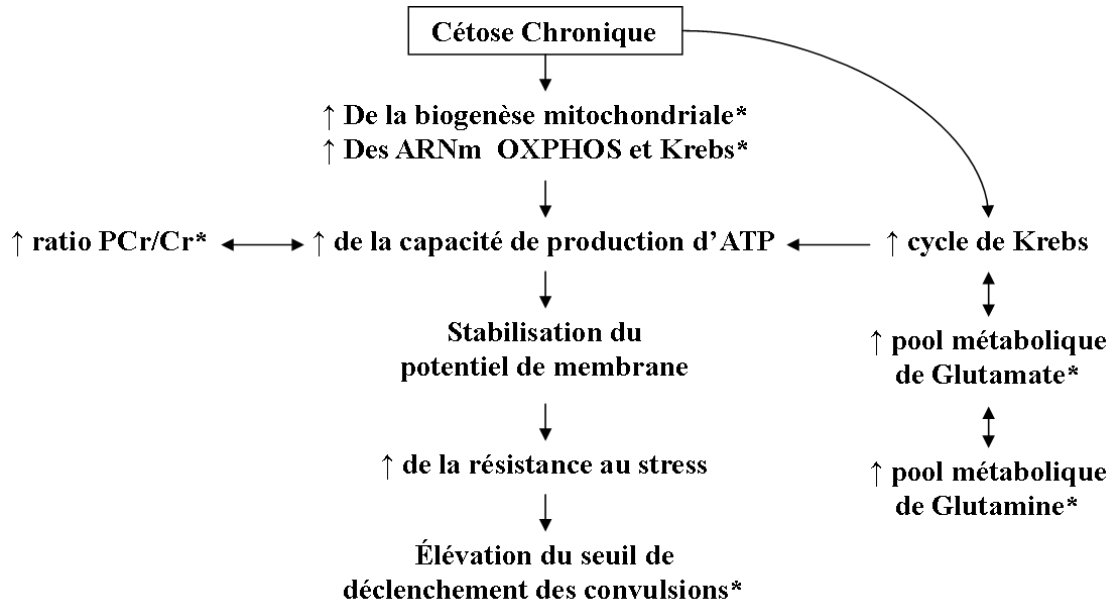


Figure 17 : La biogenèse mitochondriale et les régimes cétogènes.

D'après Bough. et al. (2006)

Les astérisques montrent les effets retrouvés au cours de l'étude et leurs conséquences sur la réserve énergétique.

2.3.8. La résistance au stress oxydant

Le cerveau est riche en métaux de transition (ex : Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu) et acides gras polyinsaturés potentiellement peroxydables. Sa relativement faible concentration en enzymes antioxydantes contrairement à d'autres tissus le rend particulièrement vulnérable au stress oxydant. La production et l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote sont susceptibles d'entraîner la mort cellulaire. Toutes les macromolécules cellulaires sont des cibles potentielles des ERO.

Diverses études indiquent que le KD pourrait diminuer la production des espèces réactives de l'oxygène. Il faut cependant prendre en compte que le niveau en ERO détermine certaines fonctions cellulaires. Alors qu'une grande concentration d'ERO est responsable de dommages sur les protéines, les lipides et les acides nucléiques, des niveaux plus bas ont pour fonction d'adapter les cellules au stress ou de participer à l'homéostasie cellulaire. Ainsi, les ERO ne sont pas forcément néfastes et il est nécessaire de considérer leur rôle essentiel dans

différents processus physiologiques comme la différenciation cellulaire, l'immunité, les processus d'autophagie et l'adaptation métabolique (Sena and Chandel, 2012).

2.3.8.1. Augmentation des défenses anti-radicalaires

Les rats sous KD connaissent après trois semaines de traitement, une augmentation d'un coefficient 2 de leur niveau de GSH mitochondrial (le glutathion sous sa forme réduite) accompagnée d'une élévation du ratio GSH/GSSG. L'activité enzymatique de la glutamate cystéine ligase (GCL) (étape limitante dans la biosynthèse du GSH) est alors intensifiée (Jarrett et al., 2008). Il résulte de cela que le régime cétogène permet de diminuer les taux de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), espèce réactive de l'oxygène connue pour engendrer des dommages radicalaires sur les ADN nucléaires et mitochondriaux.

L'augmentation des taux de GSH est reliée à une augmentation du *facteur Nrf2* (Nuclear erythroïd factor 2 – related factor 2) (Milder et al., 2010). Ce facteur, activé par le stress oxydant, initie, en se liant à l'élément de réponse antioxydante (ARE), la transcription de divers gènes codants des systèmes de défenses antioxydantes (ex : GCL, et NAD(P)H quinone oxydoréductase). Le Nrf2 serait alors activé par un produit issu de la peroxydation électrophile des lipides, le 4-hydroxynonénal. Car, si le KD diminue au long cours le taux d'ERO, il semblerait que celui-ci accroisse dans un premier temps leur taux (Marosi et al., 2016). Augmenter l'expression du Nrf2 dans un modèle d'épilepsie du lobe temporal chez le rat décroît les convulsions spontanées (Mazzuferi et al., 2013). Il est important de noter que le Nrf2 stimule aussi la biogenèse mitochondriale (Ma, 2013).

Récemment, le βHB s'est révélé être un inhibiteur des histones désacétylases (HDAC) de classe I et ce, in vitro comme *in vivo* (Shimazu et al., 2013). Une histone désacétylase est une enzyme catalysant la perte du groupement acétyl sur la partie N-terminale d'une histone. Cela donne à l'histone la capacité de compacter l'ADN et affecte négativement l'expression des gènes concernés. Le βHB, en inhibant l'activité des membres 1&2 des HDACs de classe I, induit l'acétylation des Histones liées au promoteur FOXO3A et permet la transcription des gènes de résistance au stress oxydatif (Shimazu et al., 2013). La superoxide dismutase mitochondriale, associée au Manganèse (Mn-SOD), et la catalase sont deux cibles bien identifiées du FOXO3A et contribuent à l'activité de résistance au stress oxydatif (Shimazu et al., 2013).

La Mn-SOD catalyse la dismutation du superoxide ($O_2°^-$) en dioxygène et peroxyde d'hydrogène. La catalase, quant à elle, est une oxydoréductase héminique qui catalyse la

dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et dioxygène : 2 $H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2\ H_2O$. H_2O_2 peut aussi être métabolisé par la Glutathion Peroxydase (GPx) (Alberts et al., 2011a).

2.3.8.2. Diminution de la production des ERO

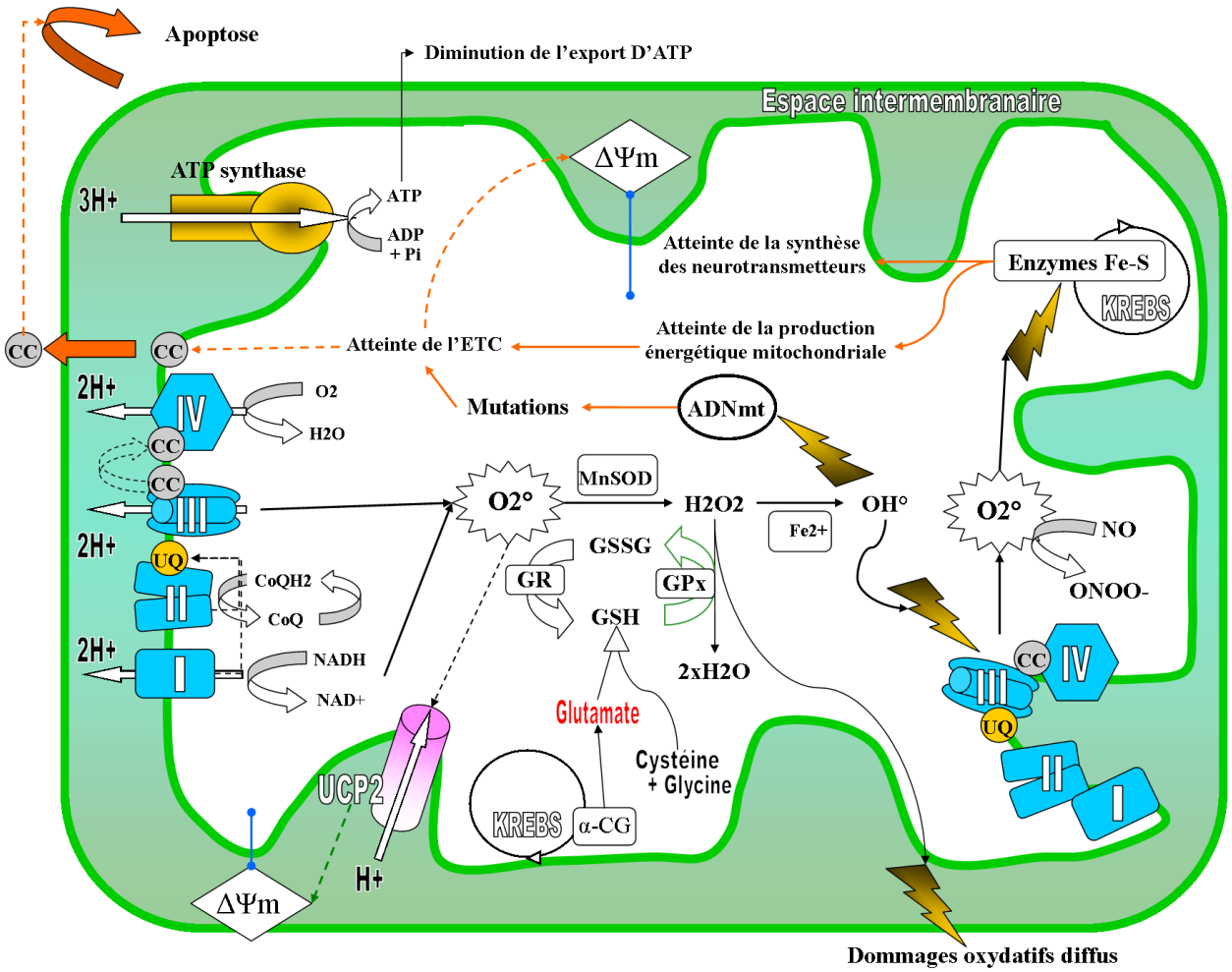
Les corps cétoniques pourraient induire l'expression des **protéines découplantes mitochondriales (UCP),** ce qui expliquerait leurs effets antioxydants**.** Ces enzymes permettent de diminuer le potentiel protonique mitochondrial ($\Delta\Psi m$) en laissant les ions H^+ s'échapper de l'espace inter membranaire par un autre canal que le canal couplé à l'ATP synthase. Cette diminution du $\Delta\Psi m$ permet de diminuer la production des radicaux libres (Roy, 2014b).

Parmi les UCP, c'est l'UCP2 qui semble être la plus impliquée dans ce processus. Bien que d'expression ubiquitaire, dans le cerveau l'ARNm de l'UCP2 est très exprimé dans les neurones de certaines régions cérébrales comme l'hypothalamus (Roy, 2014b). La diminution de la production des ERO par les UCP est associée à une résistance augmentée aux convulsions induites par l'acide Kaïnique (Sullivan et al., 2003). La très courte demi-vie d'UCP2, d'environ une heure, laisse entrevoir qu'elle peut réagir rapidement à un stimulus comme la variation d'un substrat énergétique.

L'expression d'UCP2 et son activité sont renforcées dans le cerveau du nouveau né grâce au lait maternel (Sullivan et al., 2003). Le relais nutritionnel opéré par la suite réduit le taux d'UCP2, ce qui restaure le couplage mitochondrial et permet l'apparition des convulsions sur la période post-néonatale. Ce phénomène s'explique par le fait que différents facteurs de transcriptions régulent l'expression d'UCP2, notamment les PPARα et γ (peroxisome proliferator-activated receptor-α et γ), ainsi que le PGC-1α (PPAR γ coactivator 1α) (Roy, 2014b).

Ces facteurs sont activés par les TCM et les AGPI. Ainsi, les souris sous KD connaissent une augmentation de l'activité de leurs UCP2, UCP4 et UCP5 hippocampiques et ce, principalement dans le gyrus denté (Sullivan et al., 2004). La production d'ERO induite par l'oligomycine (bloqueur de l'ATP synthase ou complexe V) est plus faible chez les souris sous KD (Sullivan et al., 2004). Tous ces éléments suggèrent que l'action sur l'UCP2 peut être un des mécanismes de neuroprotection du KD.

Les effets des EROs sur les mitochondries et les voies métaboliques contribuant à l'action neuroprotectrice du KD sont résumés dans la **Figure 18** :



MnSOD : Manganèse-Super oxyde dismutase ; GSSG : glutathion sous forme oxydée; GSH : Glutathion sous forme réduite ; GR : Glutathion réductase ; GPx : Gluthation peroxydase.

Figure 18 : Les effets des espèces réactives de l'oxygène sur les capacités mitochondriales.

Adapté de Rowley et al.(2013)

L'étendue et les mécanismes de la formation de l'anion superoxyde (O_2°) induite par les crises peuvent varier au cours des phases latentes, chroniques ou aiguës de l'épileptogenèse ainsi que pendant les périodes ictales ou inter-ictales. La production des ERO durant la phase ictale ou après un traumatisme induit, peut résulter d'une augmentation de la phosphorylation oxydative induite par une sur-activation de la glycolyse, conduisant à l'accumulation d'électrons dans la chaîne de transport des électrons et ainsi à une production d'O_2°, d'H_2O_2 et d'OH° (radical hydroxyle) par un dépassement des systèmes de lutte contre les ERO. Conséquemment, l'inhibition du complexe I et de l'Aconitase (enzyme du cycle de Krebs) par l'OH° et l'O_2° favorise une surproduction des ERO. Ainsi, une atteinte de la production énergétique peut entrainer : (1) une diminution des taux d'ATP et une diminution du potentiel de membrane généré par la pompe Na/K ; (2) une diminution de l'exocytose des

neurotransmetteurs ; (3) l'apoptose endogène (Bough et al., 2006). Le métabolisme de l'oxygène croise celui de l'azote ; l'anion superoxyde en réagissant avec le monoxyde d'azote (NO) forme le très toxique péroxynitrite ($ONOO^-$). NB : la synthèse du GSH est une synthèse exclusivement astrocytaire. Le GSH peut cependant être exporté dans les neurones de façon concomitante à l'export du lactate (Magistretti, 2008).

2.3.9. Les actions pharmacologiques des corps cétoniques

La première démonstration de l'action anticonvulsivante des corps cétoniques a été effectuée en 1930 par Keith ; l'acétoacétate se révélait alors protéger les lapins des convulsions induites par la thuyone (molécule très présente dans l'absinthe) (Rogawski et al., 2016). L'acétone exerce lui aussi des effets anticonvulsivants chez différents types animaux, ce qui est étonnant du fait que cette molécule ne connaît pas de devenir métabolique (Rogawski et al., 2016). Des auteurs rapportent encore que l'Acétoacétate réduit l'intensité des convulsions induites par l'administration de 4-amino-pyridine (un bloqueur des canaux potassiques) et réduit de façon concomitante la lilbération du glutamate de manière dose dépendante (Juge et al., 2010).

Il semble que le niveau de contrôle des crises puisse être corrélé à l'intensité de la cétogenèse. Des études cliniques ou animales trouvent un meilleur niveau de contrôle des crises avec un fort taux de Béta-hydroxybutyrate sous régime cétogène, alors que d'autres non (Danial et al., 2013).

Dans les neurones glutamatergiques de l'hippocampe, le βHB et l'ACA inhibent *in vivo* le transfert du glutamate au sein des vésicules synaptiques (Juge et al., 2010). Ils agissent par compétition réversible avec les ions chlorures sur le site de modulation allostérique du transporteur VGLUT2. Le VGLUT2 ne connaît alors plus le changement de configuration favorable à sa fonction et il en résulte une diminution de la libération du glutamate au sein de la fente synaptique lors des phénomènes d'exocytose. La clairance de ces agents pharmacologiques suffit à stopper l'inhibition enzymatique (Juge et al., 2010).

La rupture des bienfaits de la cétose par une ingestion de sucres rapides pourrait s'expliquer par cette capacité d'inhibition du VGLUT2. En effet, si la restriction calorique et les régimes cétogènes permettent d'augmenter les taux de βHB et d'ACA, qui sont des inhibiteurs du VGLUT2, l'ingestion de sucres diminuant rapidement les niveaux plasmatiques des corps cétoniques induit un retour du glutamate dans les vésicules d'exocytose, ce qui peut favoriser la reprise de convulsions.

Les effets neurométaboliques des corps cétoniques sont résumés dans la **Figure 19.**

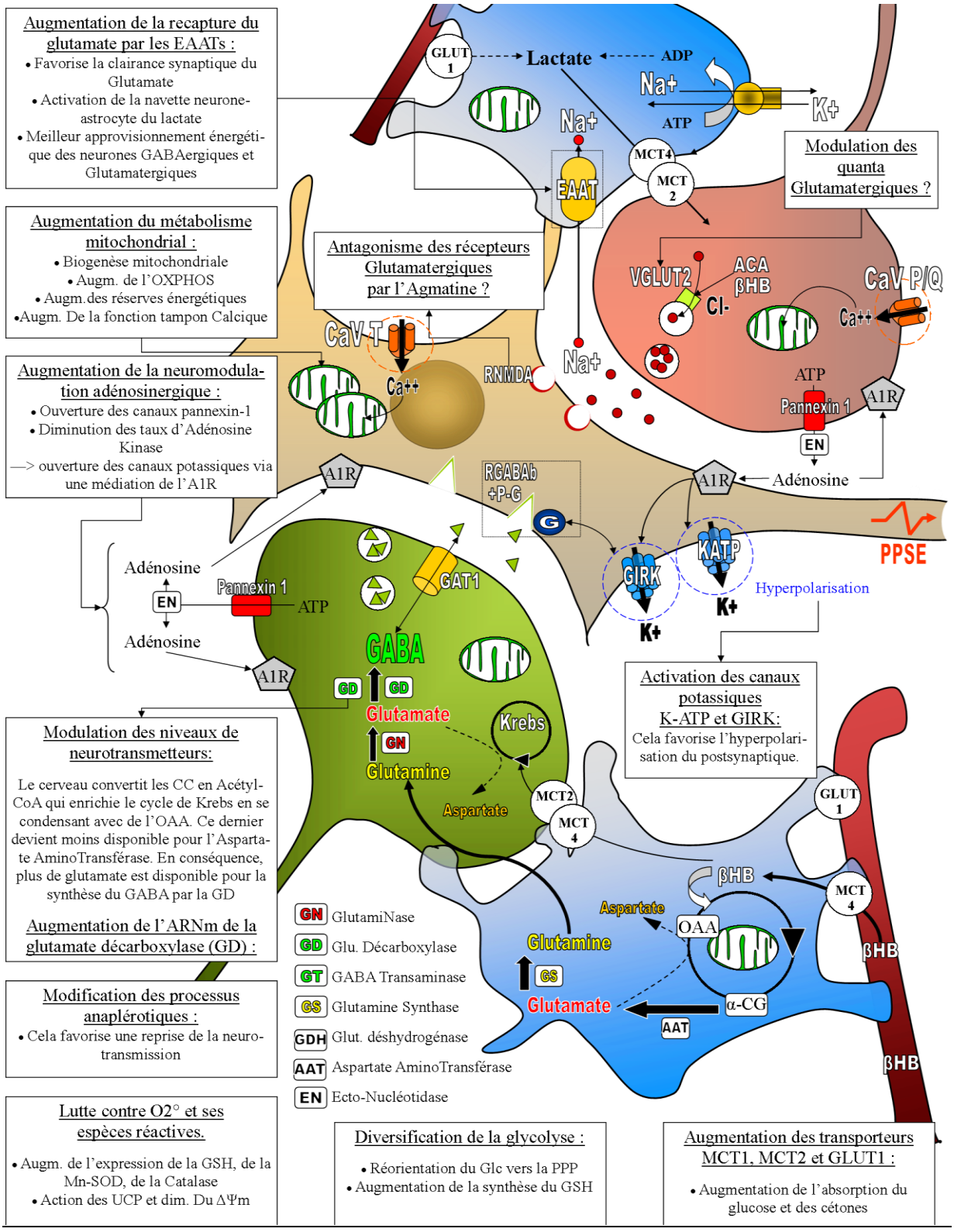


Figure 19 : Les actions neurométaboliques de la cétose et des régimes cétogènes

2.3.10. Le rôle des acides gras dans l'action antiépileptique

La consommation d'un régime cétogène augmente l'oxydation des acides gras. Cela induit des changements dans les niveaux et les types d'acides gras polyinsaturés (AGPIs) retrouvés dans la circulation, le foie et le cerveau (Rogawski et al., 2016). Aussi, si la richesse d'apport en AGPI n'est pas une composante typique d'un régime cétogène classique, l'augmentation de leurs niveaux doit être le résultat d'une synthèse endogène accrue et de leur exportation dans la circulation (Rogawski et al., 2016). Une étude menée chez l'homme montre que 6 mois de complémentation orale en acide gras ω-3(430 mg/J d'EPA et 150mg/J de DHA) induit un changement des niveaux de ces acides gras ω-3 (+237% EPA ; +135% DPA ; +111% DHA) dans le liquide céphalo-rachidien (Freund Levi et al., 2014). Compte tenu de la composante inflammatoire de l'épilepsie (Aronica and Crino, 2011), nous pourrions supposer que l'action neuro-protectrice des AGPIs ω-3 (Michael-Titus and Priestley, 2014 ; Taha et al., 2010) puisse être une des explications aux effets anticonvulsivants des régimes cétogènes.

Les acides gras ω-3 et la fluidité membranaire

Les membranes cellulaires et mitochondriales sont composées d'un assemblage de protéines et de lipides à base d'acides gras saturés et d'acides gras insaturés. Les acides gras saturés ont de simples « queues » hydrophobes qui ne les éloignent pas les uns des autres. Ils augmentent la densité membranaire et rendent les membranes rigides.

La présence d'acides gras insaturés, c.à.d. avec des doubles liaisons (de type naturel cis), permet d'éloigner ceux-ci de leur voisin ce qui apporte de la fluidité et de l'élasticité membranaire. Le DHA affecte donc : les propriétés des récepteurs membranaires ; des canaux ioniques et des transporteurs protéiques, c.à.d. les éléments impliqués dans l'adoption d'une réponse cellulaire adaptée aux stimuli externes (Wiktorowska-Owczarek et al., 2015).

Les acides gras et l'inflammation

Les ω-3 et les ω-6 sont incorporés dans les membranes phospholipidiques desquelles ils peuvent être possiblement relâchés pour rentrer dans les voies de synthèse des eicosanoïdes. Les eicosanoïdes sont les leucotriènes et les prostanoïdes (prostaglandines, prostacyclines et les thromboxanes). Les prostanoïdes de la série 3 et les leucotriènes de la série 5 sont issus des ω-3 (et principalement de l'EPA) et possèdent des propriétés inflammatoires faibles voire des propriétés anti-inflammatoires. Cela signifie que la réponse de l'organisme à des facteurs induisant une réponse inflammatoire dépendra en partie de la composition en phospholipides (Wiktorowska-Owczarek et al., 2015).

L'action anticonvulsivante des acides gras.

L'acide décanoïque, aussi connu sous le nom d'acide caprique, est sur des modèles *ex vivo* un inhibiteur des récepteurs du glutamate AMPA (Chang et al., 2016). L'inhibition se fait de façon non compétitive par liaison sur un site transmembranaire différent de celui ciblé par le pérampanel (un anticonvulsivant). L'effet s'exprime pour des concentrations plasmatiques d'acide caprique égales à celles qui sont retrouvées chez l'enfant sous diète à TCM (300µM). Les corps cétoniques n'avaient dans ces modèles aucune activité, et l'acide valproïque, qu'une activité partielle (Chang et al., 2016).

2.4. Action des régimes cétogènes et de la cétose sur les voies de signalisation cellulaires

2.4.1. Action sur les PPAR [peroxisome proliferator activated receptor]

2.4.1.1. Les régimes cétogènes et les PPARα

Les PPAR sont des facteurs de transcription nucléaire de type II. Ils régulent notamment les métabolismes lipidique et énergétique (Grygiel-Górniak, 2014). Le PPARα agit comme un senseur lipidique et contrôle la combustion énergétique. Il stimule la β-oxydation des acides gras et contrôle les processus inflammatoires et l'intégrité vasculaire. Le PPARα est hautement exprimé dans les tissus dits métaboliquement actifs, comme le foie, le cœur, les muscles squelettiques, la muqueuse intestinale et le tissu adipeux brun. Les ligands naturels du PPARα sont les acides gras ω3 (DHA et EPA), les fibrates sont quant à eux des ligands exogènes.

Le fénofibrate a montré des propriétés anticonvulsivantes similaires au KD lors de convulsions induites par le pentylènetétrazole (PTZ), ou par le modèle lithium-pilocarpine (Porta et al., 2009). Cullingford et al. (2002), ont montré que ***le ciprofibrate*** augmente l'expression de l'ARNm de l'HMG-CoA synthase 2 chez le rat. Cette enzyme est l'étape limitante de la synthèse des corps cétoniques. Cette augmentation est retrouvée dans le foie, mais aussi dans le cerveau des rats. Fait notoire, le valproate augmente aussi l'expression hépatique murine de cette enzyme. Les PPARα ont donc la capacité d'augmenter l'élimination des acides gras (dont de possibles acides gras pro-inflammatoires) et de stimuler la cétogenèse !

2.4.1.2. Les régimes cétogènes et les PPARγ

Le PPARγ est un régulateur de l'adipogenèse, du métabolisme lipidique et de la sensibilité à l'insuline, mais il régule également la transcription de gènes anti-inflammatoires, antioxydants et mitochondriaux, de façon similaire au KD (Simeone et al., 2016). Les ligands du PPARγ sont nombreux, et peuvent être des agonistes endogènes ou exogènes (comme par exemple les glitazones). Il existe deux isoformes de PPARγ : le PPARγ1 est d'expression ubiquitaire, alors que le PPARγ2 est restreint au tissu adipeux. Cependant, une diète cétogène peut induire l'expression du PPARγ2 et notamment au niveau cérébral (Simeone et al., 2016).

L'acide caprique, composant important du régime riche en TCM, est un ligand des PPARγ. En outre, des études ont montré que par une boucle de rétrocontrôle positive ligand-induite, les PPARγ auto-induisent leur expression et celle de leur co-activateurs PGC-1α (Vidal-Puig et al., 1996). Les PPARγ, par l'augmentation des taux de SuperOxyde Dismutase (SOD) et de catalase, ainsi que par la décroissance des taux de NAD(P)H oxydase, atténuent les niveaux des ERO (voir revue Fong et al., 2010). Yu et al. (2008), ont montré que la rosiglitazone est neuro-protectrice sur les cellules hippocampiques dans un modèle de convulsions induites par la pilocarpine. La rosiglitazone augmente alors l'activité de la SOD et du GSH et ces effets sont supprimés par un antagoniste des PPARγ.

Ces éléments, associés au fait que les PPARγ induisent l'expression des UCP2 (Grygiel-Górniak, 2014), amènent à penser que les effets anticonvulsivants des régimes cétogènes semblent une fois encore être en grande partie rattachés à leur action anti-oxydante !

Le PGC-1α *(peroxisome proliferator activator receptor γ coactivator-1α) est* un coactivateur activé par le récepteur nucléaire de PPARγ. Il est présent chez l'homme dans le cœur, les muscles squelettiques, le rein, le foie, le pancréas et le cerveau. Les cellules sur-exprimant le PGC-1α présentent une augmentation de la biogenèse mitochondriale. PGC-1α est induit dans des situations où les acides gras deviennent le substrat énergétique préférentiel (naissance, jeûne et exercice). Surexprimer PGC-1α dans les adipocytes blancs sous-cutanés entraîne une augmentation des taux d'ARNm d'enzymes de la β-oxydation. Dans le foie, PGC-1α coactive la transcription de l'isoforme hépatique de CPT-1, un système de transport nécessaire à l'internalisation des acides gras au sein de la mitochondrie (Tiraby and Langin, 2005).

2.4.2. Les régimes cétogènes et le BDNF

2.4.2.1. Le BDNF et le cerveau

Le BDNF, pour « *Brain Derived Neurotrophic Factor* » est un facteur de croissance de la famille des neurotrophines qui possède de multiples fonctions et agit sur de nombreuses cibles, comme le cœur, le pancréas, le foie, mais aussi le cerveau (Prochiantz, 2014). La signalisation BDNF améliore la plasticité synaptique et favorise la neurogenèse (Marosi and Mattson, 2014). La fonction cognitive et les taux plasmatiques de BDNF sont augmentés chez l'homme après plusieurs semaines d'exercice physique aérobie prolongé (Griffin et al., 2011). Le BDNF pourrait donc médier les effets bénéfiques qu'ont les défits énergétiques intermittents sur la cognition et l'humeur.

L'activation de son récepteur, le TrkB (Tropomyosin related kinase-B), renforce la bioénergétique neuronale en stimulant le transport du glucose et la biogenèse mitochondriale, tout en augmentant simultanément la résistance neuronale au stress métabolique, oxydatif et excitotoxique, notamment via la modulation différentielle des facteurs pro- et anti- apoptotiques (Marosi and Mattson, 2014). A titre d'exemple et de façon concordante avec notre exposé, le BDNF :

➤ accroît le transport du glucose en augmentant l'expression du transporteur GLUT3, le transporteur neuronal, ce qui favorise le transport des aminoacides via la pompe Na/K-ATPase (Burkhalter et al., 2003),

➤ régule l'expression du PGC-1α, un régulateur de la biogenèse mitochondriale (Cheng et al., 2012) et

➤ induit l'augmentation de l'ARNm du MCT2 (Marosi et al., 2016).

2.4.2.2. La cétose et le BDNF

En 2016, Marosi et al. ont montré que, dans le cortex et l'hippocampe de Rat, que le βHB engendre la synthèse neuronale de BDNF et ce d'une façon dépendante de sa concentration, de son transport par les MCT2, et de la présence concomitante du glucose :

- L'antagonisme des transporteurs MCT2 bloque l'augmentation résultante de BDNF suite à l'addition du βHB dans le milieu.
- En outre, plus la concentration de βHB est importante et plus l'expression protéique de BDNF augmente.
- Cependant, de fortes concentrations de glucose bloquent l'augmentation retrouvée du facteur BDNF.

L'augmentation du BDNF est alors médiée par un de ces promoteurs, le NF-κB (facteur nucléaire-κB) via une augmentation de l'activité de son co-activateur transcriptionnel, l'histone acétyl-transférase (HAT) p.300. Fait intéressant, le NF-κB est de plus un promoteur d'induction du gène de l'enzyme détoxifiante Manganèse-Super Oxyde Disutase (SOD) (Xu et al., 1999), une augmentation des taux de cette enzyme ayant déjà était retrouvée sous régime cétogène (Shimazu et al., 2013). L'addition d'un inhibiteur du TrkB suffit à renverser l'action neuro-protectrice du βHB dans le test des convulsions induites par le Kaïnate (Marosi et al., 2016).

Chez les souris, l'augmentation des taux de BDNF induite par l'exercice semble médiée par l'action inhibitrice qu'exerce le βHB sur les Histones Désacétylases (HDAC), et notamment les HDAC2, et 3 qui agissent sur des promoteurs sélectifs du BDNF comme le promoteur I (Sleiman et al., 2016). Le maintien des souris pendant plusieurs semaines en exercice aérobie intensif permet de diminuer la glycémie, d'augmenter la cétonémie et d'augmenter de façon proportionnelle à la cétonémie les taux de BDNF dans l'hippocampe murin (Marosi et al., 2016). Il est à signaler le rôle important du BDNF dans la neurogenèse hippocampique adulte.

Cependant, des études montrent que les régimes cétogènes n'augmentent les taux de BDNF que dans certaines régions cérébrales. Une diminution des taux de BDNF est même retrouvée dans le striatum chez le rat Wistar sous KD. Cela pourrait faire redouter des effets adverses du régime (Vizuete et al., 2013).

3. Les axes de recherche autour des régimes cétogènes.

3.1. La maladie d'Aloïs Alzheimer

3.1.1. Quelques grands traits de la maladie.

La démence touche dans le monde 47,5 millions de personnes. La maladie d'Alzheimer en est la cause la plus fréquente et serait à l'origine de 60-70% des démences. Chaque année, on dénombre 7,7 millions de nouveaux cas. Le nombre total de personnes atteintes de démence devrait atteindre 75,6 millions en 2030 et 135,5 millions en 2050 ("OMS | La démence," n.d.). *La forme sporadique de la maladie d'Alzheimer est le type le plus répandu de cette maladie. Cette forme n'est pas héréditaire, mais due à un ensemble complexe d'éléments touchant à la génétique, à notre environnement et à notre style de vie.*

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative complexe, caractérisée par une perte progressive des fonctions cognitives. La perte de mémoire récente est associée à la mort des neurones hippocampiques et, à ce jour, aucun traitement curatif de la maladie n'existe. La maladie se caractérise par une perte de cellules neurales et une accumulation anormale de deux protéines : le peptide Béta-Amyloïde (Aβ) et la protéine Tau. Ces protéines entraînent respectivement la formation de plaques amyloïdes extracellulaires (ou plaques séniles) et la formation de dépôts neurofibrillaires intracellulaires (DNF). C'est un sous type de Aβ, le Aβ 42, qui est retrouvé au cœur des plaques séniles et qui est incriminé dans la physiopathologie de la maladie. Concernant Tau, dans les premiers stades de la maladie, des dépôts épars de la protéine mono phosphorylée sont détectés. Par la suite, la forme hyperphosphorylée de la protéine (P-Tau) acquiert une configuration spécifique non fonctionnelle en forme de filaments hélicoïdaux appariés et entraine la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires.

L'étiologie exacte de la maladie est inconnue, mais des facteurs de risques environnementaux et génétiques sont suspectés. Dans la forme sporadique de la maladie, le risque de développer la pathologie augmente d'un facteur 3 à 4 en présence de l'allèle ε4 de l'APOE, et augmente davantage avec deux allèles. L'origine familiale de la maladie représente moins de 1% des cas. Les formes autosomiques dominantes, ou familiales, sont principalement dues à des mutations des gènes *APP* (Protéine précurseur de l'amyloïde) et *Préséniline 1 et 2*, ou à des duplications du gène *APP* (Vellas and Robert, 2013a).

3.1.2. La bioénergétique de la maladie

Même si la genèse de la MA est multifactorielle, une anomalie précède le développement de la maladie : l'hypométabolisme glucidique dont souffrent certaines régions du cerveau jusqu'à plusieurs années avant même l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie (Chen and Zhong, 2013). La présentation de la maladie, effectuée ici sous un angle métabolique, essaiera de rapprocher les premiers résultats thérapeutiques encourageants obtenus avec l'utilisation des régimes cétogènes de leurs possibles effets mécanistiques hypothétiquement neuroprotecteurs.

« Dans la genèse d'une maladie à développement chrono-dépendant, l'âge est un pré-requis, mais pas nécessairement une cause. Si l'âge en était la cause, la maladie d'Alzheimer serait non seulement une issue naturelle pour l'homme, mais notre combat contre cette maladie deviendrait un combat contre la nature humaine. » Michael Nehls : Unified theory of Alzheimer's disease.(Nehls, (2016))

3.1.3. Le métabolisme du glucose et la maladie d'Alzheimer : état des lieux

Pendant des années, le cerveau fut considéré comme insensible à l'insuline. Il est aujourd'hui admis que l'insuline et les facteurs de croissance analogues à l'insuline (ou *Insulin like Growth Factors*, *IGF*s) régulent la croissance et la survie des cellules neurales. Plus précisément, ces hormones régulent les capacités de migration, le métabolisme et la plasticité synaptique des neurones, tout comme les capacités de production et de maintenance de la myéline par les oligodendrocytes(D'Ercole et al., 1996 ; de la Monte, 2009). Durant le sommeil, l'IGF-1 qui est augmenté promeut la neurogenèse hippocampique adulte (Nehls, 2016). De façon correspondante, lors d'une altération des voies de signalisation de l'insuline ou des IGFs, il est reporté des atteintes structuro-fonctionnelles des fibres blanches mais aussi du métabolisme énergétique glucidique (de la Monte, 2009). Cela se traduit par une absorption réduite de glucose et une moindre production d'ATP.

L'hypométabolisme glucidique est le marqueur le plus précoce et un invariant de la maladie d'Alzheimer (Daniela et al., 2014). Ce phénomène est retrouvé dans des régions spécifiques, à savoir le cortex cingulaire postérieur, le carrefour pariéto-temporal, le lobe pariétal et le lobe temporal. L'hippocampe et le cortex entorhinal sont des structures temporales particulièrement affectées (Cunnane et al., 2011 ; Chen and Zhong, 2013), ce qui rend compte de la symptomatologie puisque l'hippocampe joue un rôle central dans l'enregistrement de la mémoire à court terme et la navigation spatiale. Une diminution du métabolisme du glucose dans le lobe frontal ne serait observée que lorsque la maladie est plus évoluée (Roy, 2014). La **Figure 20**, ci dessous a pour but de montrer qu'il n'existe pas un système mémoire, mais

plusieurs systèmes mémoire. La mémoire que l'on garde d'un événement est assemblée dans plusieurs systèmes et l'atteinte d'un seul de ces systèmes peut résulter en l'atteinte d'un souvenir. L'hippocampe constitue un centre pour la mise en mémoire des souvenirs épisodiques et de la mémoire déclarative. Son atteinte s'accompagne d'une grave amnésie chez l'homme. Le cortex est le lieu de stockage de la mémoire à long terme.

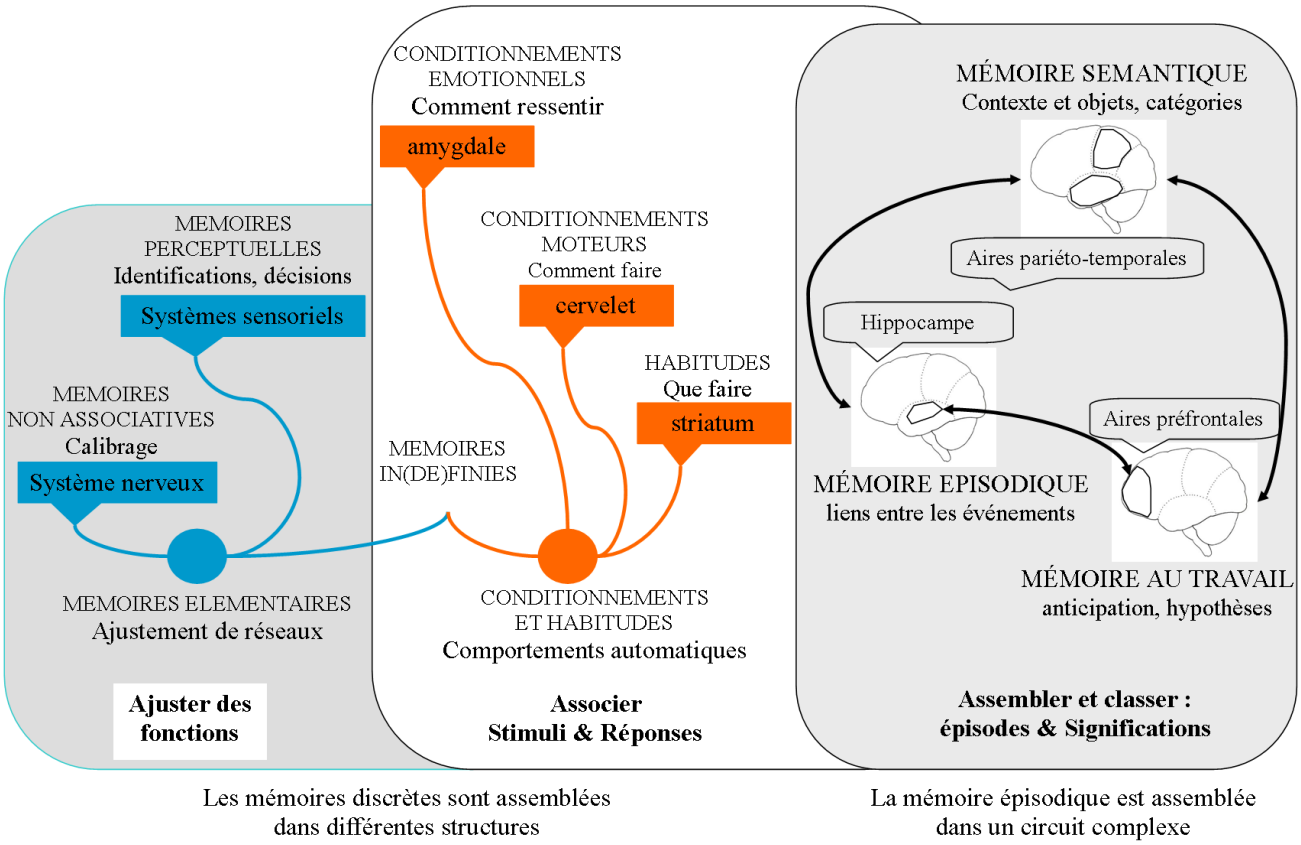


Figure 20 : Les niveaux mémoire impliquent le fonctionnement de différentes structures cérébrales

Issu de Leuba et al. (2013)

La tomographie par émission de positons au 18-fluorodésoxyglucose (PET $-_{18}$FDG) est utilisée pour mesurer le niveau métabolique cérébral du glucose (CMR-glucose). Ce niveau est considéré comme un indice de la fonction synaptique globale et de la densité neuronale (Daniela et al., 2014). La mise en évidence de zones d'hypométabolisme par PET -$_{18}$FDG est une technique sensible, la MA pouvant être différenciée lors de ce diagnostic des autres formes de démences. La topographie cérébrale et le niveau d'hypométabolisme mis en évidence par l'analyse correspondent alors à la clinique et à la sévérité des symptômes retrouvés (Chen and Zhong, 2013). (NB : aujourd'hui, la recherche tend à placer les troubles cognitifs légers comme une phase prodromique de la MA dont le taux de conversion est de 10-15% / an (Chen and Zhong, 2013)). La capture du $_{18}$FDG est, dans leur matière grise, d'environ 13% inférieure chez les patients aux premiers stades de la maladie. La diminution est très marquée dans le thalamus, le cortex

cingulaire et le cortex pariétal. Il est à signaler que les mesures de la capture et du niveau métabolique cérébral des cétones sont alors normales (Castellano et al., 2015).

La diminution de la capture du glucose a longtemps était perçue comme une conséquence de la perte des cellules neurales, une plus petite quantité de tissu cérébral nécessitant moins d'énergie pour fonctionner. Toutefois, les évidences amènent à penser que cette diminution de capture pourrait être l'origine de la maladie (Chen and Zhong, 2013). En effet, la diminution de la capture du glucose précède l'atrophie cérébrale et ce jusqu'à 30 années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques chez les personnes avec des antécédents familiaux de MA (Roy, 2014). Le cerveau étant un grand consommateur de glucose, il est particulièrement sensible aux perturbations métaboliques.

Cette diminution de capture du glucose pourrait résulter de différents mécanismes :

(I) *Une insulino-résistance*

(II) *Une diminution des transporteurs du glucose*

(III) *Une dysfonction mitochondriale*

3.1.3.1. (I) L'insulino-résistance / déficience

Le diabète de type 2 et la MA sont des maladies qui partagent un certain nombre de symptômes et de signes, à savoir des anomalies cognitives, des anomalies glycémiques dont une hyperglycémie chronique et une atrophie de l'hippocampe (Chen and Zhong, 2013). De plus, le diabète induit la formation des produits avancés de la glycation (AGE), via la réaction de Maillard, ce qui participerait aux processus neuropathologiques de la MA (Krautwald and Münch, 2010). Les récepteurs de l'insuline étant particulièrement diminués dans le cerveau des patients atteints de la MA (Baker et al., 2011), l'hypométabolisme glucidique, composante invariable et prodromique de la MA, témoignerait en partie d'un état de résistance à l'insuline (Nehls, 2016).

L'âge est un facteur de risque de démence et de fragilité. La fragilité est un état de vulnérabilité à un stress, secondaire à de multiples déficiences de systèmes organiques qui conduisent à une diminution des réserves physiologiques. Les troubles cognitifs, les troubles de l'humeur et la perte d'autonomie peuvent faire partie du syndrome de fragilité. Les anomalies du métabolisme du glucose représentent également un lien entre la biologie et la fragilité de la démence. Parmi 73 patientes âgées, sans antécédents connus de diabète mais présentant un état de fragilité, seulement 27% avait une réponse glucidique normale lors de l'ingestion de 75g de glucose, 48% étaient pré-diabétiques et 25% furent diagnostiquées diabétiques (Kalyani et al., 2012).

Il est important de souligner que le diabète de type 2 figure comme un des plus importants facteurs de risque non génétique et non toxique de la pathologie d'Alzheimer (Cunnane et al., 2016). Dans un modèle de risque proportionnel ajusté en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation, le risque relatif de développer la maladie d'Alzheimer chez les patients DT2 est de 65% plus élevé que chez les patients sans diabète sucré (Arvanitakis et al., 2004). Une méta-analyse de 20 études (**Figure 21**) analysant l'incidence de la MA chez les patients atteints de DT2, montre que le risque relatif de développer la maladie est 56% plus élevé en cas d'intercurrence diabétique (Gudala et al., 2013). Réciproquement, une étude montre qu'environ 80% des personnes atteintes de la forme sporadique de la MA souffrent d'une insulino-résistance se traduisant par un DT2 ou par une altération des niveaux de glucose à jeûn (Janson et al., 2004). Il faut ajouter à cela que des épisodes hypoglycémiques répétés chez la personne atteinte d'un DT2 semblent prédirent d'une plus forte susceptibilité quant au risque de développer une démence sénile par le futur (Chen and Zhong, 2013).

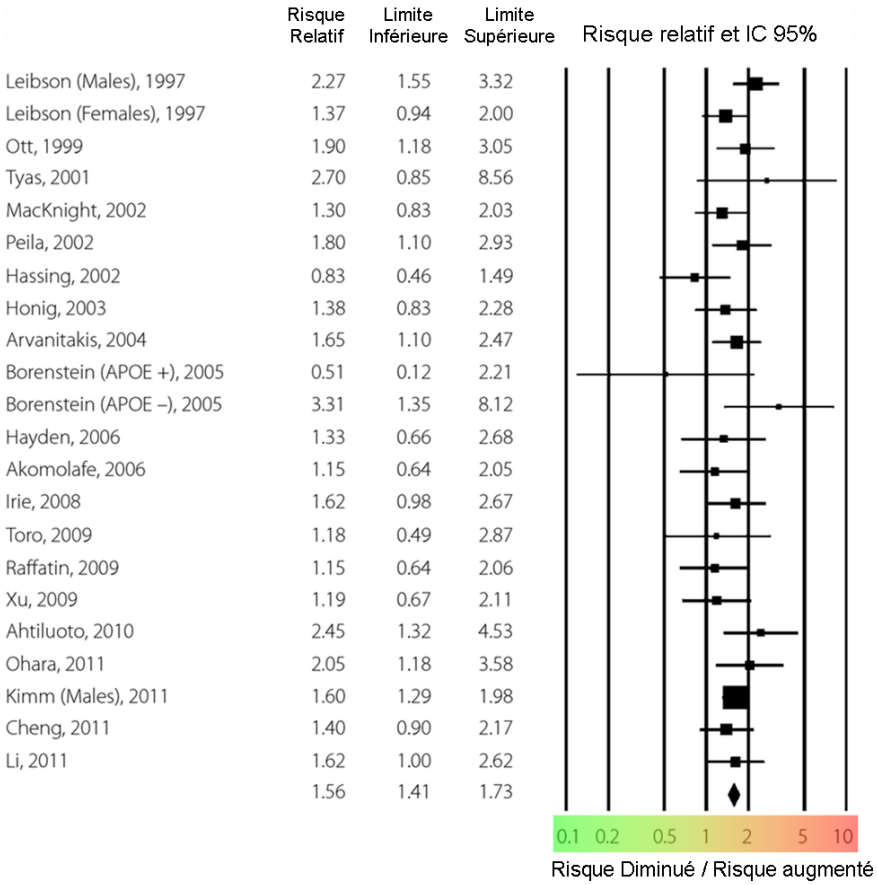


Figure 21 : Le risque de développer la maladie d'Alzheimer en cas de diabète de type 2.

Issue de Gudala et al. : « ***Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies*** »

Le diabète de type 2 est un facteur de risque dépendant du mode de vie. Les patients pré-diabétiques souffrent, comme ceux atteints de DT2, d'un métabolisme glucidique amoindri au niveau des aires cérébrales connues pour prédire une vulnérabilité quant à la maladie d'Alzheimer (Baker et al., 2011). Plus le score HOMA-ir (**H**omeostasic **m**odel **a**ssessment of **i**nsulin **r**esistance) est élevé (traduisant une insulino-résistance forte) et moins le niveau cérébral métabolique du glucose est important. Cette relation, chez les patients pré-diabétiques ou DT2, est indépendante de l'âge, du jeûne pré-analytique, du niveau d'hyperglycémie ou encore du fait d'être porteur de l'allèle ε4 de l'APOE. Ce dernier élément montre que les susceptibilités génétiques influenceraient la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer d'une façon autre que les susceptibilités dépendantes du style de vie (qui sont des facteurs de risque modifiables).

En conséquence, l'attache entre le DT2 et la maladie d'Alzheimer pourrait être une fenêtre de compréhension quant à la physiopathologie de la démence sénile. C'est dû au fait que le lien entre le sucre, l'insulino-résistance et la pathologie d'Alzheimer se resserre que certains auteurs s'interrogent sur l'idée que la MA pourrait être le diabète de type '3' (Steen et al., 2005).

3.1.3.2. (II) La diminution des transporteurs du glucose

Si le cerveau a longtemps été perçu comme un organe non insulino-sensible, c'est parce que les transporteurs GLUT-1&3 sont des transporteurs réputés insulino-indépendants. A contrario, les GLUT4, très exprimés au niveau de l'hippocampe, sont co-localisés avec des récepteurs de l'insuline, et une injection aiguë d'insuline induit la translocation de ces récepteurs au niveau de la BHE (Grillo et al., 2009), tandis que l'injection chronique semble inverser cet effet (Cunnane et al., 2011).

Nos capacités cérébrales de capture du glucose sont, avec l'âge, normalement diminuées dans différentes régions cérébrales, que nous soyons dans une situation pathologique ou non. Seulement, les concentrations de GLUT-1&3 sont de 25 à 30% plus réduites dans des cerveaux atteints de la maladie d'Alzheimer que dans des cerveaux vieillissants non pathologiques (Simpson et al., 1994 ; Liu et al., 2008). Les GLUT-1&3 sont notamment tous deux réduits dans le cortex cérébral avec une réduction très prononcée pour le GLUT-3 (ce transporteur étant le transporteur neuronal). La diminution des taux de GLUT-3 ne serait pas en rapport avec la perte de cellules neuronales, mais due à des processus spécifiques de la MA (Liu et al., 2008). Etonnamment, dans des cerveaux Alzheimer, le taux de GLUT-2 (transporteur astrocytaire) semble plus de deux fois augmenté (Liu et al., 2008). Cette surexpression témoignerait-elle alors d'un état d'activation très important des astrocytes ? Témoignerait-elle d'une tentative de

compensation pour pallier le déficit énergétique neuronal ? Témoignerait-elle d'un remaniement très important de la glie ?

Une étude plus récente émet l'idée que la diminution des transporteurs GLUT-1 des cellules endothéliales de la BHE est le défaut des transporteurs GLUT pour lequel le lien avec la pathogénicité de la MA serait le plus établi(Winkler et al., 2015). Si les résultats divergent sur le type de GLUT mis en cause, un déficit de ces transporteurs reste une hypothèse bien documentée.

S'il est généralement admis que le transport du glucose par les cellules endothéliales / gliales de la BHE n'est pas une étape limitante du métabolisme glucidique, le déficit en transporteurs pourrait être à l'origine de l'hypométabolisme glucidique retrouvé. Aujourd'hui, il est difficile d'expliquer cette diminution, mais des auteurs suggèrent que les taux de GLUT-1&3 sont diminués suite à une down-régulation du facteur HIF-1α (pour *Hypoxia-Inducible Factor-1α*) d'environ 40% (Liu et al., 2008). Ce facteur HIF-1α augmente la transcription des GLUT-1&3 et des enzymes glycolytiques en situation d'hypoxie (Ren et al., 2008), mais aussi en situation de normoxie en présence de certaines hormones.

L'insuline et l'IGF-1 transmettant des signaux pro-survie et pro-croissance via leurs récepteurs et les protéines couplées à ces récepteurs, des niveaux réduits de ces systèmes peuvent contribuer à la résistance insulinique exprimée par le SNC (Steen et al., 2005). Cela se traduit dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer : par la diminution des ARNm des récepteurs de l'insuline et des IGFs ; par la diminution de l'activité du système PIK3 (Phospho-Inositol Kinase 3), associé à un niveau réduit d'Akt phosphorylé (reflétant une diminution de l'activité Akt) ; et à un niveau réduit de phosphorylation de la GSK-3β, reflétant alors une augmentation de son activité. (Steen et al., 2005).
Il est à signaler que l'insuline et certains IGFs favorisent, via la voie PI3K/Akt (Stiehl et al., 2002), la transcription du complexe HIF-1α/ARNt en situation de normoxie (Zelzer et al., 1998). Si une insulino-résistance, une IGF-résistance, de même qu'une diminution des récepteurs respectifs de ces hormones ou encore une atteinte du système PI3K/Akt pourraient être directement responsables de la diminution de HIF-1α, cela n'a, à notre connaissance, pas encore été démontré et reste supposé.

3.1.3.3. (III) La dysfonction mitochondriale

Le devenir du glucose est lié à quatre voies métaboliques principales. Dans le cytoplasme, le glucose suit, soit la voie des pentoses-phosphates (donnant du NADPH, H+ et du ribulose-5-P), soit la voie de la glycolyse réorientant le pyruvate vers la mitochondrie pour

alimenter le cycle de Krebs et l'OXPHOS. L'OXPHOS étant la dernière phase du métabolisme énergétique, chaque incident pouvant se produire dans une phase en amont, ou même lors de cette phase, peut engendrer une diminution de la consommation de glucose et une baisse de la production énergétique. De plus, la dysfonction mitochondriale joue un rôle central dans la mort cellulaire, via la voie intrinsèque de l'apoptose.

De nombreuses études montrent dans des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer, un déclin des capacités mitochondriales, c.à.d. une diminution de l'expression des enzymes du complexe PDH, du cycle de KREBS et de l'OXPHOS (Varghese et al., 2011 : Hauptmann et al., 2009). La thiamine est une coenzyme de certaines de ces enzymes, et un défaut en thiamine est un facteur de risque de la MA (Chen and Zhong, 2013). Parmi les 8 enzymes du cycle de Krebs, 3 voient leur activité significativement réduite et seules deux enzymes connaissent une augmentation de leur activité dont la succinate déshydrogénase (+44%) (Bubber et al., 2005). Cela se traduit par de très faibles concentrations de succinate.

Il est intéressant de noter que l'insuline active le complexe PDH (Fouque et al., 1998). L'insulino-résistance freine de ce fait la transformation du pyruvate en acétyl-CoA, ce qui appauvrit le cycle de Krebs. En plus de sa fonction énergétique, l'acétyl-CoA est utile à la synthèse de l'acétylcholine. Or, l'acétylcholine est un neurotransmetteur intimement relié aux fonctions cognitives que les médicaments de la maladie d'Alzheimer, les inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase, tentent de préserver au niveau synaptique.

L'accumulation de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), dans le canal d'import mitochondrial ayant pour fonction d'importer des sous-unités nucléaires de la cytochrome C oxydase, est retrouvée dans le cerveau de patients atteints de la MA (Devi et al., 2006). Cela est associé à une diminution de l'activité cytochrome C oxydase et à la production d'H_2O_2. Ce phénomène est observé dans les neurones cholinergiques, GABAergiques, dopaminergiques et glutamatergiques (Devi et al., 2006).

La dysfonction mitochondriale est, chez le rongeur modèle de la MA, retrouvée 3 mois avant même l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie (Hauptmann et al., 2009). Elle est associée à : un haut niveau d'espèces réactives de l'oxygène ; à l'altération du ratio Bcl-X_L/Bax ; et à une réduction de l'activité Cytochrome C Oxydase (ou complexe IV) (Hauptmann et al., 2009). Le relargage du cytochrome C par la protéine pro-apoptotique Bax est un événement précoce dans l'apoptose. A contrario, les protéines anti-apoptotiques *Bcl-2* et Bcl-X_L sont anti-apoptotiques (Alberts et al., 2011d).

Favoriser l'apparition de variants induits sur l'ADN mitochondrial de souris transgéniques, modèles de la maladie d'Alzheimer, promeut l'accumulation des protéines Aβ. Ces souris transg/APP (contenant la protéine précurseur de l'amyloïde humaine) développent alors une myriade de défauts bioénergétiques mitochondriaux mimant les effets de l'âge et induisant une diminution de la clairance de l'Aβ (Kukreja et al., 2014).

En 2004, Swerdlow and Khan ont proposé l'Hypothèse de la Cascade Mitochondriale (HCM). Le scénario de l'HCM présume que la réduction de l'énergie cellulaire, un marqueur de la dysfonction mitochondriale, promeut l'apparition d'éléments caractéristiques de la pathologie quelle que soit l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Chez les malades, une perte d'activité d'environ 50% de la Cytochrome C Oxydase est observée sans que son expression soit affectée (Vellas and Robert, 2013b). De possibles dysfonctions du cycle de Krebs ou de l'OXPHOS favoriseraient alors la production des ERO responsables de la peroxydation lipidique, de l'oxydation des protéines et de l'oxydation de nucléotides (Voir **Figure 22**). Il en résulte l'apparition de mitochondries non fonctionnelles avec un ADNmt muté. Le transfert de l'ADNmt de cellules sanguines de malades dans une culture de cellules nerveuses humaines ayant auparavant étaient débarrassées de leur génome mitochondrial, engendre les mêmes anomalies de fonctionnement de la Cytochrome C Oxydase que dans la MA (Vellas and Robert, 2013b). De façon additionnelle, la neuro-inflammation induite par les radicaux-libres est exacerbée par un déficit de capture du glucose. Ce dernier, par la voie des pentoses-phosphates, sert en effet la synthèse des antioxydants. De nombreuses études convergent aujourd'hui pour faire du stress oxydant un mécanisme précoce voire inaugural de la maladie d'Alzheimer (Vellas and Robert, 2013b), ce qui ouvre le champ pour l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

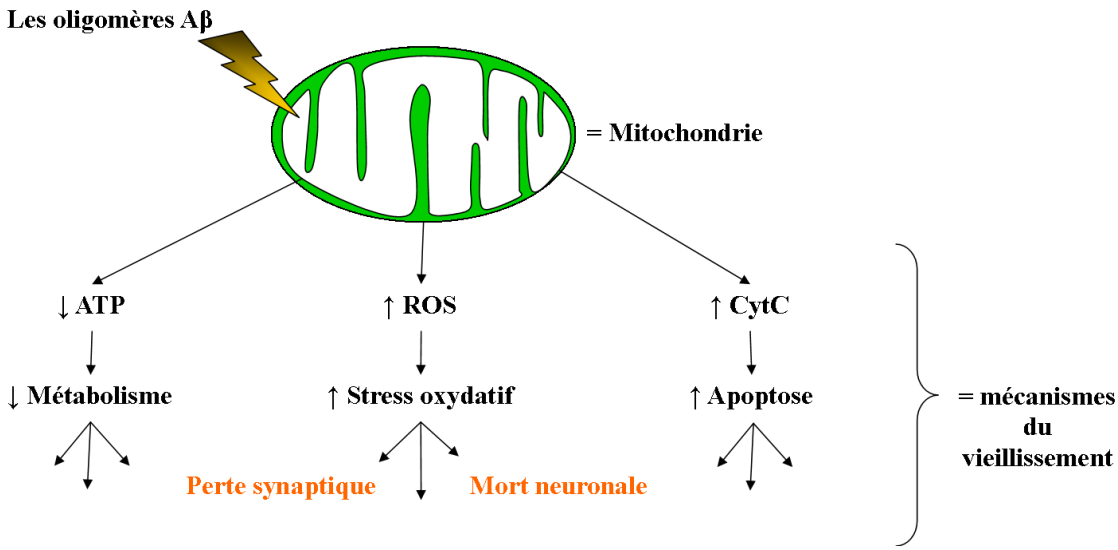


Figure 22 : Les oligomères Aβ, le vieillissement et les mitochondries

Issu de Leuba et al. (2013)

Dans la maladie d'Alzheimer, les oligomères Aβ surproduits ont des effets délétères sur les mitochondries. Ils accélèrent les effets normaux du vieillissement, contribuant ainsi aux pertes synaptiques, à la mort cellulaire et plus globalement à l'affaiblissement de l'organisme.
(↑CytC = augmentation du relargagee mitochondriale du CytC)

3.1.3.4. La régulation de la phosphorylation protéique

Un phénomène pouvant contribuer de façon indirecte à la formation de P-Tau est une diminution de la réaction d'O-GlucosAminAcétylation (O-GlcNAc), qui est un senseur du niveau métabolique glucidique. La voie métabolique de l'hexaminose (HP) représente en temps normal environ 2 à 5 % du devenir métabolique du glucose. Cette réaction régule inversement la phosphorylation protéique via une modification post-traductionnelle dynamique des sérines et thréonines. Cela se fait par l'ajout d'un résidu unique N-acétyl-glucosamine issu du donneur UDP-GlcNAc. Sur la protéine Tau, aux mêmes sites que ceux ciblés par la GSK-3β (Liu et al., 2008).

Parce que l'UDP-GlcNAc est synthétisé à partir du glucose, via la voie de synthèse de l'hexosamine, sa concentration dépend directement des niveaux de glucose (Gong et al., 2006) Un manque de glucose diminuerait cette réaction et contribuerait donc, par la force des choses, à la dégénérescence neurofibrillaire (Gong et al., 2006). Cette hypothèse tend aujourd'hui à se confirmer avec les travaux réalisés par Liu et son équipe (Liu et al., 2008). Ces derniers mettent en évidence :

- Une corrélation positive entre les niveaux des GLUT-1&3 et ceux de l'O-GlcNAc de la protéine Tau.
- Une corrélation négative entre les niveaux de P-Tau et ceux de GLUT-1&3

C'est la première fois que le lien entre le déficit de capture du glucose et la pathologie P-Tau est mis en évidence dans la maladie.

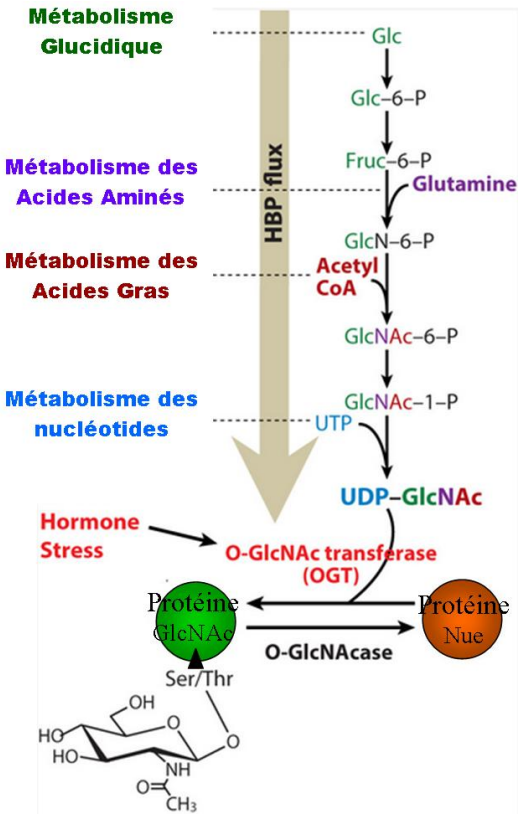


Figure 23 : Le flux de la voie de l'hexaminose, l'O-GlcNAc et les voies métaboliques

Issu de « ***Nutrient Sensing & Metabolism | Hai-Bin Ruan Laboratory*** »

3.1.4. La Glycogène Synthase Kinase-3β, Aβ et Tau

La Glycogène synthase kinase-3β (GSK-3β) est une protéine kinase-sérine/thréonine. C'est une des 5 enzymes capables de phosphoryler la Glycogène Synthase. Son activité est très significativement régulée par les voies de signalisation extracellulaires de l'insuline, de l'IGF-1, mais aussi par la voie de signalisation du facteur neurotrophique dérivé du cerveau, ou BDNF (Llorens-Marítin et al., 2014). Ces facteurs régulent négativement l'activité de la GSK-3β.

Dans le cerveau, la GSK-3β agit comme un commutateur clé qui contrôle de nombreuses voies de signalisation. Si cette enzyme sert en temps normal la consolidation de la mémoire, une surexpression de cette enzyme est retrouvée dans la MA (Llorens-Marítin et al., 2014). Elle inhiberait alors la neurogenèse hippocampique adulte (Sirerol-Piquer et al., 2011), et promouvrait l'inflammation (Martin et al., 2005) tout comme l'apoptose endogène (Beurel and Jope, 2006). Cela à mené Hooper et al. (2008) à poser l'hypothèse de la sur-activation de la GSK-3β comme phénomène étiologique de la maladie d'Alzheimer. Cette enzyme est un lien majeur entre les deux caractéristiques histopathologiques de la maladie, à savoir les plaques séniles et les enchevêtrements neurofibrillaires.

Les peptides Aβ sont issus du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) via deux voies principales (Llorens-Marítin et al., 2014) :

- *Dans la voie non amyloïdogénique*, l'APP est séquentiellement clivé par les sécrétases α et γ. Cela donne un fragment Aβ (de 40 AAs) facilement dégradable. La GSK-3β peut réguler négativement cette voie, car des sous unités des complexes α et γ sont des substrats de celle-ci. (voir **Figure 24** ***: Les effets possibles d'une perte des voies de signalisation de l'insuline et des IGFs***)
- Par contraste *dans la voie amyloïdogénique*, l'APP est clivé séquentiellement par les sécrétase β et γ. La voie amyloïdogénique donne des Aβ (de 42 AAs), qui tendent à s'agréger pour former les plaques séniles. L'inhibition de GSK-3β réduit le clivage médié par la β-sécrétase, et donc la formation de Aβ42. (voir **Figure 24** ***: Les effets possibles d'une perte des voies de signalisation de l'insuline et des IGFs***)

Les taux de GSK-3β sont élevés dans le cerveau des patients MA (Pei et al., 1997). L'insulino-résistance mène à un excès d'activation de la GSK-3β, ce qui peut faciliter l'activité β-sécrétase et donc la formation de Aβ42. Dans les neurones cholinergiques, les Aβ42 désamorcent la synthèse d'acétylcholine sans affecter l'activité de l'acétyl-transférase (l'enzyme responsable de sa synthèse). Cela est lié au fait que le complexe PDH transformant le pyruvate en Acétyl-CoA est inactivé par la GSK-3β, elle-même activée par les Aβ42 (Hoshi et al., 1996).

L'hyper-phosphorylation de τau par la GSK-3β déplace la protéine τau active, ayant pour rôle de stabiliser les microtubules, vers un état hyperphosphorylé non fonctionnel (P-τau) (Llorens-Marítin et al., 2014). Cela est préjudiciable aux neurones affectés à la fois par la perte de fonction Tau et par le gain d'agrégats P-Tau neurotoxiques. (Voir **Figure 24** ***: Les effets possibles d'une perte des voies de signalisation de l'insuline et des IGFs***)

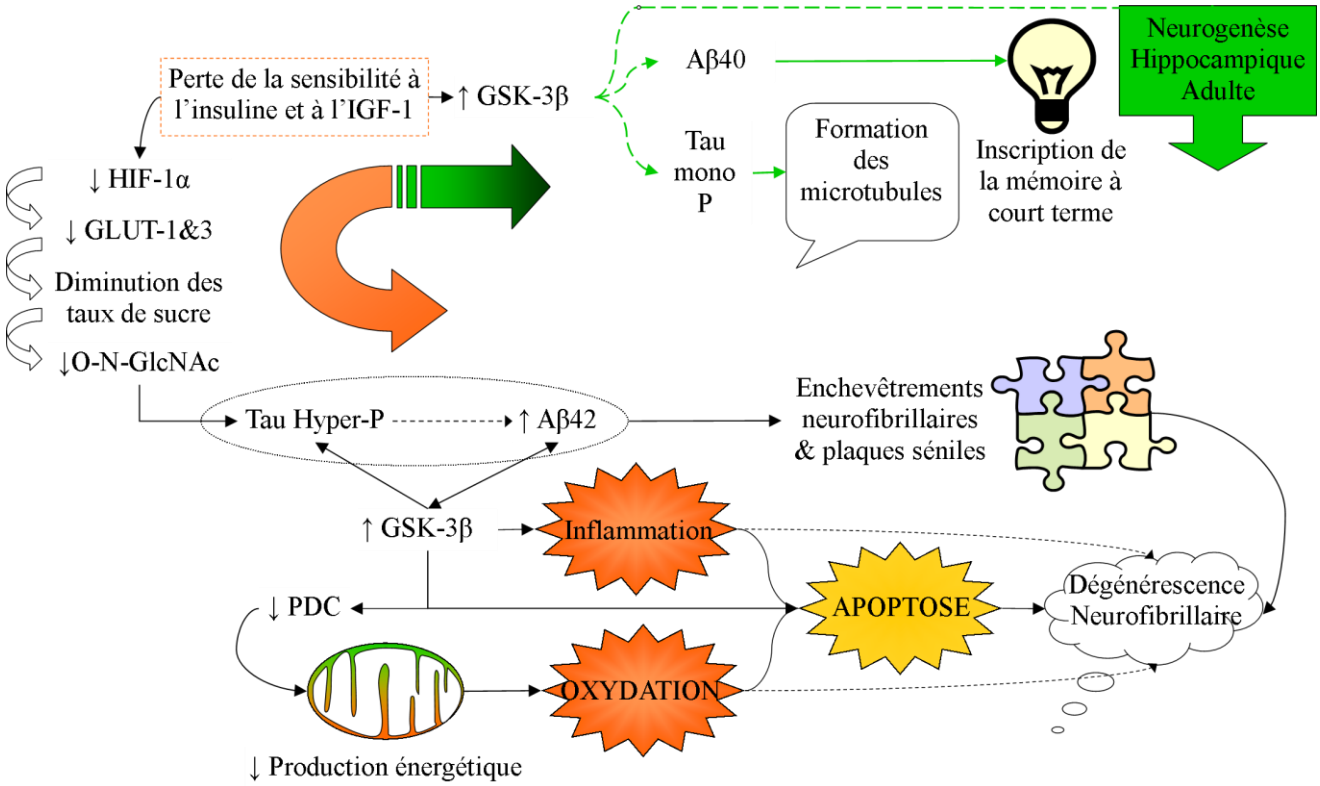


Figure 24 : Les effets possibles d'une perte des voies de signalisation de l'insuline et des IGFs

Une perte de sensibilité à l'insuline et à l'IGF-1 libère l'activité de la GSK3-β. Une sur-activation de cette enzyme conduit à la perte des effets neurophysiologiques normaux, propices à l'inscription de la mémoire.

3.1.5. Le BDNF et Alzheimer

En analysant la présence du BDNF dans le sérum de patients, une méta-analyse montre, quoi que nous devons être vigilants quand à l'inconstance des résultats, qu'il y une diminution significative des taux de BDNF chez les patients atteints de la MA en comparaison des sujets sains (Qin et al., 2017). La décroissance de l'ARNm du BDNF dans le cerveau des patients atteints de la MA est observée dans l'hippocampe (Phillips et al., 1991), ainsi que dans les cortex temporaux (Amoureux et al., 1997) et pariétaux (Holsinger et al., 2000). Il est intéressant de noter que ces régions atteintes par le déficit en BDNF sont les mêmes régions que celles atteintes par un déficit du métabolisme du glucose. Comme le BDNF joue un rôle moteur dans la synaptogenèse et la neurogenèse, il semble que son déficit puisse mener vers la neuro-dégénérescence retrouvée dans la MA. L'activation du récepteur du BDNF, le TrkB via le couplage avec la voie PI3K/Akt, induit la déphosphorylation rapide de la protéine Tau(Elliott et al., 2005). De ce fait, une insuffisance dans les voies de signalisation du BDNF, ou de PIK3/Akt, pourrait participer une fois encore à la production de P-Tau. Ajouté à cela, les neurones hippocampiques en culture voient leur protéine Kinase A, un régulateur majeur des éléments CREB, et donc de l'expression du BDNF, inactivée par Aβ (Vitolo et al., 2002). Ce constat pourrait expliquer la diminution de l'expression de l'ARNm du BDNF. De façon additionnelle, l'inhibition du signal médié par la protéine Kinase A, un régulateur

majeur de la fonction CREB est attribuée à une diminution de la réaction de l'O-GlcNAc de PKA (Xie et al., 2016). Il pourrait donc exister un cycle d'inter-aggravation entre le déficit en BDNF, la réduction du métabolisme glucidique et l'accumulation des protéines Aβ et P-Tau.

3.1.6. L'excitotoxicité glutamatergique et Alzheimer

Il a été reporté que l'excitotoxicité est un événement précoce survenant dans la pathologie d'Alzheimer, ce qui a été démontré par des études neuropathologiques et neurochimiques (Hynd et al., 2004). Presque tous les neurones du SNC possèdent le récepteur NMDA, un sous type de récepteur ionotropique du glutamate, modulant l'influx calcique postsynaptique. L'excitotoxicité issue d'une sur-activation (notamment par Aβ) de ce récepteur peut augmenter la vulnérabilité locale des neurones d'une manière concomitante avec le développement de la pathologie (Hynd et al., 2004)(Talantova et al., 2013). Des études récentes suggèrent en fait que l'activation des récepteurs NMDA extrasynaptiques (R-NMDAe) inhibe les voies de neuroprotection et promeut les dégâts médiés sur les neurones. Inversement, l'activation des récepteurs synaptiques NMDA (R-NMDAs) stimule la transcription neuroprotectrice et les voies antioxydantes (Hardingham and Bading, 2010).

De ce fait, le désamorçage de la capture astrocytaire du glucose, retrouvé dans la MA, serait un important mécanisme d'excitotoxicité. Le glutamate est en effet recapturé de la synapse via un mécanisme de pompage astrocytaire glycolyse-dépendant. Le désamorçage de ce mécanisme laisserait-il le glutamate diffuser vers les récepteurs NMDA extrasynaptiques ?

Cet exposé de quelques uns des mécanismes possiblement en cause dans la maladie d'Alzheimer nous prouve que la multitude de systèmes impliqués rend le décryptage de la chose d'une complexité hors norme. Cependant, même s'il nous est difficile, voire impossible, de distinguer quel(s) est/sont le(s) facteur(s) initiateur(s) de la pathologie, cela ne nous empêche pas de nous intéresser aux effets que pourrait avoir la cétose sur ce délicat équilibre neuronal.

3.1.7. La cétose au service de la lutte contre la maladie d'Alzheimer ?

Nous traiterons ici la réponse que pourrait apporter la cétose à la forme sporadique de la maladie, et nous limiterons à minima l'inclusion des facteurs de risque génétiques (principalement l'allèle ε4 de l'APOE). Les variants pathologiques des gènes APP et des Présénilines 1 et 2 représentant les facteurs de risque familiaux de la maladie ne seront donc pas traités.

3.1.7.1. Pallier le déficit de capture du glucose

Comme nous l'avons vu, l'hypométabolisme glucidique touchant le cerveau s'expliquerait par une diminution des systèmes de capture du glucose, par une insulino/IGFs-résistance, ainsi que par une faiblesse des systèmes enzymatiques énergétiques. La cétose pourrait alors être un moyen physiologique de pallier le déficit énergétique qui touche les cellules nerveuses vieillissantes. Pour cela, deux hypothèses d'action peuvent être imaginées. L'une préventive et l'autre curative :

- ✓ Hypothèse 1 : La cétose préventive.
  Pallier de façon suffisamment précoce l'insulino-résistance s'installant dans des cerveaux vieillissants via une alimentation pauvre en sucres et riche en ω3.
- ✓ Hypothèse 2 : La cétose curative.
  Dépasser la détérioration du métabolisme glucidique installée dans des cerveaux senescents en fournissant aux neurones des vecteurs énergétiques de qualité, les corps cétoniques.

Concernant la première hypothèse, il est bien établi que des régimes alimentaires pauvres en sucres et riches en acides gras ω-3, tels que le régime méditerranéen (Me-Di), sont connus pour prévenir, ralentir l'apparition de l'insulino-résistance et des maladies cardiovasculaires(Filippatos et al., 2016). Les adultes présentant une forte adhésion au régime méditerranéen ont une atrophie cérébrale et notamment corticale moindre (Gu et al., 2015), ainsi qu'une amélioration de leur fonction cognitive (Valls-Pedret et al., 2015). L'effet protecteur d'une forte adhérsion au Me-Di est, dans une étude, relationnellement inverse à celui de 5 ans de vieillissement (Gu et al., 2015). Une complémentation orale menée sur 6 mois avec des acides gras ω3 induit des changements de contenu du liquide céphalo-rachidien en ω-3. L'augmentation du taux de DHA est alors inversement corrélée avec la diminution des taux de P-Tau et même de Tau-total (Freund Levi et al., 2014). Une forte adhésion au Me-Di sur 3 années consécutives entraine une augmentation des taux de BDNF (Sánchez-Villegas et al., 2011). A contrario, on n'observe pas d'augmentation des niveaux de BDNF lors d'une simple restriction calorique sur une période de 3mois (Witte et al., 2009). Dans cette dernière étude, les sujets sous restriction calorique présentaient cependant une augmentation significative du score de mémoire verbale, qui était associée à une diminution des niveaux plasmatiques à jeun d'insuline (Witte et al., 2009). Enfin, l'exercice physique aérobie prolongé et répété sensibilise les tissus à l'action de l'insuline, induit la synthèse du BDNF, promeut la neurogenèse hippocampique adulte et améliore la fonction hippocampique (Griffin et al., 2011).

Comme nous l'avons vu auparavant, l'augmentation de la cétonémie est un point commun à la restriction calorique, à l'exercice physique et aux régimes cétogènes. L'augmentation des apports nutritionnels en ω-3 est une composante du régime méditerranéen à laquelle nous pouvons fort heureusement adapter les régimes cétogènes. Ces éléments nous éclairent sur les possibles capacités préventives que développerait l'état métabolique de cétose quant aux maladies neurodégénératives. De plus, il apparaît que nous pouvons facilement associer : alimentation cétogène, situations cétogènes et mode de vie sain.

Les personnes âgées en bonne santé montrent une capacité similaire à produire des cétones et à oxyder le ^{13}C-β-hydroxybutyrate, en comparaison des personnes d'âge moyen ou aux jeunes adultes (Freemantle et al., 2009). La capacité de l'organisme à générer une réponse cétogène lors de l'administration d'un repas riche en gras et pauvre en sucre, est, après une nuit de jeûne, similaire aux différents âges de la vie. (NB : une nuit de sommeil mène communément notre organisme vers un état métabolique de pré-cétose). La réponse cétogène semble similaire, du moins tant que la tolérance glucidique de l'organisme est proche de la normale. En effet, un état diabétique ou pré-diabétique chez le rat âgé, modèle de la maladie d'Alzheimer, ne permet pas la mise en place des effets bénéfiques d'une restriction calorique, à savoir la diminution de la glycémie, de l'insulinémie et l'élévation conséquente de la cétonémie (Roy et al., 2014). L'absence d'effets bénéfiques s'explique par le fait que l'insuline bloque la cétogenèse et donc l'élévation des niveaux de βHB. La diète utilisée dans cette expérimentation animale est certes hypocalorique, mais riche en saccharose et pauvre en AGPI ω3, ce qui n'est pas sans rappeler notre diète occidentale.

Il apparaît donc, et c'est important, que la restriction calorique combinée à un modèle alimentaire de type méditerranéen ne pourrait être bénéfique que si elle est mise en place de façon précoce dans la prévention de la maladie d'Alzheimer et ce, chez des personnes ne présentant pas d'insulino-résistance. En conséquence, notre mode de vie hyper sédentaire et nos excès d'apports en sucres simples nous mèneraient communément vers une hyperinsulinémie chronique, compromettant non seulement le métabolisme glucidique de nos tissus, mais aussi la cétogenèse et le catabolisme des corps cétoniques. Le tout étant intimement relié, l'hyperinsulinémie entraînant l'insulino-résistance condamnerait notre cerveau à la double peine. Fort heureusement, les régimes cétogènes semblent permettre l'élévation des niveaux de cétones chez les personnes présentant des troubles cognitifs légers ou un état pré-diabétique (Craft et al., 2016).

Concernant la deuxième hypothèse, l'étude de la capture cérébrale des corps cétoniques dans le cerveau de personnes aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer ou dans un état pré-diabétique, montre que les régimes cétogènes induisent une augmentation de la capture cérébrale de ^{11}C-Acétoacétate sans induire de diminution de la capture du ^{18}F-FDG (Craft et al., 2016). Le niveau de capture des cétones semble suffisant pour compenser, sur le plan énergétique au moins, une partie de l'hypométabolisme glucidique. L'analyse de la constante de capture (Ka) et du niveau métabolique cérébral (CMRa) du ^{11}C-acétoacétate, dans les régions d'intérêt connues pour prédire une vulnérabilité quant à la maladie d'Alzheimer, ne diffère pas entre les groupes de personnes âgées saines et celles atteintes de la MA (Castellano et al., 2015). La diminution de capture du glucose ne tient pas du fait que les cellules neurales soient mortes, celles-ci se réclament seulement d'une autre source d'énergie pour fonctionner pleinement. Les corps cétoniques pourraient donc pallier en partie le déficit énergétique neuronal.

3.1.7.2. Les essais cliniques menés chez l'homme

En France, d'ici 2050, le nombre de personnes touchées par une démence devrait atteindre plus de 1 800 000 cas, représentant 9,6% des plus de 65 ans et 6,2% de la population active. Malheureusement, la recherche pharmaceutique peine aujourd'hui à ralentir le développement de la MA. Proposer la cétose comme outil de lutte contre la maladie, à la fois de façon préventive mais aussi adjuvante, ne semble pas, dans l'état actuel de nos connaissances, irrationnel.

Comme nous l'avons vu dans la première partie, il y a plusieurs stratégies nutritionnelles qui permettent de mener à un état de cétose, dont :

- Le régime enrichi en triglycérides à chaînes moyennes ; (TCM)
- Le régime à faible indice glycémique, enrichi en gras (FIG-KD).

Ces régimes sont reconnus comme cétogènes et utilisés dans la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes.

De plus, l'administration de produits cétogènes (esters de cétones, etc.) permet communément de mener le corps à l'état métabolique de cétose. Toutes ces stratégies nutritionnelles ont été testées chez les patients atteints de la MA au cours de différentes études.

L'administration orale de TCM permet d'induire une cétose chez l'homme et ce, sans contraintes nutritionnelles quant aux autres nutriments que sont les protéines et les sucres (au contraire du régime à TCL). L'évolution de la cétonémie et l'évaluation des fonctions

cognitives suite à l'administration d'une boisson contenant soit une émulsion de TCM, soit un placebo, ont été différemment testées chez 20 sujets atteints de la MA ou de troubles cognitifs légers (Reger et al., 2004). Une augmentation significative des niveaux de βHB est retrouvée 90 minutes après administration de l'émulsion de TCM, au moment où les tests cognitifs sont réalisés. L'administration des TCM améliore les performances cognitives (attestées par le score ADAS-cog*) chez les participants non porteurs de l'APOE ε4. Une plus forte cétonémie est alors associée à une meilleure réussite de certaines phases de ce test. L'augmentation des taux de βHB est retardée et plus modérée chez les porteurs de l'APOE, allèle ε4 (Reger et al., 2004).

- Alzheimer's Disease Assessment Scale (= ADAS-cog) : C'est un test d'évaluation des fonctions cognitives corticales et sous corticales. L'ADAS-cog permet d'évaluer quatre pôles cognitifs (la mémoire, l'orientation, les praxies et le langage) et est utilisée comme critère principal d'efficacité dans pratiquement tous les essais cliniques concernant la maladie d'Alzheimer. Un score de 0 est attribué au patient qui ne fait aucune erreur tandis que le score maximum de 70 est attribué aux patients atteints de démence sévère.

Un composant cétogène administrable par voie orale, l'AC-1202, a été donné à des individus atteints de la MA à des stades de légers à modérés, pour évaluer si l'induction chronique d'une cétose moyenne [0.36-0.39mM] pouvait améliorer les performances intellectuelles (Henderson et al., 2009). L'AC-1202, qui est le triglycéride de l'acide caprylique (glycérol + 3xC8 :0) induit l'élévation de la cétonémie même en présence de sucres alimentaires. L'administration journalière de cette substance durant 90 jours a donc été réalisée chez 152 malades dans une étude randomisée, placebo contrôlée, en double aveugle, incluant des groupes d'études parallèles. L'analyse statistique a été réalisé en ITT, per protocole et compliance-conforme. Les participants ont poursuivi un régime alimentaire standard, complémenté en AC-1202 ou en placebo, et continé de prendre leur médication relative à la maladie d'Alzheimer. Les changements cognitifs opérés tout du long de l'étude ont été mesurés par une série de test ADAS-cog.

L'AC-1202 augmentait significativement la cétonémie en comparaison du groupe placebo chez les sujets APOEε4(-). Les patients traités par AC-1202 présentaient une amélioration significative des scores ADAS-cog à J45 et J90, à condition de ne pas présenter le génotype APOEε4 (Henderson et al., 2009). Les résultats, replacés dans le tableau suivant, sont en effet négativement impactés par ce statut génétique :

- L'analyse ITT (= intention de traiter) : C'est une analyse basée sur le groupe auquel les patients ont été initialement affectés et non sur le traitement qu'ils ont finalement reçu.
- L'analyse per protocole : elle porte uniquement sur les données des participants qui ont achevé la totalité du plan de traitement et qui ont parfaitement respecté les instructions du protocole d'essai.
- Le groupe compliant (compliance-conforme) regroupe les patients qui ont déclaré consommer une dose totale cumulée d'au moins 80% de la dose totale prévue.

	Différence entre les variations du score ADAS-cog des groupes traités par AC-1202 et le groupe placebo	
Groupe	Différence intergroupe à J45	Différence intergroupe à J90
ITT	d = 4.77 (p = 0.0005)	d = 3.36 (p= 0.0148)
Per protocole	d = 5.73 (p = 0.0027)	d = 4.39 (p = 0.0143)
Compliant	d = 6.26 (p = 0.0011)	d = 5.33 (p= 0.0063)

Tableau 6 : différences entre les scores ADAS-cog de différents groupes de sujets non porteurs du gène APOE ε4, complémentés par AC-1202 durant 90 jours, en comparaison du groupe placebo

d = Δscore ADAS-cog groupe placebo - Δscore ADAS-cog groupe respectif AC-1202

Δ = score ADAS-cog à Jn – score ADAS-cog à J0

Données issues de (Henderson et al., 2009) et relatives à l'essai clinique de l'AC-1202

Dans une autre étude, l'impact cognitif d'une cétose induite par un régime cétogène type FIG-KD a été évalué (Krikorian et al., 2012). Vingt trois adultes souffrants de troubles cognitifs légers ont été randomisés pour suivre sur une période de 6 semaines, soit un régime très pauvre en sucres (le sucre représente alors 5 à 10% des calories journalières), soit un régime riche en sucres. Cette étude a révélé une amélioration des capacités cognitives des patients sous régime cétogène. La cétonémie était très fortement corrélée avec les performances mémorielles. La faiblesse de cette étude reste la taille de l'essai clinique.

Les TCM administrés par voie orale ont amélioré les capacités cognitives des sujets durant une hypoglycémie expérimentale générée par une infusion d'insuline (Page et al., 2009). L'expérience montre que la réponse adrénergique n'est pas affectée, de même qu'il n'y a pas d'hyperglycémie délétère en réponse à l'administration de TCM. Ce sont deux points très importants car c'est là une piste quant à la faisabilité d'une association des traitements du diabète (et du risque d'hypoglycémie auquel ils exposent), avec de possibles futurs traitements nutritionnels de la pathologie d'Alzheimer ! A ce jour, un produit du nom d'Axona® a été commercialisé sur le marché américain après autorisation de la *Food and Drug Administration.* Axona® est un aliment médical de prescription destiné à la gestion diététique des processus métaboliques associés à la maladie d'Alzheimer légère et modérée (Axona®: Fuel the Brain, n.d.).

Axona® est en réalité la formulation commerciale de l'AC-1202 présenté auparavant (Henderson et al., 2006). Pour rappel, ce composant est un triglycéride d'acide caprylique (ou acide octanoïque). Retenons tout de même que la prudence reste de rigueur quant aux possibles effets néfastes et bénéfiques à long terme de ces produits, mais aussi que le génotypage systématique (soumis à l'accord éclairé du patient) de l'allèle ε4 se doit dans ce cas d'être réalisé pour préserver les patients d'échecs dûs au génotype (Sharma et al., 2014). La prévalence de l'allèle ε4 représente 30 à 60 % des patients atteints de la maladie, contre 11 à 16 % des sujets sains d'âge équivalent(Leuba et al., 2013). La prévalence du génotype ε4 / ε4 chez les patients atteints de la MA, représente en Europe du Nord environ 14,2% des patients (Ward et al., 2012). Ces données épidémiologiques restreignent alors énormément le champ d'application des régimes cétogènes.

3.1.7.3. Hypothèses mécanistiques

Les hypothèses mécanistiques proposées ci-dessous sont issues de réflexions propres à ce travail et leur démonstration n'est pas établie.

Les effets neurométaboliques :

L'addition de 4mM de βHB protège les neurones hippocampiques en culture des effets toxiques de $A\beta_{1-42}$ (Kashiwaya et al., 2000). Les Aβ42 activent la GSK-3β qui inhibe le Complexe Pyruvate Déshydrogénase (PDC). L'entrée du pyruvate issu de la glycolyse dans le cycle de Krebs est alors bloquée. Les cétones n'étant pas métabolisé par le PDC, peuvent donc outrepasser la toxicité des peptides $A\beta_{1-42}$ en by passant la glycolyse et en fournissant de grandes quantités de NADH. (Voir **Figure 25** ***: La levée du déficit énergétique par les cétones lors de l'inhibition du complexe pyruvate déshydrogénase par la GSK-3β***) Les cétones seraient de ce fait un moyen physiologique de surmonter l'inhibition du complexe PDH résultant non pas de l'action des Aβ42, mais d'un manque de stimulation de l'insuline.

Les souris 3xTgAD (Alzheimer triple-transgénique) alimentées pendant 8 mois avec un régime supplémenté en esters de cétones, présentent dans leur hippocampe des concentrations plus élevées de métabolites de la glycolyse, du cycle de Krebs et de NAA (Pawlosky et al., 2017).

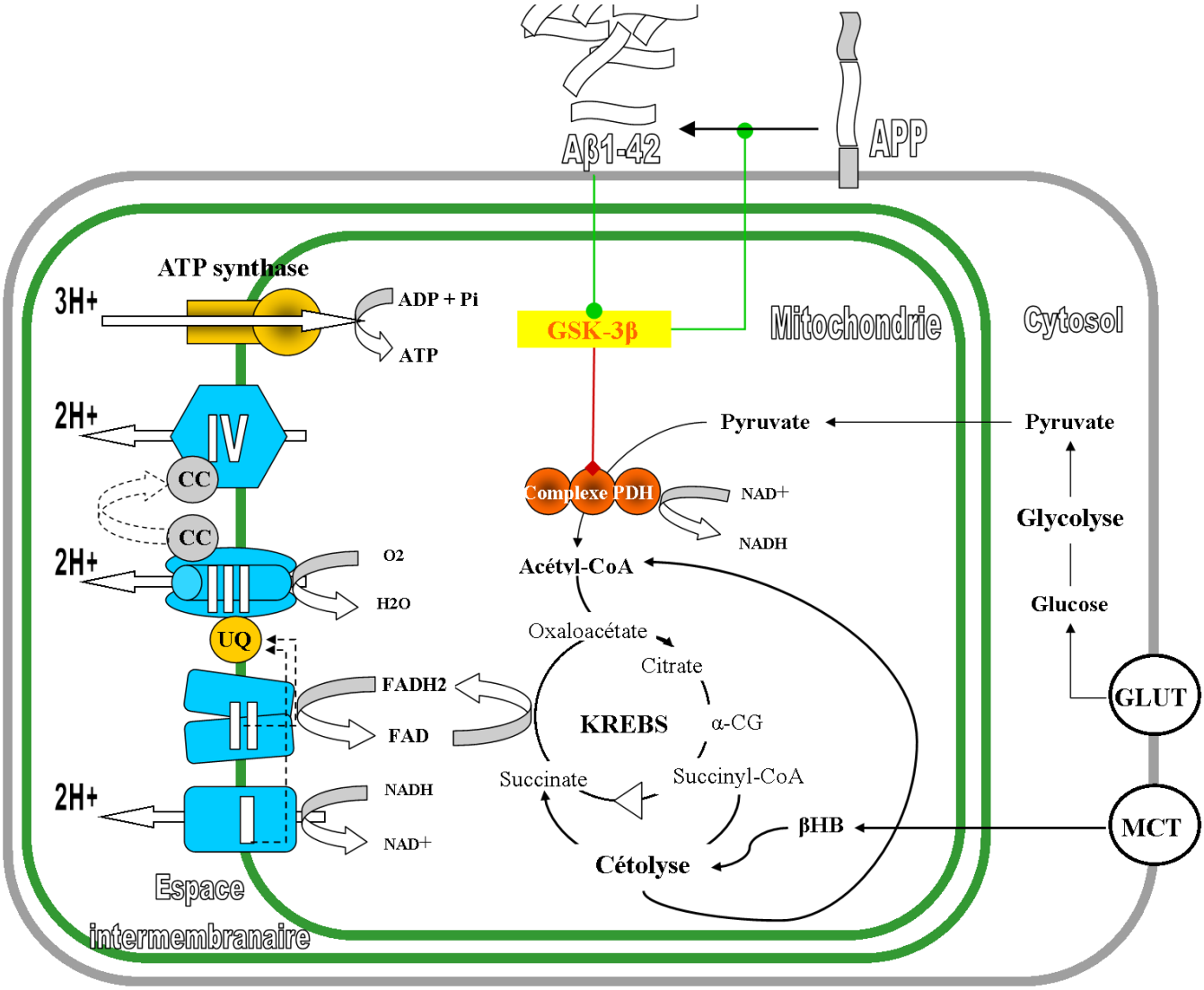


Figure 25 : La levée du déficit énergétique par les cétones lors de l'inhibition du complexe pyruvate déshydrogénase par la GSK-3β

Nous pourrions alors formuler l'hypothèse suivante : Les cétones, en fournissant de grandes quantités d'acétyl CoA, permettraient :

- (1) de réorienter indirectement le glucose vers la voie de l'hexosamine,
- (2) de favoriser la synthèse de l'UDP-GlcNAc et ainsi de favoriser la O-GlcNAc de la protéine Tau, ce qui permettrait
- (3) de limiter l'hyper phosphorylation de Tau et ainsi de favoriser la déplétion des filaments hélicoïdaux intracellulaires.

Le cumul de ces mécanismes permettrait de renforcer la formation des microtubules à partir des tubulines stabilisées entre autre par Tau. Il est intéressant de noter que la synthèse de l'UDP-glucose se réclame de Glutamine et d'Acétyl-CoA, les taux de ces deux intermédiaires étant augmentés par une cétose(Bough et al., 2006). Les effets possibles des corps cétoniques sur

cette mécanistique sont reportés sur la **Figure 26** ***: Liens hypothétiques directs entre les corps cétoniques et la physiopathologie de la MA***.

Chez les malades d'Alzheimer, comparativement à des sujets du même âge cognitivement normaux, il existe des différences de concentrations de trois marqueurs biologiques dans le liquide céréphalo-rachidien (LCR). Il y a une diminution des concentrations de Aβ42 et une augmentation des concentrations de Tau-total et P-Tau. L'obtention d'une cétose chez l'homme augmente les concentrations de Tau-total et $A\beta_{1-42}$ dans le LCR (Craft et al., 2016). Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour savoir si cela correspond à la libération de ces marqueurs à partir des tissus cérébraux vers le LCR.

En prenant tous ces éléments en considération, il semble évident que la plasticité métabolique dont l'organisme sain sait faire preuve lui permette de s'adapter en fonction du substrat disponible et ce, à tout âge de la vie.

Les effets neuroprotecteurs :

Nous l'avons vu dans la partie 2, les régimes cétogènes et la cétose, de par une multitude de mécanismes neurométaboliques, sont capables de neuroprotection. Rien ne nous empêche d'extrapoler que ces effets neuroprotecteurs puissent être d'actualité dans la lutte contre le développement de la maladie d'Alzheimer. L'induction de la biogenèse mitochondriale par les régimes cétogènes (via les voies de signalisation cellulaires des PPAR, du PGC-1α et du BDNF), permettrait de rétablir une bioénergétique fonctionnelle dans des neurones où la dégénérescence mitochondriale est un phénomène précédant l'apparition des premiers signes de la maladie.

Via la biogenèse mitochondriale, les mitochondries, en plus grand nombre et épaulées dans leur lutte contre la production des espèces réactives de l'oxygène par des systèmes « disjoncteurs internes » (les UCP) et des systèmes de détoxification (Glutathion, Mn-SOD, catalase) plus nombreux, deviendraient plus à même :

- (1) de lutter contre l'apoptose induite par les radicaux libres, par l'excitotoxicité calcique ou même une combinaison de ces phénomènes.
    - Le régime cétogène augmente sur le modèle murin les taux de *Bcl-2*, facteur anti-apoptotique (Puchowicz et al., 2008).
    - Chez les souris 3xTgAD alimentées pendant 8 mois avec un régime supplémenté en esters de cétones, le potentiel redox mitochondrial est dans un état plus réduit, ce qui se traduit par une plus faible teneur en lipides et protéines à l'état oxydé (Pawlosky et al., 2017).

- (2) d'assurer leur fonction de production énergétique freinée par des protéines devenues néfastes, à savoir Tau, Aβ et la GSK-3β.

Les effets électrophysiologiques :

In vitro, l'application aiguë d'Aβ42 sur des coupes d'hippocampe de souris sauvages induit une activité aberrante des réseaux neuronaux, se traduisant par une moindre polarisation résiduelle membranaire (potentiel de repos) et par une moindre hyperpolarisation (PPSI) induite par l'activité GABAergique. Cependant, lorsque des substrats énergétiques oxydables comme le βHB et le pyruvate sont ajoutés au glucose, aucune des ces anormalités n'est retrouvée (Zilberter et al., 2013). Ces anomalies de genèse de potentiel sont pareillement retrouvées ex-vivo chez les souris transgéniques APP/PSE1 et l'introduction d'un régime alimentaire complémenté en pyruvate et en βHB suffit alors à renverser l'hyperexcitabilité neuronale dont souffrent les réseaux neuronaux (Zilberter et al., 2013).

Les effets sur la Glie :

Les cellules gliales, « dopées » par la double disponibilité en substrat (glucose et cétones), seraient alors plus à même d'assurer leur fonction de soutien du tissu neuronal. Les astrocytes, dans lesquels le taux d'acétyl-CoA est augmenté par une cétose, semblent approvisionner de façon plus généreuse les oligodendrocytes en NAA (N-acétyl-Aspartate) dont la fonction est d'assurer la synthèse de la gaine de myéline (voir (Klepper et al., 2007)).

Les effets sur l'excitotoxicité du glutamate :

Dans l'hypothèse de la navette neurone-astrocyte du lactate, les capacités astrocytaires de recapture du glutamate semblent renforcées par une cétose (Clanton et al., 2016). Ce mécanisme permettrait-il de limiter l'excès de glutamate, ce qui limiterait en conséquence les effets néfastes médiés par les R-extrasynaptiques NMDA ? L'activation de ces récepteurs inhibe les voies de neuroprotection et promeut les dégâts médiés sur les neurones

Aussi, une cétose est délétère à l'accroissement de synthèse neuronale du glutamate (Hertz et al., 2015), mais renforce la neurotransmission inhibitrice GABAergique.

De plus, la biogenèse mitochondriale, en augmentant la capacité tampon qu'offrent les mitochondries comme mécanisme de résistance aux influx calciques neurotoxiques, permettrait au glutamate d'activer les R-NMDAs, nécessaires à la synaptogenèse, sans pour autant exercer d'effets délétères calci-toxiques (Kwon and Sabatini, 2011). Enfin, les régimes cétogènes augmentent les taux d'agmatine (Calderón et al., 2017), un neuromodulateur de la fonction glutamatergique (Wang et al., 2006).

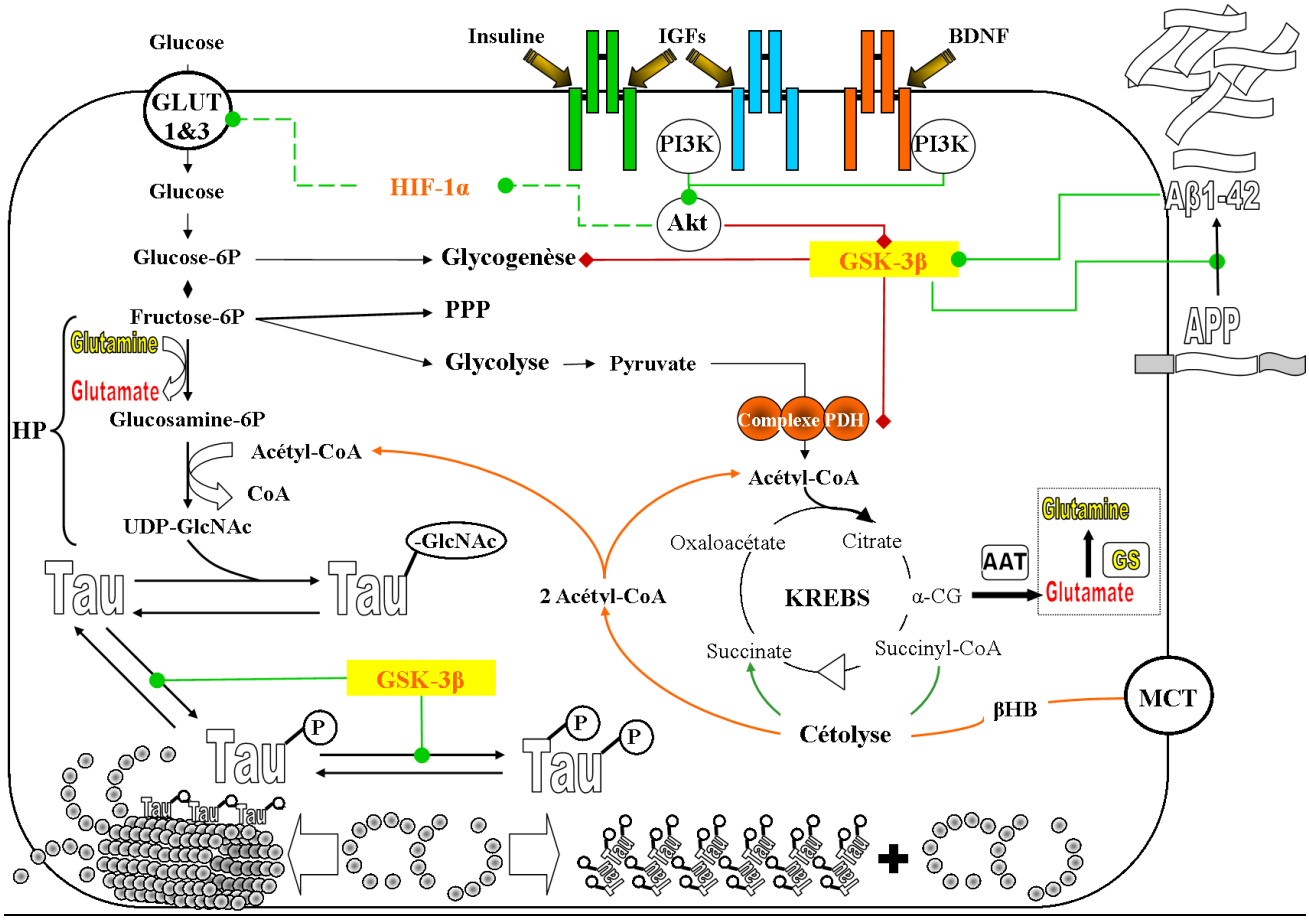
L'action sur les voies de signalisation :

Dans le cerveau des malades, l'expression de PGC-1α (le co-activateur du PPARgamma) est anormalement basse, et cela est inversement corrélé avec les taux de plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire (Qin et al., 2009). Chez la Souris, la pioglitazone et la roziglitazone, des agonistes des PPARgamma, améliorent les fonctions cérébrovasculaires, cognitives et réduisent le niveau de stress oxydant ; les résultats chez l'Homme semblent pour le moment contradictoires (Vellas and Robert, 2013).

Les régimes cétogènes, de même que les situations menant à un état métabolique de cétose, induisent la synthèse du BDNF (Vizuete et al., 2013 ; Marosi et al., 2016 ; Marosi and Mattson, 2014) dont un déficit est, comme nous l'avons vu, une composante de la MA (Tejeda and Díaz-Guerra, 2017).

Aussi, les taux d'HIF-1α sont augmentés de trois fois chez le Rat sous régime cétogène (Puchowicz et al., 2008). Cette augmentation des taux d'HIF-1α permettrait-elle de contrebalancer la possible perte des effets médiés par l'insuline et les IGFs dans l'induction du facteur HIF-1α en situation de normoxie (Stiehl et al., 2002 ; Zelzer et al., 1998) ? L'HIF-1α étant un inducteur de transcription des récepteurs GLUT-1&3 (Ren et al., 2008).

Le schéma suivant établit une synthèse des hypothèses concernant des liens possibles entre les différents acteurs de l'homéostasie cellulaire dérégulée dans la maladie d'Alzheimer et replace les possibles effets que nous venons de décrire. Ce schéma complète la description des effets neurométaboliques et pharmacologiques des régimes cétogènes et de la cétose décrits dans la partie 2.



Taux-monoP stabilise les microtubules ⟵ Tubuline ⟶ Tau-hyper-P forme des filaments hélicoïdaux.

Figure 26 : Liens hypothétiques directs entre les corps cétoniques et la physiopathologie de la MA

Les cétones permettent de dépasser le bloc du complexe PDH induit par une augmentation de l'activité de la GSK-3β pouvant résulter de l'action de Aβ1-42 ou d'une perte d'effets des voies de signalisation de l'insuline et des IGFs médiés par les voies PI3K/Akt. Il résulterait de la perte de ces voies de signalisation une diminution de l'induction d'HIF-1α ayant pour conséquence une moindre transcription des gènes des GLUT-1&3. Le BDNF cible les mêmes voies de signalisation cellulaires et son taux est diminué dans le cerveau des patients Alzheimer. Inversement, l'augmentation du BDNF est reliée à l'activité physique prolongée aérobie, à la restriction calorique et aux régimes cétogènes et Me-Di.

Les corps cétoniques permettraient par leur action de relais énergétique de réorienter le glucose vers la voie des pentoses-phosphates et de l'hexosamine ; favorisant ainsi la O-GlcNAc-ation des protéines et notamment de Tau, limitant sa phosphorylation par GSK-3β et aboutissant à la dégénérescence neurofibrillaire. Enfin, il apparait, et c'est important, que la préservation des voies de signalisation de l'insuline, des IGFs et du BDNF permette de préserver une signalétique indispensable à l'homéostasie cellulaire.

GSK-3β = Glycogène synthase kinase 3β ; HP = voie de l'hexosamine ; AAT = aspartate amino-transférase ; APP = protéine précurseur de l'amyloïde ; BDNF = facteur neurotrophique dérivé du cerveau

« Nous devons cesser de considérer la maladie d'Alzheimer comme une maladie (génétique) naturelle ou une conséquence du vieillissement et commencer à accepter que la MA est causée par des facteurs environnementaux et des déficiences comportementales (c'est-à-dire les facteurs de risque bien connus). En conséquence, la maladie d'Alzheimer devrait être évitable et, dès les premiers stades de la maladie, elle pourrait même guérir, à condition que nous (ré) adoptions un mode de vie qui satisfasse toutes les exigences essentielles de notre cerveau » Michael Nehls.(Nehls, (2016))

3.1.7.4. Place de la cétose dans la lutte contre la MA ?

La place de la cétose au rang de thérapeutique nutritionnelle dépend dans un futur proche de son acceptation scientifique, médicale et sociétale. La cétose se doit, pour être acceptée et reconnue, d'être compatible avec les mesures qui permettent de lutter contre les facteurs de risque modifiables de la maladie. L'analyse simplifiée, vulgarisée de ces contraintes de compatibilité nous permettra de clore ce chapitre.

Tableau 7: Les facteurs de risque et les facteurs protecteurs quant à la maladie d'Alzheimer.

D'après Alzheimer-Articles-Epidémiologie n.d.)

LES FACTEURS DE RISQUE	LES FACTEURS PROTECTEURS
L'avancée en âge	
Les facteurs de susceptibilité génétique	**Les facteurs de susceptibilité génétique**
les antécédents familiaux	L'allèle ε2 du gène de l'APOE
l'allèle ε4 du gène de l'APOE	
23 gènes de susceptibilité confirmés	
Les facteurs vasculaires et métaboliques	
l'athérosclérose	**Les facteurs psychosociaux**
Les lésions cérébrovasculaires	Haut niveau d'éducation
Les antécédents de maladie cardiovasculaire	Haut niveau sociaux économiques
Le diabète	(augmentation de la réserve cérébrale)
L'Hypertension à l'âge moyen	Réseau social riche et dense
La surcharge pondérale à l'âge moyen	Engagement social
L'hypercholestérolémie à l'âge moyen	Activité intellectuelle stimulante
Les habitudes de vie	**Les habitudes de vie**
L'hyper sédentarité	*L'activité physique régulière*
La consommation de tabac	Faible consommation d'alcool
L'alcool	*La restriction calorique*
L'alimentation	**L'alimentation**
Les acides gras saturés	*Le régime méditerranéen*
Les acides gras ω-6 en excès	*Les acides gras polyinsaturés*
Un défaut d'acides gras ω-3	*La consommation de poisson*
	La consommation de noix
Et également	*Les vitamines B6, B12, les folates*
Les médicaments[1]	*Les oligo-éléments*
L'exposition aux métaux lourds	*Les vitamines antioxydantes*
Les pesticides	*La vitamine D*
Les traumatismes cérébraux répétés	*La thiamine (Vit. B1)*
Certains agents infectieux	
(HSV1, spirochètes, C pneumoniae)	**Les traitements médicamenteux**
	Certains antihypertenseurs
	Les –fibrates & les -glitazones

[1]L'incidence de la démence est augmentée d'un facteur 1,54 après plus de trois années-doses de traitement cumulées avec certains médicaments à effets anticholinergiques, tels que les antidépresseurs tricycliques, les antihistaminiques passant la BHE (Chlorphéniramine : Fervex Rhume™, Drill Rhume™ et Diphenhydramine : Nautamine™) et l'oxybutynine : Ditropan™) (Gray et al., 2015).

Dans le tableau précédent, concernant la colonne de gauche : les facteurs de risque écrits en italique peuvent être accentués par un régime cétogène classique. Le régime à TCL est donc difficilement compatible avec de possibles mesures préventives ou curatives contre la maladie d'Alzheimer. Cependant, un accompagnement diététique adapté rend la cétose et les régimes cétogènes (TCM, FIG, modifié d'Atkins ou enrichi en esters de cétones) compatibles avec la lutte contre les facteurs de risque modifiables.

Tous les facteurs protecteurs sont compatibles avec l'adoption de thérapies nutritionnelles cétogènes non athérogènes. Qui plus est, les facteurs protecteurs, écrits en italique, peuvent faire partie intégrante des mesures nutritionnelles ayant comme finalité l'obtention et/ou le maintien d'une cétose physiologique non pathologique pour lutter contre le développement de la MA.

Diverses situations cétogènes (la restriction calorique, l'activité physique, les thérapies nutrionnelles cétogènes) semblent être compatibles avec la lutte contre l'expansion de la maladie.

En conclusion, les mécanismes de la cétose sont inscrits dans notre patrimoine génétique, mais ils sont tus par un mode de vie incompatible avec leurs expressions. Il est donc grand temps de reconsidérer ce que doivent être nos nutriments et notre régime alimentaire préférentiels dans le but de faire taire la maladie qui profite de notre incompétence à définir ce que doit être un mode de vie sain, de même que de notre incapacité à l'assumer pour gangréner notre matière grise.

3.2. La réponse cétogène à différentes pathologies

Nous venons de le voir, la cétose est une phase de notre métabolisme qui a été successivement découverte, décriée, estimée, utilisée, sous estimée, remplacée, oubliée jusqu'à sa « redécouverte » thérapeutique dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes. Ce travail de thèse ne s'est pas donné comme mission de vanter la cétose en oubliant les effets indésirables et les controverses qui l'accompagnent. Ni même de véhiculer la pensée unique que cette phase de notre métabolisme s'inscrit dans un courant manichéen de santé. Non, comme nous l'avons écrit plus tôt, le jeûne et la cétose s'inscrivent dans une démarche holistique de santé où chaque élément se doit d'être considéré. Aussi, il apparait que l'intégration ou l'exclusion des mécanismes de la cétose dans la réponse thérapeutique ou la physiopathologie de différentes maladies nous aidera à comprendre quels sont les éléments qui font qu'un système unique dégénère.

Ainsi, si nous avons choisi de traiter dans cette thèse deux grandes maladies neurologiques parmi tant d'autres, c'est, d'une part, parce que les effets des régimes cétogènes dans la prise en charge de l'épilepsie pharmacorésistante sont aujourd'hui très documentés.

D’autre part, concernant la maladie d’Alzheimer sporadique, il nous semblait très intéressant d’éclairer la dégénérescence chronique du métabolisme glucidique par la mise en évidence d’une réponse cétogène. Mais il ne faudrait pas oublier :

- L’accident vasculaire cérébral
- Les lésions cérébrales traumatiques
- La maladie de Parkinson
- Les tumeurs cérébrales
- Etc…

Parmi ces maladies, certaines pourraient possiblement bénéficier des effets neuroénergétiques des régimes cétogènes… De plus, l’apparition de crises convulsives peut résulter du développement de certaines de ces pathologies.

3.2.1. La maladie de Parkinson et la cétose

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative qui se caractérise par la destruction des neurones à dopamine de la substance noire du cerveau. Les mécanismes précipitant cette dégénérescence sont vraisemblablement multiples. Il pourrait s’agir de l’accumulation de radicaux libres, d’un déficit énergétique ou métabolique, ou encore d’un processus inflammatoire (“Dossier Inserm : Parkinson,” n.d.). Les neurones de la substance noire sont impliqués dans le contrôle des mouvements volontaires et leur perte aboutit à l’apparition de la triade parkinsonienne : *Tremor, Rigor, Akinésie*.

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative par ordre de fréquence en France, après la démence d'Alzheimer. La disparition des cellules dopaminergiques de la substance noire s'accompagne de perturbations des réseaux de neurones qui leur sont associés, à savoir des réseaux impliquant différentes zones du cerveau comme le striatum, le thalamus et le noyau sous thalamique. Des symptômes cognitifs accompagnent ainsi les symptômes moteurs de la maladie (“Dossier Inserm : Parkinson,” n.d.). La MP constitue en conséquence une cause majeure de handicap physique et cognitif chez le sujet âgé. Comment la cétose pourrait-elle intervenir dans une thérapeutique Parkinsonienne ?

L’administration de 1-méthyl-4-phényl-pyridinium (MPP+, métabolite actif de la MPTP) produit in vitro comme *in vivo* la mort des cellules dopaminergiques de la substance noire en inhibant le complexe mitochondrial multienzymatique NADH déshydrogénase, produisant un syndrome indiscernable de la maladie de Parkinson. L’inhibition du complexe multienzymatique décroît la respiration cellulaire et augmente la production des radicaux libres, ce qui entraîne la mort des cellules dopaminergiques (Kashiwaya et al., 2000). L’addition dans un

milieu de culture de 4 mM de βHB protège les neurones mésencéphaliques à dopamine de la toxicité induite par le MPP+ (Kashiwaya et al., 2000).

Les cétones peuvent contourner le défaut d'activité du complexe I de l'OXPHOS induit par la MPTP, une neurotoxine qui provoque une neuro dégénérescence dopaminergique et un déficit mitochondrial qui rappelle la MP (Tieu et al., 2003). (La roténone, un insecticide incriminé dans la genèse de la maladie est un inhibiteur du complexe I de l'OXPHOS). Enfin, chez le rat, le régime cétogène protège les neurones de la substance noire des effets liés à l'administration de 6-hydroxydopamine (6-OHDA), une neurotoxine dopaminergique et noradrénergique (Cheng et al., 2009).

Une étude isolée, réalisée sur 5 patients volontaires en mesure de suivre un régime cétogène « maison » pendant 28 jours, montre une évaluation positive des symptômes, attestée par le score obtenu via l'échelle d'évaluation de la maladie de Parkinson (Vanitallie et al., 2005). L'effet placebo, compte tenu de la faiblesse scientifique de l'essai n'est pas à exclure. A l'avenir, il pourrait être intéressant de réaliser des essais cliniques en double aveugle afin de déterminer l'efficacité d'une substance cétogène comme Axona® sur l'évolution de la maladie de Parkinson.

La résistance insulinique périphérique et l'apparition d'un diabète de type 2 à un âge avancé de la vie peuvent augmenter le risque de développer la maladie de Parkinson (Mattson, 2014). Fort heureusement, des changements de mode de vie et d'alimentation, voire certaines thérapies permettent d'augmenter la sensibilité à l'insuline, d'induire la biogenèse mitochondriale, de réduire les dommages oxydatifs et l'inflammation, de favoriser la synthèse de neurotrophines et la neurogenèse. La somme de ces effets pourrait contrer le processus neurodégénératif et améliorer la vie des patients (voir la revue de Mattson, 2014).

3.2.2. Prévention des lésions cérébrales ischémiques / traumatiques par les cétones

3.2.2.1. Les corps cétoniques et les AVC.

On distingue deux types d'accidents vasculaires cérébraux : les infarctus cérébraux et les hémorragies cérébrales ou méningées. Les infarctus cérébraux (80 à 85 % des AVC) sont principalement la conséquence de l'occlusion d'une artère cérébrale par un thrombus (caillot sanguin). Les hémorragies cérébrales ou méningées (respectivement 15 % et 5 % des AVC) sont quant à elles liées à la rupture d'une artère cérébrale ("Dossier Inserm : AVC," n.d.). Aujourd'hui,

aucune étude en médecine humaine n'a évaluée l'effet des corps cétoniques dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC), mais un grand nombre d'études réalisées chez l'animal mettent en avant les effets neuroprotecteurs des corps cétoniques, de la cétose, des régimes cétogènes dans le dommage ischémique causé par l'AVC.

Premièrement, les propriétés de neuroprotection médiées par les corps cétoniques pourraient résulter d'une action de la cétose sur les facteurs HIF-1α et *Bcl-2*. Chez le Rat, une étude montre que ces deux facteurs sont augmentés lors d'une cétose (Puchowicz et al., 2008). Nous l'avons vu auparavant, le facteur *Bcl-2* est un facteur anti apoptotique jouant un rôle précoce dans la voie de signalisation intrinsèque de la mort cellulaire (ALBERTS et al., 2011d). Le facteur HIF-1α (facteur inductible par l'hypoxie-1α) promeut quant à lui l'angiogenèse et donc la vascularisation des tissus. Dans cette étude, les effets d'une diète cétogène mise en place 3 semaines avant l'occlusion d'une artère cérébrale moyenne (OACM), de même que les effets de 4 jours d'infusion de βHB dans le ventricule latéral comme traitement pré-OACM, ont été évalués. Une réduction de 55% à 70 % de la taille de l'infarctus cérébral est retrouvée suite à une augmentation d'un facteur 3 des taux de *Bcl-2* et de HIF-1α chez les animaux–traités (Puchowicz et al., 2008). L'élévation des taux de HIF-1α résulte alors de l'inhibition de l'enzyme responsable de sa dégradation, par le succinate dont les taux sont augmentés (+55%). L'administration de βHB par voie veineuse 30 minutes avant l'induction de l'accident ischémique par occlusion bilatérale induit une protection remarquable contre les effets délétères de l'hypoxie et de l'anoxie (Suzuki et al., 2001).

Pour être cliniquement utilisable en traitement d'urgence des AVC, l'effet protecteur des corps cétoniques doit être démontrable après l'accident ischémique, sans condition de prétraitement. Ces conditions sont respectées dans des études ou les effets bénéfiques de la cétose sont retrouvés chez le rat infusé avec des cétones après une occlusion bilatérale des artères carotides (Suzuki et al., 2001). Le βHB administré directement après l'occlusion supprime significativement l'œdème et maintient un haut niveau d'ATP intracellulaire et un faible niveau de lactate (Suzuki et al., 2001). L'infusion de βHB, immédiatement après et même une heure après la réalisation d'une occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne (avec reperfusion 2 heures après l'occlusion initiale), diminue le volume de l'infarctus, le niveau de peroxydation lipidique et le déficit neurologique chez le Rat (Suzuki et al., 2002)

Une étude épidémiologique menée sur plus de 7 500 personnes âgée d'au moins 65 ans et suivies pendant 5 ans, met en évidence qu'une grande consommation d'huile d'olive réduit de 41% le risque d'AVC chez le sujet âgé (Samieri et al., 2011). (Après ajustement complet des critères individuels, une plus forte concentration plasmatique d'acide oléique était associée à une incidence d'AVC plus faible).

3.2.2.2. Les corps cétoniques et les traumatismes crâniens.

La lésion cérébrale traumatique (LCT) se produit en deux temps. Les lésions primaires résultent des dommages structuraux, causés par des forces mécaniques ou des mouvements dynamiques anormaux de la tête. Les lésions secondaires impliquent plusieurs voies pathologiques / cascades métaboliques interdépendantes qui évoluent en quelques minutes, heures, jours après l'apparition des lésions primaires. Divers mécanismes pathologiques cellulaires et moléculaires, y compris un déséquilibre ionique, l'excitotoxicité calcique, le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial atteignent le neurométabolisme et conduisent par la force des choses à la mort cellulaire (Greco et al., 2016). Le dysfonctionnement mitochondrial est une source de production de radicaux libres, à savoir des espèces réactives de l'oxygène et / ou de l'Azote (ERO / ERN) émanant principalement d'une anomalie de fonction du complexe I de l'OXPHOS. Les anomalies mitochondriales qui résultent des LCT sont marquées par une diminution de l'activité des complexes I, II et III de l'OXPHOS et un régime cétogène améliore l'activité des complexes II et III, ce qui permet un maintien de la production énergétique et une diminution du stress oxydant (Greco et al., 2016).

Les rats âgés de 35-40 jours sous régime cétogène connaissent une réduction de la relargue du cytochrome C, une diminution de l'apoptose neurale ainsi qu'une diminution de la taille de l'œdème, 3 jours après avoir subi un traumatisme cérébral induit (Z. G. Hu et al., 2009). Les niveaux de l'ARNm et l'expression protéique de *Bax,* un facteur pro apoptotique dont l'expression est augmentée après une LCT sont, chez le Rat, réduits par un régime cétogène. Inversement, ni les niveaux d'ARNm, ni l'expression protéique de *Bcl-2* ne sont modifiés par une LCT ou un KD (Z.-G. Hu et al., 2009).

4. Conclusion

L'état métabolique de cétose connaît un regain d'intérêt scientifique et plus précisément médical depuis qu'il sert la prise en charge des épilepsies réfractaires, pharmacorésistantes. Le régime cétogène constitue alors une alternative intéressante face à des polythérapies médicamenteuses inefficaces. De plus, son champ d'application s'est élargi à de nouvelles indications telle la maladie de Vivo, ou encore la prise en charge de certaines maladies mitochondriales.

Plus récemment, de nouvelles thérapies à base de triglycérides à chaînes moyennes ou d'esters de corps cétoniques et de 1,3-butane-diol suscitent l'intérêt des chercheurs. Ces substances, capables de mener l'organisme dans un état de cétose modéré, voir avancé, représentent un espoir de prise en charge adjuvante de pathologies neurodégénératives. . Les maladies d'Alzheimer et de Parkinson sont des candidates pour l'évaluation de la cétose, car des défauts métaboliques font partie intégrante de la physiopathologie neurodégénérative et sembleraient pouvoir être, du moins en partie, corrigés par une cétose. Les preuves cliniques font toutefois défaut actuellement.

Beaucoup de questions demeurent concernant les mécanismes d'action impliqués, les modalités pratiques d'application et l'innocuité au long cours, et il est essentiel de rappeler que la seule indication validée actuellement est l'épilepsie pharmacorésistante. Le régime cétogène ne doit être appliqué que sur prescription spécialisée et suivi par une équipe multidisciplinaire compétente.

Comme dans beaucoup de domaines des « régimes avec ou sans » ceci ou cela, les effets de mode menacent des patients parfois vulnérables en face d'une maladie sévère, et prêts à tout essayer. Pharmaciens, médecins et autres professionnels de santé doivent connaître les limites de l'intérêt actuel du régime cétogène, et alerter les patients qui les questionneraient sur un rapport bénéfice/risque a priori défavorable en dehors de l'indication validée.

L'utilisation thérapeutique de la cétose offre un champ de réflexion stimulant pour l'avenir et devrait générer de nouveaux travaux expérimentaux et surtout cliniques pour cerner peut-être dans l'avenir de nouvelles indications et éclaircir les mécanismes impliqués.

.

Références Bibliographiques

AboutKidsHealth, about.kidshealth@sickkids.ca, n.d. Traitement de l'épilepsie par l'alimentation - AboutKidsHealth [WWW Document]. URL http://www.aboutkidshealth.ca/Fr/ResourceCentres/Epilepsy/TreatmentofEpilepsy/DietaryTherapies/Pages/default.aspx (accessed 3.18.17).

Alberti, K.G., Johnston, D.G., Gill, A., Barnes, A.J., Orskov, H., 1978. Hormonal regulation of ketone-body metabolism in man. Biochem. Soc. Symp. 163–182.

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2011a. Biologie moléculaire de la cellule, Brigitte Peyrot. ed, Médecine/Sciences Publication LAVOISIER. 11, rue Lavoisier 750008 Paris.

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2011b. Biologie moléculaire de la cellule. Chapitre 15 : communication cellulaire, Brigitte Peyrot. ed, Médecine/Sciences Publication LAVOISIER. 11, rue Lavoisier 750008 Paris.

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2011c. Biologie moléculaire de la cellule. Chapitre 14 : Conversion énergétique, mitochondries et chloroplastes., Brigitte PEYROT. ed, Médecine/Sciences Publication LAVOISIER. 11, rue Lavoisier 750008 Paris.

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P , 2011d. Biologie moléculaire de la cellule. Chapitre 18 : Apoptose, Brigitte PEYROT. ed, Médecine/Sciences Publication LAVOISIER. 11, rue Lavoisier 750008 Paris.

Alzheimer-Articles-Epidémiologie, n.d. . http:www.fondation-Alzheimer.org. URL http://www.fondation-alzheimer.org/0-Articles/60-Epidemiologie (accessed 3.20.17).

Amoureux, M.C., Van Gool, D., Herrero, M.T., Dom, R., Colpaert, F.C., Pauwels, P.J., 1997. Regulation of metallothionein-III (GIF) mRNA in the brain of patients with Alzheimer disease is not impaired. Mol. Chem. Neuropathol. 32, 101–121.

Aronica, E., Crino, P.B., 2011. Inflammation in epilepsy: Clinical observations. Epilepsia 52, 26–32. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03033.x

Arslan, N., Guzel, O., Kose, E., Yılmaz, U., Kuyum, P., Aksoy, B., Çalık, T., 2016. Is ketogenic diet treatment hepatotoxic for children with intractable epilepsy? Seizure 43, 32–38. doi:10.1016/j.seizure.2016.10.024

Arvanitakis, Z., Wilson, R.S., Bienias, J.L., Evans, D.A., Bennett, D.A., 2004. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer Disease and Decline in Cognitive Function. Arch. Neurol. 61, 661–666. doi:10.1001/archneur.61.5.661

Axona homepage — Axona®: Fuel the Brain [WWW Document], n.d. URL http://www.about-axona.com/ (accessed 3.13.17).

Azevedo de Lima, P., Baldini Prudêncio, M., Murakami, D.K., Pereira de Brito Sampaio, L., Figueiredo Neto, A.M., Teixeira Damasceno, N.R., 2016. Effect of classic ketogenic diet treatment on lipoprotein subfractions in children and adolescents with refractory epilepsy. Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif. doi:10.1016/j.nut.2016.06.016

Baker, L.D., Cross, D.J., Minoshima, S., Belongia, D., Watson, G.S., Craft, S., 2011. Insulin Resistance and Alzheimer-like Reductions in Regional Cerebral Glucose Metabolism for Cognitively Normal Adults With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. Arch. Neurol. 68, 51–57. doi:10.1001/archneurol.2010.225

Bélanger, M., Allaman, I., Magistretti, P.J., 2011. Brain Energy Metabolism: Focus on Astrocyte-Neuron Metabolic Cooperation. Cell Metab. 14, 724–738. doi:10.1016/j.cmet.2011.08.016

Ben Sghier, A., 2014. Les épilepsies pharmacorésistantes (à propos de 25 cas). SIDIMOHAMMEDBENABDELLAH, Fes.

Beurel, E., Jope, R.S., 2006. The Paradoxical Pro- and Anti-apoptotic Actions of GSK3 in the Intrinsic and Extrinsic Apoptosis Signaling Pathways. Prog. Neurobiol. 79, 173–189. doi:10.1016/j.pneurobio.2006.07.006

Bittar, P.G., Charnay, Y., Pellerin, L., Bouras, C., Magistretti, P.J., 1996. Selective Distribution of Lactate Dehydrogenase Isoenzymes in Neurons and Astrocytes of Human Brain. J. Cereb. Blood Flow Metab. 16, 1079–1089. doi:10.1097/00004647-199611000-00001

Bliss, T.M., Ip, M., Cheng, E., Minami, M., Pellerin, L., Magistretti, P., Sapolsky, R.M., 2004. Dual-Gene, Dual-Cell Type Therapy against an Excitotoxic Insult by Bolstering Neuroenergetics. J. Neurosci. 24, 6202–6208. doi:10.1523/JNEUROSCI.0805-04.2004

Bough, K.J., Wetherington, J., Hassel, B., Pare, J.F., Gawryluk, J.W., Greene, J.G., Shaw, R., Smith, Y., Geiger, J.D., Dingledine, R.J., 2006. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. Ann. Neurol. 60, 223–235. doi:10.1002/ana.20899

Bourre, J.M., 2004. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. J. Nutr. Health Aging 8, 163–174.
Branco, A.F., Ferreira, A., Simões, R.F., Magalhães-Novais, S., Zehowski, C., Cope, E., Silva, A.M., Pereira, D., Sardão, V.A., Cunha-Oliveira, T., 2016. Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. Eur. J. Clin. Invest. 46, 285–298. doi:10.1111/eci.12591
Bubber, P., Haroutunian, V., Fisch, G., Blass, J.P., Gibson, G.E., 2005. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: Mechanistic implications. Ann. Neurol. 57, 695–703. doi:10.1002/ana.20474
Burger, M.-C., De Saint Martin, A., Tourancheau, E., Jouault, C., Desbordes, D., Grout, B., 2008. "Protocole pour la mise en route et la poursuite du régime cétogène"; GUIDE DE POCHE; Consensus Français édition n°1.
Burkhalter, J., Fiumelli, H., Allaman, I., Chatton, J.-Y., Martin, J.-L., 2003. Brain-derived neurotrophic factor stimulates energy metabolism in developing cortical neurons. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 23, 8212–8220.
Cahill, G.F., 2006. Fuel metabolism in starvation. Annu. Rev. Nutr. 26, 1–22. doi:10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258
Calderón, N., Betancourt, L., Hernández, L., Rada, P., 2017. A ketogenic diet modifies glutamate, gamma-aminobutyric acid and agmatine levels in the hippocampus of rats: A microdialysis study. Neurosci. Lett. 642, 158–162. doi:10.1016/j.neulet.2017.02.014
Cambier, J., Masson, M., Masson, C., Dehen, H., 2012. Neurologie - 13 ème édition. Elsevier Masson.
Cangemi, A., Fanale, D., Rinaldi, G., Bazan, V., Galvano, A., Perez, A., Barraco, N., Massihnia, D., Castiglia, M., Vieni, S., Bronte, G., Mirisola, M., Russo, A., 2016. Dietary restriction: could it be considered as speed bump on tumor progression road? Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med. 37, 7109–7118. doi:10.1007/s13277-016-5044-8
Castellano, C.-A., Nugent, S., Paquet, N., Tremblay, S., Bocti, C., Lacombe, G., Imbeault, H., Turcotte, É., Fulop, T., Cunnane, S.C., 2015. Lower brain 18F-fluorodeoxyglucose uptake but normal 11C-acetoacetate metabolism in mild Alzheimer's disease dementia. J. Alzheimers Dis. JAD 43, 1343–1353. doi:10.3233/JAD-141074
Chang, P., Augustin, K., Boddum, K., Williams, S., Sun, M., Terschak, J.A., Hardege, J.D., Chen, P.E., Walker, M.C., Williams, R.S.B., 2016. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. Brain 139, 431–443. doi:10.1093/brain/awv325
Chen, Z., Zhong, C., 2013. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. Prog. Neurobiol. 108, 21–43. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.06.004
Cheng, A., Wan, R., Yang, J.-L., Kamimura, N., Son, T.G., Ouyang, X., Luo, Y., Okun, E., Mattson, M.P., 2012. Involvement of PGC-1α in the formation and maintenance of neuronal dendritic spines. Nat. Commun. 3, 1250. doi:10.1038/ncomms2238
Cheng, B., Yang, X., An, L., Gao, B., Liu, X., Liu, S., 2009. Ketogenic diet protects dopaminergic neurons against 6-OHDA neurotoxicity via up-regulating glutathione in a rat model of Parkinson's disease. Brain Res. 1286, 25–31. doi:10.1016/j.brainres.2009.06.060
Cheng, C.M., Hicks, K., Wang, J., Eagles, D.A., Bondy, C.A., 2004. Caloric restriction augments brain glutamic acid decarboxylase-65 and -67 expression. J. Neurosci. Res. 77, 270–276. doi:10.1002/jnr.20144
Clanton, R.M., Wu, G., Akabani, G., Aramayo, R., 2016. Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. Amino Acids. doi:10.1007/s00726-016-2336-7
Clarke, K., Tchabanenko, K., Pawlosky, R., Carter, E., Todd King, M., Musa-Veloso, K., Ho, M., Roberts, A., Robertson, J., VanItallie, T.B., Veech, R.L., 2012. Kinetics, safety and tolerability of (R)-3-hydroxybutyl (R)-3-hydroxybutyrate in healthy adult subjects. Regul. Toxicol. Pharmacol. 63, 401–408. doi:10.1016/j.yrtph.2012.04.008
Collège des enseignants en Neurologie - Epilepsies de l'enfant et de l'adulte [WWW Document], n.d. . Cen-Neurol. URL http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Maladies%20et%20grands%20syndromes/Epilepsie%20de%20l'enfant%20et%20de%20l'adulte/article.phtml?id=53 (accessed 12.8.16).
Colman, R.J., Anderson, R.M., Johnson, S.C., Kastman, E.K., Kosmatka, K.J., Beasley, T.M., Allison, D.B., Cruzen, C., Simmons, H.A., Kemnitz, J.W., Weindruch, R., 2009. Caloric Restriction Delays Disease Onset and Mortality in Rhesus Monkeys. Science 325, 201–204. doi:10.1126/science.1173635
Coppola, G., D'Aniello, A., Messana, T., Di Pasquale, F., della Corte, R., Pascotto, A., Verrotti, A., 2011. Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: first Italian experience. Seizure 20, 526–528. doi:10.1016/j.seizure.2011.03.008

Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Castellano, C.-A., St-Pierre, V., Hennebelle, M., Cunnane, S.C., 2016. Inverse relationship between brain glucose and ketone metabolism in adults during short-term moderate dietary ketosis: A dual tracer quantitative positron emission tomography study. J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab. doi:10.1177/0271678X16669366

Cox, P.J., Kirk, T., Ashmore, T., Willerton, K., Evans, R., Smith, A., Murray, A.J., Stubbs, B., West, J., McLure, S.W., King, M.T., Dodd, M.S., Holloway, C., Neubauer, S., Drawer, S., Veech, R.L., Griffin, J.L., Clarke, K., 2016. Nutritional Ketosis Alters Fuel Preference and Thereby Endurance Performance in Athletes. Cell Metab. 24, 256–268. doi:10.1016/j.cmet.2016.07.010

Craft, S., Neth, B.J., Mintz, A., Sai, K., Shively, N., Dahl, D., Baker, L.D., Cunnane, S., Register, T.C., Gage, H.D., 2016. Ketogenic diet effects on brain ketone metabolism and alzheimer's disease biomarkers. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. 12, P342–P343. doi:10.1016/j.jalz.2016.06.633

Cullingford, T.E., Dolphin, C.T., Sato, H., 2002. The peroxisome proliferator-activated receptor alpha-selective activator ciprofibrate upregulates expression of genes encoding fatty acid oxidation and ketogenesis enzymes in rat brain. Neuropharmacology 42, 724–730.

Cunnane, S., Nugent, S., Roy, M., Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Tremblay, S., Castellano, A., Pifferi, F., Bocti, C., Paquet, N., Begdouri, H., Bentourkia, M., Turcotte, E., Allard, M., Barberger-Gateau, P., Fulop, T., Rapoport, S., 2011. BRAIN FUEL METABOLISM, AGING AND ALZHEIMER'S DISEASE. Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif 27, 3–20. doi:10.1016/j.nut.2010.07.021

Cunnane, S.C., Courchesne-Loyer, A., St-Pierre, V., Vandenberghe, C., Pierotti, T., Fortier, M., Croteau, E., Castellano, C.-A., 2016. Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1367, 12–20. doi:10.1111/nyas.12999

Cunnane, S.C., Crawford, M.A., 2014. Energetic and nutritional constraints on infant brain development: Implications for brain expansion during human evolution. J. Hum. Evol., The Role of Freshwater and Marine Resources in the Evolution of the Human Diet, Brain and Behavior 77, 88–98. doi:10.1016/j.jhevol.2014.05.001

Dahlin, M., Elfving, A., Ungerstedt, U., Amark, P., 2005. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. Epilepsy Res. 64, 115–125. doi:10.1016/j.eplepsyres.2005.03.008

Damiano, M., 2014. Rôle de la dysfonction mitochondriale dans deux maladies neurodégénératives, la Maladie de Huntington et la Maladie de Parkinson. Pierre et Marie Curie, Paris IV.

Danial, N.N., Hartman, A.L., Stafstrom, C.E., Thio, L.L., 2013. How Does the Ketogenic Diet Work? Four Potential Mechanisms. J. Child Neurol. 28, 1027–1033. doi:10.1177/0883073813487598

Daniela, P., Orazio, S., Alessandro, P., Mariano, N.F., Leonardo, I., Pasquale Anthony, D.R., Giovanni, F., Carlo, C., 2014. A Survey of FDG- and Amyloid-PET Imaging in Dementia and GRADE Analysis. BioMed Res. Int. 2014. doi:10.1155/2014/785039

Darnis, D., 2012. Le régime cétogène, une approche diététique de l'Epilepsie. Elaboration d'un outil pour l'utilisation des médicaments aux excipients sucrés. NANTES. Faculté de Pharmacie. Thèse n°32.

De Groot, S., Vreeswijk, M.P.G., Welters, M.J.P., Gravesteijn, G., Boei, J.J.W.A., Jochems, A., Houtsma, D., Putter, H., van der Hoeven, J.J.M., Nortier, J.W.R., Pijl, H., Kroep, J.R., 2015. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. BMC Cancer 15, 652. doi:10.1186/s12885-015-1663-5

De la Monte, S.M., 2009. Insulin resistance and Alzheimer's disease. BMB Rep. 42, 475–481.

De Roos, N., Schouten, E., Katan, M., 2001. Consumption of a solid fat rich in lauric acid results in a more favorable serum lipid profile in healthy men and women than consumption of a solid fat rich in trans-fatty acids. J. Nutr. 131, 242–245.

D'Ercole, A.J., Ye, P., Calikoglu, A.S., Gutierrez-Ospina, G., 1996. The role of the insulin-like growth factors in the central nervous system. Mol. Neurobiol. 13, 227–255. doi:10.1007/BF02740625

Desbordes, D., Burger, M.-C., 2006. Le régime cétogène et son application pratique 1–5.

Devi, L., Prabhu, B.M., Galati, D.F., Avadhani, N.G., Anandatheerthavarada, H.K., 2006. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 26, 9057–9068. doi:10.1523/JNEUROSCI.1469-06.2006

DeVivo, D.C., Leckie, M.P., Agrawal, H.C., 1975. d-β-HYDROXYBUTYRATE: A MAJOR PRECURSOR OF AMINO ACIDS IN DEVELOPING RAT BRAIN. J. Neurochem. 25, 161–170. doi:10.1111/j.1471-4159.1975.tb12244.x

Dieynaba, N., 2013. Rôle des mitochondries dans la régulation des oscillations de calcium des hépatocytes : approches expérimentale et computationnelle. (Sciences agricoles). Paris Sud, Paris XI.

Dossier Inserm : Accident vasculaire cérébral. Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychatrie [WWW Document], n.d. . Inserm Inst. Natl. Santé Rech. Médicale. URL http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/avc-accident-vasculaire-cerebral (accessed 3.20.17).

Dossier Inserm : Parkinson. Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychatrie [WWW Document], n.d. . Inserm Inst. Natl. Santé Rech. Médicale. URL http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/maladie-de-parkinson (accessed 3.20.17).

Elliott, E., Atlas, R., Lange, A., Ginzburg, I., 2005. Brain-derived neurotrophic factor induces a rapid dephosphorylation of tau protein through a PI-3 Kinase signalling mechanism. Eur. J. Neurosci. 22, 1081–1089. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04290.x

Fédération française de Neurologie, Ligue Française contre l'Epilepsie, ANAES, n.d. Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Mercredi 3 et jeudi 4 mars 2004. Maison de l'Unesco – Paris.

Filippatos, T.D., Panagiotakos, D.B., Georgousopoulou, E.N., Pitaraki, E., Kouli, G.-M., Chrysohoou, C., Tousoulis, D., Stefanadis, C., Pitsavos, C., ATTICA Study Group, 2016. Mediterranean Diet and 10-year (2002-2012) Incidence of Diabetes and Cardiovascular Disease in Participants with Prediabetes: The ATTICA study. Rev. Diabet. Stud. RDS 13, 226–235. doi:10.1900/RDS.2016.13.226

Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B. i., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S., 2014. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 55, 475–482. doi:10.1111/epi.12550

Fong, W.-H., Tsai, H.-D., Chen, Y.-C., Wu, J.-S., Lin, T.-N., 2010. Anti-apoptotic Actions of PPAR-γ Against Ischemic Stroke. Mol. Neurobiol. 41, 180–186. doi:10.1007/s12035-010-8103-y

Fouque, F., Marsac, C., Benelli, C., 1998. Le complexe pyruvate déshydrogénase : de l'organisation moléculaire à la pathologie. Médecine Sci. 14, 1366–1375.

Freemantle, E., Vandal, M., Tremblay Mercier, J., Plourde, M., Poirier, J., Cunnane, S.C., 2009. Metabolic response to a ketogenic breakfast in the healthy elderly. J. Nutr. Health Aging 13, 293–298.

Freund Levi, Y., Vedin, I., Cederholm, T., Basun, H., Faxén Irving, G., Eriksdotter, M., Hjorth, E., Schultzberg, M., Vessby, B., Wahlund, L.-O., Salem, N., Palmblad, J., 2014. Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. J. Intern. Med. 275, 428–436. doi:10.1111/joim.12166

Gasior, M., Yankura, J., Hartman, A.L., French, A., Rogawski, M.A., 2010. Anticonvulsant and proconvulsant actions of 2-deoxy-D-glucose. Epilepsia 51, 1385–1394. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02593.x

Gong, C.-X., Liu, F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., 2006. Impaired brain glucose metabolism leads to Alzheimer neurofibrillary degeneration through a decrease in tau O-GlcNAcylation. J. Alzheimers Dis. JAD 9, 1–12.

Gormsen, L.C., Svart, M., Thomsen, H.H., Søndergaard, E., Vendelbo, M.H., Christensen, N., Tolbod, L.P., Harms, H.J., Nielsen, R., Wiggers, H., Jessen, N., Hansen, J., Bøtker, H.E., Møller, N., 2017. Ketone Body Infusion With 3-Hydroxybutyrate Reduces Myocardial Glucose Uptake and Increases Blood Flow in Humans: A Positron Emission Tomography Study. J. Am. Heart Assoc. 6, e005066. doi:10.1161/JAHA.116.005066

Gray, S.L., Anderson, M.L., Dublin, S., Hanlon, J.T., Hubbard, R., Walker, R., Yu, O., Crane, P.K., Larson, E.B., 2015. Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia: A Prospective Cohort Study. JAMA Intern. Med. 175, 401–407. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663

Greco, T., Glenn, T.C., Hovda, D.A., Prins, M.L., 2016. Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity. J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab. 36, 1603–1613. doi:10.1177/0271678X15610584

Griffin, É.W., Mullally, S., Foley, C., Warmington, S.A., O'Mara, S.M., Kelly, A.M., 2011. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. Physiol. Behav. 104, 934–941. doi:10.1016/j.physbeh.2011.06.005

Grillo, C.A., Piroli, G.G., Hendry, R.M., Reagan, L.P., 2009. Insulin-stimulated translocation of GLUT4 to the plasma membrane in rat hippocampus is PI3-kinase dependent. Brain Res. 1296, 35–45. doi:10.1016/j.brainres.2009.08.005

Grygiel-Górniak, B., 2014. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications - a review. Nutr. J. 13, 17. doi:10.1186/1475-2891-13-17

Gu, Y., Brickman, A.M., Stern, Y., Habeck, C.G., Razlighi, Q.R., Luchsinger, J.A., Manly, J.J., Schupf, N., Mayeux, R., Scarmeas, N., 2015. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. Neurology 85, 1744–1751. doi:10.1212/WNL.0000000000002121

Gudala, K., Bansal, D., Schifano, F., Bhansali, A., 2013. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. J. Diabetes Investig. 4, 640–650. doi:10.1111/jdi.12087

Hallan, S., Sharma, K., 2016. The Role of Mitochondria in Diabetic Kidney Disease. Curr. Diab. Rep. 16, 61. doi:10.1007/s11892-016-0748-0

Hardingham, G.E., Bading, H., 2010. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. Nat. Rev. Neurosci. 11, 682–696. doi:10.1038/nrn2911

Hartman, A.L., Lyle, M., Rogawski, M.A., Gasior, M., 2008. Efficacy of the ketogenic diet in the 6-Hz seizure test. Epilepsia 49, 334–339. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01430.x

Hauptmann, S., Scherping, I., Dröse, S., Brandt, U., Schulz, K.L., Jendrach, M., Leuner, K., Eckert, A., Müller, W.E., 2009. Mitochondrial dysfunction: An early event in Alzheimer pathology accumulates with age in AD transgenic mice. Neurobiol. Aging 30, 1574–1586. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.005

Henderson, C.B., Filloux, F.M., Alder, S.C., Lyon, J.L., Caplin, D.A., 2006. Efficacy of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: Meta-analysis. J. Child Neurol. 21, 193–198. doi:10.2310/7010.2006.00044

Henderson, S.T., Vogel, J.L., Barr, L.J., Garvin, F., Jones, J.J., Costantini, L.C., 2009. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Nutr. Metab. 6, 31. doi:10.1186/1743-7075-6-31

Hertz, L., Chen, Y., Waagepetersen, H.S., 2015. Effects of ketone bodies in Alzheimer's disease in relation to neural hypometabolism, β-amyloid toxicity, and astrocyte function. J. Neurochem. 134, 7–20. doi:10.1111/jnc.13107

Holsinger, R.M.D., Schnarr, J., Henry, P., Castelo, V.T., Fahnestock, M., 2000. Quantitation of BDNF mRNA in human parietal cortex by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: decreased levels in Alzheimer's disease. Mol. Brain Res. 76, 347–354. doi:10.1016/S0169-328X(00)00023-1

Hooper, C., Killick, R., Lovestone, S., 2008. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. J. Neurochem. 104, 1433–1439. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.05194.x

Hoshi, M., Takashima, A., Noguchi, K., Murayama, M., Sato, M., Kondo, S., Saitoh, Y., Ishiguro, K., Hoshino, T., Imahori, K., 1996. Regulation of mitochondrial pyruvate dehydrogenase activity by tau protein kinase I/glycogen synthase kinase 3beta in brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93, 2719–2723.

Hu, Z.G., Wang, H.D., Jin, W., Yin, H.X., 2009. Ketogenic Diet Reduces Cytochrome c Release and Cellular Apoptosis Following Traumatic Brain Injury in Juvenile Rats. Ann. Clin. Lab. Sci. 39, 76–83.

Hu, Z.-G., Wang, H.-D., Qiao, L., Yan, W., Tan, Q.-F., Yin, H.-X., 2009. The protective effect of the ketogenic diet on traumatic brain injury-induced cell death in juvenile rats. Brain Inj. 23, 459–465. doi:10.1080/02699050902788469

Huttenlocher, P.R., 1976. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. Pediatr. Res. 10, 536–540. doi:10.1203/00006450-197605000-00006

Hynd, M.R., Scott, H.L., Dodd, P.R., 2004. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. Neurochem. Int. 45, 583–595. doi:10.1016/j.neuint.2004.03.007

Janson, J., Laedtke, T., Parisi, J.E., O'Brien, P., Petersen, R.C., Butler, P.C., 2004. Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease. Diabetes 53, 474–481. doi:10.2337/diabetes.53.2.474

Jarrett, S.G., Milder, J.B., Liang, L.-P., Patel, M., 2008. The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels. J. Neurochem. 106, 1044–1051. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05460.x

Juge, N., Gray, J.A., Omote, H., Miyaji, T., Inoue, T., Hara, C., Uneyama, H., Edwards, R.H., Nicoll, R.A., Moriyama, Y., 2010. Metabolic Control of Vesicular Glutamate Transport and Release. Neuron 68, 99–112. doi:10.1016/j.neuron.2010.09.002

Kalyani, R.R., Varadhan, R., Weiss, C.O., Fried, L.P., Cappola, A.R., 2012. Frailty Status and Altered Glucose-Insulin Dynamics. J. Gerontol. Ser. A 67, 1300–1306. doi:10.1093/gerona/glr141

Kanamori, K., Ross, B.D., Kondrat, R.W., 1998. Rate of glutamate synthesis from leucine in rat brain measured *in vivo* by 15N NMR. J. Neurochem. 70, 1304–1315.

Kang, H.C., Chung, D.E., Kim, D.W., Kim, H.D., 2004. Early- and Late-onset Complications of the Ketogenic Diet for Intractable Epilepsy. Epilepsia 45, 1116–1123. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x

Karimzadeh, P., Sedighi, M., Beheshti, M., Azargashb, E., Ghofrani, M., Abdollahe-Gorgi, F., 2014. Low Glycemic Index Treatment in pediatric refractory epilepsy: the first Middle East report. Seizure 23, 570–572. doi:10.1016/j.seizure.2014.03.012

Kashiwaya, Y., Takeshima, T., Mori, N., Nakashima, K., Clarke, K., Veech, R.L., 2000. d-β-Hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. Proc. Natl. Acad. Sci. 97, 5440–5444. doi:10.1073/pnas.97.10.5440

Kesl, S.L., Poff, A.M., Ward, N.P., Fiorelli, T.N., Ari, C., Van Putten, A.J., Sherwood, J.W., Arnold, P., D'Agostino, D.P., 2016. Effects of exogenous ketone supplementation on blood ketone, glucose, triglyceride, and lipoprotein levels in Sprague–Dawley rats. Nutr. Metab. 13. doi:10.1186/s12986-016-0069-y

Ketocal : 4/1 poudre pour nutrition orale et entérale : désormais disponible en ville [WWW Document], n.d. . VIDAL. URL https://www.vidal.fr/actualites/18749/ketocal_4_1_poudre_pour_nutrition_orale_et_enterale_desormais_disponible_en_ville/ (accessed 5.13.17).

Kim, D.Y., Simeone, K.A., Simeone, T.A., Pandya, J.D., Wilke, J.C., Ahn, Y., Geddes, J.W., Sullivan, P.G., Rho, J.M., 2015. Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition. Ann. Neurol. 78, 77–87. doi:10.1002/ana.24424

Klepper, J., Engelbrecht, V., Scheffer, H., van der Knaap, M.S., Fiedler, A., 2007. GLUT1 Deficiency With Delayed Myelination Responding to Ketogenic Diet. Pediatr. Neurol. 37, 130–133. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.03.009

Kossoff, E.H., Zupec-Kania, B.A., Amark, P.E., Ballaban-Gil, K.R., Christina Bergqvist, A.G., Blackford, R., Buchhalter, J.R., Caraballo, R.H., Helen Cross, J., Dahlin, M.G., Donner, E.J., Klepper, J., Jehle, R.S., Kim, H.D., Christiana Liu, Y.M., Nation, J., Nordli Jr, D.R., Pfeifer, H.H., Rho, J.M., Stafstrom, C.E., Thiele, E.A., Turner, Z., Wirrell, E.C., Wheless, J.W., Veggiotti, P., Vining, E.P.G., The Charlie Foundation, and the P.C. of the C.N.S., 2009. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia 50, 304–317. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x

Krautwald, M., Münch, G., 2010. Advanced glycation end products as biomarkers and gerontotoxins – A basis to explore methylglyoxal-lowering agents for Alzheimer's disease? Exp. Gerontol., Biomarkers of Ageing: from Molecular Biology to Clinical Perspectives 45, 744–751. doi:10.1016/j.exger.2010.03.001

Krikorian, R., Shidler, M.D., Dangelo, K., Couch, S.C., Benoit, S.C., Clegg, D.J., 2012. Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. Neurobiol. Aging 33, 425.e19-27. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.006

Kukreja, L., Kujoth, G.C., Prolla, T.A., Van Leuven, F., Vassar, R., 2014. Increased mtDNA mutations with aging promotes amyloid accumulation and brain atrophy in the APP/Ld transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Mol. Neurodegener. 9, 16. doi:10.1186/1750-1326-9-16

Kwan, P., Brodie, M.J., 2000. Early Identification of Refractory Epilepsy. N. Engl. J. Med. 342, 314–319. doi:10.1056/NEJM200002033420503

Kwon, H.-B., Sabatini, B.L., 2011. Glutamate induces de novo growth of functional spines in developing cortex. Nature 474, 100–104. doi:10.1038/nature09986

Lee, C., Raffaghello, L., Brandhorst, S., Safdie, F.M., Bianchi, G., Martin-Montalvo, A., Pistoia, V., Wei, M., Hwang, S., Merlino, A., Emionite, L., de Cabo, R., Longo, V.D., 2012. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. Sci. Transl. Med. 4, 124ra27. doi:10.1126/scitranslmed.3003293

Leino, R.L., Gerhart, D.Z., Drewes, L.R., 1999. Monocarboxylate transporter (MCT1) abundance in brains of suckling and adult rats: a quantitative electron microscopic immunogold study. Dev. Brain Res. 113, 47–54. doi:10.1016/S0165-3806(98)00188-6

Leino, R.L., Gerhart, D.Z., Duelli, R., Enerson, B.E., Drewes, L.R., 2001. Diet-induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain. Neurochem. Int. 38, 519–527.

Leuba, G., Büla, C., Schenk, F., 2013. Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer. Vulnérabilité et plasticité. 2ème édition., de boeck. ed. de boeck.

Ligue Française Contre l'Epilepsie, n.d. Epilepsies Pharmacorésistantes : les options thérapeutiques non médicamenteuses [WWW Document]. Ligue Fr. Contre Epilepsie - LFCE. URL http://www.lfce.fr/Epilepsies-Pharmacoresistantes-les-options-therapeutiques-non-medicamenteuses_a447.html (accessed 3.23.17).

Lian, X.-Y., Khan, F.A., Stringer, J.L., 2007. Fructose-1,6-bisphosphate has anticonvulsant activity in models of acute seizures in adult rats. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 27, 12007–12011. doi:10.1523/JNEUROSCI.3163-07.2007

Lin, A.-L., Zhang, W., Gao, X., Watts, L., 2015. Caloric restriction increases ketone bodies metabolism and preserves blood flow in aging brain. Neurobiol. Aging 36, 2296–2303. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.012
Liu, Y., Liu, F., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., Gong, C.-X., 2008. Decreased glucose transporters correlate to abnormal hyperphosphorylation of tau in Alzheimer disease. FEBS Lett. 582, 359–364. doi:10.1016/j.febslet.2007.12.035
Llorens-Marítin, M., Jurado, J., Hernández, F., Ávila, J., 2014. GSK-3β, a pivotal kinase in Alzheimer disease. Front. Mol. Neurosci. 7. doi:10.3389/fnmol.2014.00046
Loaiza, A., Porras, O.H., Barros, L.F., 2003. Glutamate Triggers Rapid Glucose Transport Stimulation in Astrocytes as Evidenced by Real-Time Confocal Microscopy. J. Neurosci. 23, 7337–7342.
Long-term calorie restriction has minimal impact on brain metabolite and fatty acid profiles in aged rats on a Western-style diet. - PubMed - NCBI [WWW Document], n.d. URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23974047 (accessed 3.11.17).
Ma, Q., 2013. Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 53, 401–426. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320
Maalouf, M., Rho, J.M., Mattson, M.P., 2009. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. Brain Res. Rev. 59, 293–315. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.09.002
Magistretti, P., 2008. Chaire internationale. L'annuaire Collège Fr. Cours Trav. 803–819. doi:10.4000/annuaire-cdf.118
Mandel, A., Ballew, M., Pina-Garza, J.E., Stalmasek, V., Clemens, L.H., 2002. Medical costs are reduced when children with intractable epilepsy are successfully treated with the ketogenic diet. J. Am. Diet. Assoc. 102, 396–398.
Manninen, A.H., 2006. Very-low-carbohydrate diets and preservation of muscle mass. Nutr. Metab. 3, 9. doi:10.1186/1743-7075-3-9
Marosi, K., Kim, S.W., Moehl, K., Scheibye-Knudsen, M., Cheng, A., Cutler, R., Camandola, S., Mattson, M.P., 2016. 3-Hydroxybutyrate Regulates Energy Metabolism and Induces BDNF Expression in Cerebral Cortical Neurons. J. Neurochem. doi:10.1111/jnc.13868
Marosi, K., Mattson, M.P., 2014. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. Trends Endocrinol. Metab. TEM 25, 89–98. doi:10.1016/j.tem.2013.10.006
Martin, M., Rehani, K., Jope, R.S., Michalek, S.M., 2005. Toll-like receptor—mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3. Nat. Immunol. 6, 777–784. doi:10.1038/ni1221
Masino, S.A., Kawamura Jr, M., Ruskin, D.N., 2014. Adenosine Receptors in Neurology and Psychiatry ; Chapitre 11 adenosine receptors and epilepsie : curent evidence and futur potential, Academic Press. ed, Internationnal review of neurology. Akihisa Mori, New York.
Masino, S.A., Li, T., Theofilas, P., Sandau, U.S., Ruskin, D.N., Fredholm, B.B., Geiger, J.D., Aronica, E., Boison, D., 2011. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A_1 receptors. J. Clin. Invest. 121, 2679–2683. doi:10.1172/JCI57813
Mattison, J.A., Lane, M.A., Roth, G.S., Ingram, D.K., 2003. Calorie restriction in rhesus monkeys. Exp. Gerontol. 38, 35–46.
Mattson, M.P., 2014. Interventions that Improve Body and Brain Bioenergetics for Parkinson's Disease Risk Reduction and Therapy. J. Park. Dis. 4, 1–13. doi:10.3233/JPD-130335
Mattson, M.P., Wan, R., 2005. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. J. Nutr. Biochem. 16, 129–137. doi:10.1016/j.jnutbio.2004.12.007
Mazzuferi, M., Kumar, G., van Eyll, J., Danis, B., Foerch, P., Kaminski, R.M., 2013. Nrf2 defense pathway: Experimental evidence for its protective role in epilepsy. Ann. Neurol. 74, 560–568. doi:10.1002/ana.23940
McCarty, M.F., DiNicolantonio, J.J., 2016. Lauric acid-rich medium-chain triglycerides can substitute for other oils in cooking applications and may have limited pathogenicity. Open Heart 3, e000467. doi:10.1136/openhrt-2016-000467
Meckling, K.A., Gauthier, M., Grubb, R., Sanford, J., 2002. Effects of a hypocaloric, low-carbohydrate diet on weight loss, blood lipids, blood pressure, glucose tolerance, and body composition in free-living overweight women. Can. J. Physiol. Pharmacol. 80, 1095–1105.
Melø, T.M., Nehlig, A., Sonnewald, U., 2006. Neuronal-glial interactions in rats fed a ketogenic diet. Neurochem. Int. 48, 498–507. doi:10.1016/j.neuint.2005.12.037
Mensink, R.P., Zock, P.L., Kester, A.D., Katan, M.B., 2003. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 77, 1146–1155.

Michael-Titus, A.T., Priestley, J.V., 2014. Omega-3 fatty acids and traumatic neurological injury: from neuroprotection to neuroplasticity? Trends Neurosci. 37, 30–38. doi:10.1016/j.tins.2013.10.005
Milder, J.B., Liang, L.-P., Patel, M., 2010. Acute oxidative stress and systemic Nrf2 activation by the ketogenic diet. Neurobiol. Dis. 40, 238–244. doi:10.1016/j.nbd.2010.05.030
Moreno, B., Bellido, D., Sajoux, I., Goday, A., Saavedra, D., Crujeiras, A.B., Casanueva, F.F., 2014. Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity. Endocrine 47, 793–805. doi:10.1007/s12020-014-0192-3
Mudaliar, S., Alloju, S., Henry, R.R., 2016. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. Diabetes Care 39, 1115–1122. doi:10.2337/dc16-0542
Mueller, S.G., Trabesinger, A.H., Boesiger, P., Wieser, H.G., 2001. Brain glutathione levels in patients with epilepsy measured by *in vivo* 1H-MRS. Neurology 57, 1422–1427. doi:10.1212/WNL.57.8.1422
Nair, K.S., Welle, S.L., Halliday, D., Campbell, R.G., 1988. Effect of beta-hydroxybutyrate on whole-body leucine kinetics and fractional mixed skeletal muscle protein synthesis in humans. J. Clin. Invest. 82, 198–205.
Nehlig, A., 2004. Brain uptake and metabolism of ketone bodies in animal models. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 70, 265–275. doi:10.1016/j.plefa.2003.07.006
Nehlig, A., 1999. Age-dependent pathways of brain energy metabolism: the suckling rat, a natural model of the ketogenic diet. Epilepsy Res. 37, 211–221. doi:10.1016/S0920-1211(99)00073-X
Nehls, M., 2016. Unified theory of Alzheimer's disease (UTAD): implications for prevention and curative therapy. J. Mol. Psychiatry 4, 3. doi:10.1186/s40303-016-0018-8
Nei, M., Ngo, L., Sirven, J.I., Sperling, M.R., 2014. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. Seizure 23, 439–442. doi:10.1016/j.seizure.2014.02.015
Nutripro, 2017a : Aperçu sur l'Alimentation des Enfants de 3 à 12 ans | Nutripro [WWW Document], n.d. URL https://www.nutripro.nestle.fr/dossier/nutrition-moments-de-vie/enfants-de-3-12-ans/articles/un-apercu-sur-lalimentation-des-enfants-de-3-12# (accessed 1.16.17).
Nutripro, 2017b : Apports nutritionels conseillés : nourrissons et enfants en bas âge | Nutripro [WWW Document], n.d. URL https://www.nutripro.nestle.fr/dossier/nutrition-moments-de-vie/nourrissons-enfants-en-bas-age/articles/un-apercu-sur-lalimentation-des-nourrissons-et# (accessed 1.16.17).
Omodei, D., Fontana, L., 2011. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. FEBS Lett. 585, 1537–1542. doi:10.1016/j.febslet.2011.03.015
OMS | Épilepsie [WWW Document], n.d. . WHO. URL http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/fr/ (accessed 2.19.17).
OMS | La démence [WWW Document], n.d. . WHO. URL http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/ (accessed 3.14.17).
Orphanet: Encéphalopathie par déficit en GLUT1 [WWW Document], n.d. URL http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=71277 (accessed 3.3.17).
Page, K.A., Williamson, A., Yu, N., McNay, E.C., Dzuira, J., McCrimmon, R.J., Sherwin, R.S., 2009. Medium-chain fatty acids improve cognitive function in intensively treated type 1 diabetic patients and support in vitro synaptic transmission during acute hypoglycemia. Diabetes 58, 1237–1244. doi:10.2337/db08-1557
Pasca, L., Giorgis, V.D., Macasaet, J.A., Trentani, C., Tagliabue, A., Veggiotti, P., 2016. The changing face of dietary therapy for epilepsy. Eur. J. Pediatr. 175, 1267–1276. doi:10.1007/s00431-016-2765-z
Pawlosky, R.J., Kemper, M.F., Kashiwaya, Y., King, M.T., Mattson, M.P., Veech, R.L., 2017. Effects of a dietary ketone ester on hippocampal glycolytic and TCA cycle intermediates and amino acids in a 3xTgAD mouse model of Alzheimer's disease. J. Neurochem. n/a-n/a. doi:10.1111/jnc.13958
Pei, J.-J., Tanaka, T., Tung, Y.-C., Braak, E., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., 1997. Distribution, Levels, and Activity of Glycogen Synthase Kinase-3 in the Alzheimer Disease Brain. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 56, 70–78. doi:10.1097/00005072-199701000-00007
Pharmacomedicale.org, Anti-épileptiques : Les Points essentiels [WWW Document], n.d. URL http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels (accessed 2.19.17).
Phillips, H.S., Hains, J.M., Armanini, M., Laramee, G.R., Johnson, S.A., Winslow, J.W., 1991. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. Neuron 7, 695–702. doi:10.1016/0896-6273(91)90273-3
Pierre, K., Pellerin, L., 2005. Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function. J. Neurochem. 94, 1–14. doi:10.1111/j.1471-4159.2005.03168.x
Pliss, L., Jatania, U., Patel, M.S., 2016. Beneficial effect of feeding a ketogenic diet to mothers on brain development in their progeny with a murine model of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. Mol. Genet. Metab. Rep. 7, 78–86. doi:10.1016/j.ymgmr.2016.03.012

Polin, R.A., Abman, S.H., Rowitch, D., Benitz, W.E., 2016. Fetal and Neonatal Physiology. Elsevier Health Sciences.
Porta, N., Vallée, L., Lecointe, C., Bouchaert, E., Staels, B., Bordet, R., Auvin, S., 2009. Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist, exerts anticonvulsive properties. Epilepsia 50, 943–948. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01901.x
Prochiantz, A., 2014. Processus morphogénétiques. L'annuaire Collège Fr. Cours Trav. 331–353. doi:10.4000/annuaire-cdf.2432
Puchowicz, M.A., Zechel, J.L., Valerio, J., Emancipator, D.S., Xu, K., Pundik, S., LaManna, J.C., Lust, W.D., 2008. Neuroprotection in Diet-Induced Ketotic Rat Brain after Focal Ischemia. J. Cereb. Blood Flow Metab. 28, 1907–1916. doi:10.1038/jcbfm.2008.79
Qin, W., Haroutunian, V., Katsel, P., Cardozo, C.P., Ho, L., Buxbaum, J.D., Pasinetti, G.M., 2009. PGC-1α Expression Decreases in the Alzheimer Disease Brain as a Function of Dementia. Arch. Neurol. 66, 352–361. doi:10.1001/archneurol.2008.588
Qin, X.-Y., Cao, C., Cawley, N.X., Liu, T.-T., Yuan, J., Loh, Y.P., Cheng, Y., 2017. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease: a meta-analysis study (N=7277). Mol. Psychiatry 22, 312–320. doi:10.1038/mp.2016.62
Reger, M.A., Henderson, S.T., Hale, C., Cholerton, B., Baker, L.D., Watson, G.S., Hyde, K., Chapman, D., Craft, S., 2004. Effects of β-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. Neurobiol. Aging 25, 311–314. doi:10.1016/S0197-4580(03)00087-3
Ren, B.-F., Deng, L.-F., Wang, J., Zhu, Y.-P., Wei, L., Zhou, Q., 2008. Régulation par l'hypoxie des protéines de transport facilité du glucose GLUT-1 et GLUT-3 dans les chondrocytes de souris, par l'intermédiaire du HIF-1alpha. /data/revues/11698330/00750003/07011696/.
Rogawski, M.A., Löscher, W., Rho, J.M., 2016. Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 6. doi:10.1101/cshperspect.a022780
Rowley, S., Patel, M., 2013. Mitochondrial Involvement and Oxidative Stress in Temporal Lobe Epilepsy. Free Radic. Biol. Med. 62, 121–131. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.002
Roy, M., 2014. Étude du métabolisme cérébral au cours du vieillissement sain chez le rat : impact de la diète cétogène et de la restriction calorique. The study of brain metabolism during aging in rats: the effect of the ketogenic diet and calorie restriction. doi:http://savoirs.usherbrooke.ca/handle/11143/170
Roy, M.-C., **2014b**. Implication de la protéine UCP2 dans la réponse au stress. LAVAL, Canada, Québec.
Rui, L., 2014. Energy metabolism in the liver. Compr. Physiol. 4, 177–197. doi:10.1002/cphy.c130024
Samieri, C., Féart, C., Proust-Lima, C., Peuchant, E., Tzourio, C., Stapf, C., Berr, C., Barberger-Gateau, P., 2011. Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence: the Three-City Study. Neurology 77, 418–425. doi:10.1212/WNL.0b013e318220abeb
Sánchez-Villegas, A., Galbete, C., Martinez-González, M.Á., Martinez, J.A., Razquin, C., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., Buil-Cosiales, P., Martí, A., 2011. The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: The PREDIMED-NAVARRA randomized trial. Nutr. Neurosci. 14, 195–201. doi:10.1179/1476830511Y.0000000011
Seccombe, D.W., Harding, P.G., Possmayer, F., 1977. Fetal utilization of maternally derived ketone bodies for lipogenesis in the rat. Biochim. Biophys. Acta 488, 402–416.
Sena, L.A., Chandel, N.S., 2012. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. Mol. Cell 48, 158–167. doi:10.1016/j.molcel.2012.09.025
Seyfried, T.N., Flores, R.E., Poff, A.M., D'Agostino, D.P., 2014. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. Carcinogenesis 35, 515–527. doi:10.1093/carcin/bgt480
Sharma, A., Bemis, M., Desilets, A.R., 2014. Role of Medium Chain Triglycerides (Axona®) in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. Am. J. Alzheimers Dis. Dementias® 29, 409–414. doi:10.1177/1533317513518650
Shimazu, T., Hirschey, M.D., Newman, J., He, W., Shirakawa, K., Le Moan, N., Grueter, C.A., Lim, H., Saunders, L.R., Stevens, R.D., Newgard, C.B., Farese, R.V., de Cabo, R., Ulrich, S., Akassoglou, K., Verdin, E., 2013. Suppression of Oxidative Stress by β-Hydroxybutyrate, an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor. Science 339, 211–214. doi:10.1126/science.1227166
Simeone, T.A., Matthews, S.A., Samson, K.K., Simeone, K.A., 2016. Regulation of brain PPARgamma2 contributes to ketogenic diet anti-seizure efficacy. Exp. Neurol. doi:10.1016/j.expneurol.2016.08.006
Simpson, I.A., Carruthers, A., Vannucci, S.J., 2007. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab. 27, 1766–1791. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600521
Simpson, I.A., Chundu, K.R., Davies-Hill, T., Honer, W.G., Davies, P., 1994. Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease. Ann. Neurol. 35, 546–551. doi:10.1002/ana.410350507

Sirerol-Piquer, M., Gomez-Ramos, P., Hernández, F., Perez, M., Morán, M.A., Fuster-Matanzo, A., Lucas, J.J., Avila, J., García-Verdugo, J.M., 2011. GSK3β overexpression induces neuronal death and a depletion of the neurogenic niches in the dentate gyrus. Hippocampus 21, 910–922. doi:10.1002/hipo.20805

Sleiman, S.F., Henry, J., Al-Haddad, R., Hayek, L.E., Haidar, E.A., Stringer, T., Ulja, D., Karuppagounder, S.S., Holson, E.B., Ratan, R.R., Ninan, I., Chao, M.V., 2016. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β-hydroxybutyrate. eLife 5, e15092. doi:10.7554/eLife.15092

Stafstrom, C.E., Ockuly, J.C., Murphree, L., Valley, M.T., Roopra, A., Sutula, T.P., 2009. Anticonvulsant and antiepileptic actions of 2-deoxy-D-glucose in epilepsy models. Ann. Neurol. 65, 435–447. doi:10.1002/ana.21603

Steen, E., Terry, B.M., Rivera, E.J., Cannon, J.L., Neely, T.R., Tavares, R., Xu, X.J., Wands, J.R., de la Monte, S.M., 2005. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? J. Alzheimers Dis. JAD 7, 63–80.

Stiehl, D.P., Jelkmann, W., Wenger, R.H., Hellwig-Bürgel, T., 2002. Normoxic induction of the hypoxia-inducible factor 1α by insulin and interleukin-1β involves the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. FEBS Lett. 512, 157–162. doi:10.1016/S0014-5793(02)02247-0

Sullivan, P.G., Dubé, C., Dorenbos, K., Steward, O., Baram, T.Z., 2003. Mitochondrial uncoupling protein-2 protects the immature brain from excitotoxic neuronal death. Ann. Neurol. 53, 711–717. doi:10.1002/ana.10543

Sullivan, P.G., Rippy, N.A., Dorenbos, K., Concepcion, R.C., Agarwal, A.K., Rho, J.M., 2004. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. Ann. Neurol. 55, 576–580. doi:10.1002/ana.20062

Suzuki, M., Suzuki, M., Kitamura, Y., Mori, S., Sato, K., Dohi, S., Sato, T., Matsuura, A., Hiraide, A., 2002. Beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, protects rat brain against ischemic damage caused by permanent and transient focal cerebral ischemia. Jpn. J. Pharmacol. 89, 36–43.

Suzuki, M., Suzuki, M., Sato, K., Dohi, S., Sato, T., Matsuura, A., Hiraide, A., 2001. Effect of beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, on cerebral hypoxia, anoxia and ischemia in mice and rats. Jpn. J. Pharmacol. 87, 143–150.

Swerdlow, R.H., Khan, S.M., 2004. A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. Med. Hypotheses 63, 8–20. doi:10.1016/j.mehy.2003.12.045

Taha, A.Y., Burnham, W.M., Auvin, S., 2010. Polyunsaturated fatty acids and epilepsy. Epilepsia 51, 1348–1358. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02654.x

Talantova, M., Sanz-Blasco, S., Zhang, X., Xia, P., Akhtar, M.W., Okamoto, S., Dziewczapolski, G., Nakamura, T., Cao, G., Pratt, A.E., Kang, Y.-J., Tu, S., Molokanova, E., McKercher, S.R., Hires, S.A., Sason, H., Stouffer, D.G., Buczynski, M.W., Solomon, J.P., Michael, S., Powers, E.T., Kelly, J.W., Roberts, A., Tong, G., Fang-Newmeyer, T., Parker, J., Holland, E.A., Zhang, D., Nakanishi, N., Chen, H.-S.V., Wolosker, H., Wang, Y., Parsons, L.H., Ambasudhan, R., Masliah, E., Heinemann, S.F., Piña-Crespo, J.C., Lipton, S.A., 2013. Aβ induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. Proc. Natl. Acad. Sci. 110, E2518–E2527. doi:10.1073/pnas.1306832110

Tejeda, G.S., Díaz-Guerra, M., 2017. Integral Characterization of Defective BDNF/TrkB Signalling in Neurological and Psychiatric Disorders Leads the Way to New Therapies. Int. J. Mol. Sci. 18. doi:10.3390/ijms18020268

Tenoutasse, S., Mouraux, T., Dorchy, H., 2010. L'acidocétose Diabétique, Diagnostic, prise en charge, prévention. Rev. Médicale Brux. 31, 71–76.

Tieu, K., Perier, C., Caspersen, C., Teismann, P., Wu, D.-C., Yan, S.-D., Naini, A., Vila, M., Jackson-Lewis, V., Ramasamy, R., Przedborski, S., 2003. D-β-Hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. J. Clin. Invest. 112, 892–901. doi:10.1172/JCI200318797

Tiraby, C., Langin, D., 2005. PGC-1α, un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. M/S, Medecine/Sciences 21, 49–54.

Tranchant, C., Azulay, J.-P., 2012. Le livre de l'interne Neurologie., Mélanie Kucharczyk. ed. Lavoisier Médecine-Sciences.

Valdebenito, R., Ruminot, I., Garrido-Gerter, P., Fernández-Moncada, I., Forero-Quintero, L., Alegría, K., Becker, H.M., Deitmer, J.W., Barros, L.F., 2016. Targeting of astrocytic glucose metabolism by beta-hydroxybutyrate. J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab. 36, 1813–1822. doi:10.1177/0271678X15613955

Valls-Pedret, C., Sala-Vila, A., Serra-Mir, M., Corella, D., Torre, R. de la, Martínez-González, M.Á., Martínez-Lapiscina, E.H., Fitó, M., Pérez-Heras, A., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., Ros, E., 2015.

Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 175, 1094–1103. doi:10.1001/jamainternmed.2015.1668
Vanitallie, T.B., Nonas, C., Di Rocco, A., Boyar, K., Hyams, K., Heymsfield, S.B., 2005. Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. Neurology 64, 728–730. doi:10.1212/01.WNL.0000152046.11390.45
Varghese, M., Zhao, W., Wang, J., Cheng, A., Qian, X., Chaudhry, A., Ho, L., Pasinetti, G.M., 2011. Mitochondrial bioenergetics is defective in presymptomatic Tg2576 AD Mice. Transl. Neurosci. 2, 1–5. doi:10.2478/s13380-011-0011-8
Vehmeijer, F.O.L., van der Louw, E.J.T.M., Arts, W.F.M., Catsman-Berrevoets, C.E., Neuteboom, R.F., 2015. Can we predict efficacy of the ketogenic diet in children with refractory epilepsy? Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc. 19, 701–705. doi:10.1016/j.ejpn.2015.06.004
Vellas, B., Robert, P., 2013a. Traité sur la maladie d'Alzheimer. Avec la collaboration de la Fédération nationale des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche; Chapitre 9, Springer-Verlag France PARIS. ed. Vellas et Robert.
Vellas, B., Robert, P., 2013b. Traité sur la maladie d'Alzheimer. Avec la collaboration de la Fédération nationale des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche; Chapitre 10, Springer-Verlag France PARIS. ed. Vellas et Robert.
Verrotti, A., D'Egidio, C., Agostinelli, S., Gobbi, G., 2012. Glut1 deficiency: when to suspect and how to diagnose? Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc. 16, 3–9. doi:10.1016/j.ejpn.2011.09.005
Vidal-Puig, A., Jimenez-Liñan, M., Lowell, B.B., Hamann, A., Hu, E., Spiegelman, B., Flier, J.S., Moller, D.E., 1996. Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents. J. Clin. Invest. 97, 2553–2561. doi:10.1172/JCI118703
Vitolo, O.V., Sant'Angelo, A., Costanzo, V., Battaglia, F., Arancio, O., Shelanski, M., 2002. Amyloid beta -peptide inhibition of the PKA/CREB pathway and long-term potentiation: reversibility by drugs that enhance cAMP signaling. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 13217–13221. doi:10.1073/pnas.172504199
Vizuete, A.F., de Souza, D.F., Guerra, M.C., Batassini, C., Dutra, M.F., Bernardi, C., Costa, A.P., Gonçalves, C.-A., 2013. Brain changes in BDNF and S100B induced by ketogenic diets in Wistar rats. Life Sci. 92, 923–928. doi:10.1016/j.lfs.2013.03.004
Wang, W.-P., Iyo, A.H., Miguel-Hidalgo, J., Regunathan, S., Zhu, M.-Y., 2006. Agmatine protects against cell damage induced by NMDA and glutamate in cultured hippocampal neurons. Brain Res. 1084, 210–216. doi:10.1016/j.brainres.2006.02.024
Wang, X., Liu, Q., Zhou, J., Wu, X., Zhu, Q., 2017. β hydroxybutyrate levels in serum and cerebrospinal fluid under ketone body metabolism in rats. Exp. Anim. doi:10.1538/expanim.16-0090
Ward, A., Crean, S., Mercaldi, C.J., Collins, J.M., Boyd, D., Cook, M.N., Arrighi, H.M., 2012. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology 38, 1–17. doi:10.1159/000334607
Wheless, J.W., 2004. History and Origin of the Ketogenic Diet, in: MD, C.E.S., MD, J.M.R. (Eds.), Epilepsy and the Ketogenic Diet, Nutrition and Health. Humana Press, pp. 31–50. doi:10.1007/978-1-59259-808-3_2
Wiktorowska-Owczarek, A., Berezińska, M., Nowak, J.Z., 2015. PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. Adv. Clin. Exp. Med. Off. Organ Wroclaw Med. Univ. 24, 931–941.
Winkler, E.A., Nishida, Y., Sagare, A.P., Rege, S.V., Bell, R.D., Perlmutter, D., Sengillo, J.D., Hillman, S., Kong, P., Nelson, A.R., Sullivan, J.S., Zhao, Z., Meiselman, H.J., Wenby, R.B., Soto, J., Abel, E.D., Makshanoff, J., Zuniga, E., De Vivo, D.C., Zlokovic, B.V., 2015. GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration. Nat. Neurosci. 18, 521–530. doi:10.1038/nn.3966
Witte, A.V., Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S., Flöel, A., 2009. Caloric restriction improves memory in elderly humans. Proc. Natl. Acad. Sci. 106, 1255–1260. doi:10.1073/pnas.0808587106
Xie, S., Jin, N., Gu, J., Shi, J., Sun, J., Chu, D., Zhang, L., Dai, C.-L., Gu, J.-H., Gong, C.-X., Iqbal, K., Liu, F., 2016. O-GlcNAcylation of protein kinase A catalytic subunits enhances its activity: a mechanism linked to learning and memory deficits in Alzheimer's disease. Aging Cell 15, 455–464. doi:10.1111/acel.12449
Xu, Y., Kiningham, K.K., Devalaraja, M.N., Yeh, C.-C., Majima, H., Kasarskis, E.J., Clair, D.K.S., 1999. An Intronic NF-kappaB Element Is Essential for Induction of the Human Manganese Superoxide Dismutase Gene by Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-1beta. DNA Cell Biol. 18, 709–722. doi:10.1089/104454999314999

Yu, X., Shao, X.-G., Sun, H., Li, Y.-N., Yang, J., Deng, Y.-C., Huang, Y.-G., 2008. Activation of cerebral peroxisome proliferator-activated receptors gamma exerts neuroprotection by inhibiting oxidative stress following pilocarpine-induced status epilepticus. Brain Res. 1200, 146–158. doi:10.1016/j.brainres.2008.01.047

Yudkoff, M., Daikhin, Y., Nissim, I., Horyn, O., Lazarow, A., Luhovyy, B., Wehrli, S., Nissim, I., 2005. Response of brain amino acid metabolism to ketosis. Neurochem. Int. 47, 119–128. doi:10.1016/j.neuint.2005.04.014

Zelzer, E., Levy, Y., Kahana, C., Shilo, B.Z., Rubinstein, M., Cohen, B., 1998. Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia-inducible factor HIF-1alpha/ARNT. EMBO J. 17, 5085–5094. doi:10.1093/emboj/17.17.5085

Zhang, X., Zhang, Y., Liu, Y., Wang, J., Xu, Q., Yu, X., Yang, X., Liu, Z., Xue, C., 2016. Medium-chain triglycerides promote macrophage reverse cholesterol transport and improve atherosclerosis in ApoE-deficient mice fed a high-fat diet. Nutr. Res. N. Y. N 36, 964–973. doi:10.1016/j.nutres.2016.06.004

Zilberter, M., Ivanov, A., Ziyatdinova, S., Mukhtarov, M., Malkov, A., Alpár, A., Tortoriello, G., Botting, C.H., Fülöp, L., Osypov, A.A., Pitkänen, A., Tanila, H., Harkany, T., Zilberter, Y., 2013. Dietary energy substrates reverse early neuronal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. J. Neurochem. 125, 157–171. doi:10.1111/jnc.12127

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



HANQUIER Arnaud

Place de la cétose dans la prise en charge des dysfonctionnements neurométaboliques.

Th. D. Pharm., Rouen, 2017, 138 pages.

RESUME

Au début du 20ème siècle, l'utilisation thérapeutique du jeûne dans la prise en charge de l'Épilepsie a conduit à la découverte de l'état métabolique de cétose. Le succès thérapeutique de cette démarche a amené les scientifiques à créer un régime mimant les effets métaboliques du jeûne : c'est l'âge d'or de la cétose et des régimes cétogènes. Si, au milieu du 20ème siècle, les régimes cétogènes tombent en désuétude avec l'apparition des traitements anticonvulsivants, ils sont aujourd'hui au cœur de l'actualité sur les avancées métaboliques et neurométaboliques. En effet, les études récentes permettent de mieux comprendre les effets de ces régimes sur notre organisme. Et c'est sans aucun doute la capacité d'exploitation énergétique quasi exclusive des corps cétoniques, que notre cerveau réalise en cas de déficit en glucose, qui place ce dernier au cœur de la recherche sur la cétose.

Dans la prise en charge de l'Épilepsie, les corps cétoniques ont le potentiel de corriger les déficiences neurologiques se manifestant par des comportements neurologiques anormaux et notamment les crises épileptiques. Aussi, c'est la capacité constante de notre organisme à utiliser la cétogenèse et la cétolyse, et donc à servir l'alimentation énergétique du cerveau, qui place la cétose comme un espoir de prise en charge de pathologies neurodégénératives. Dans la maladie d'Alzheimer, les aires critiques de cognition souffrent d'une diminution de leur capacité de capture et d'exploitation du glucose plusieurs années avant même l'apparition des premiers signes de la maladie. Inversement, l'exploitation cérébrale des cétones chez les personnes âgées ne semble souffrir d'aucune lacune. Seulement, à ce jour, malgré des arguments biochimiques et expérimentaux concordants, le bénéfice de la cétose n'est établi dans la maladie d'Alzheimer ni en préventif, ni en curatif. Pareillement à la maladie d'Alzheimer, d'autres pathologies font l'objet de recherches précliniques (Maladie de Parkinson, Accident Vasculaire Cérébral).

MOTS CLES : – Cétose – Régimes cétogènes – Neurométabolisme – Epilepsie Pharmacorésistante – Alzheimer –

JURY

Président : Mme LEROUX-NICOLLET Isabelle, Professeur

Membres : Mr DECHELOTTE Pierre, Professeur

Mme BEKRI Soumeya, Professeur

Mr LEBAS Axel, Docteur en Médecine

Mr PUYHAUBERT Eric, Docteur en Pharmacie

Mr VAUGEOIS Jean-Marie, Professeur

DATE DE SOUTENANCE : 2 juin 2017