

Régimes cétogènes

Centres de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de l'enfant et de l'adulte
Et des maladies énergétiques
Hôpital Necker – Enfants Malades, Paris



Pascale de Lonlay

pascale.delonlay@nck.aphp.fr

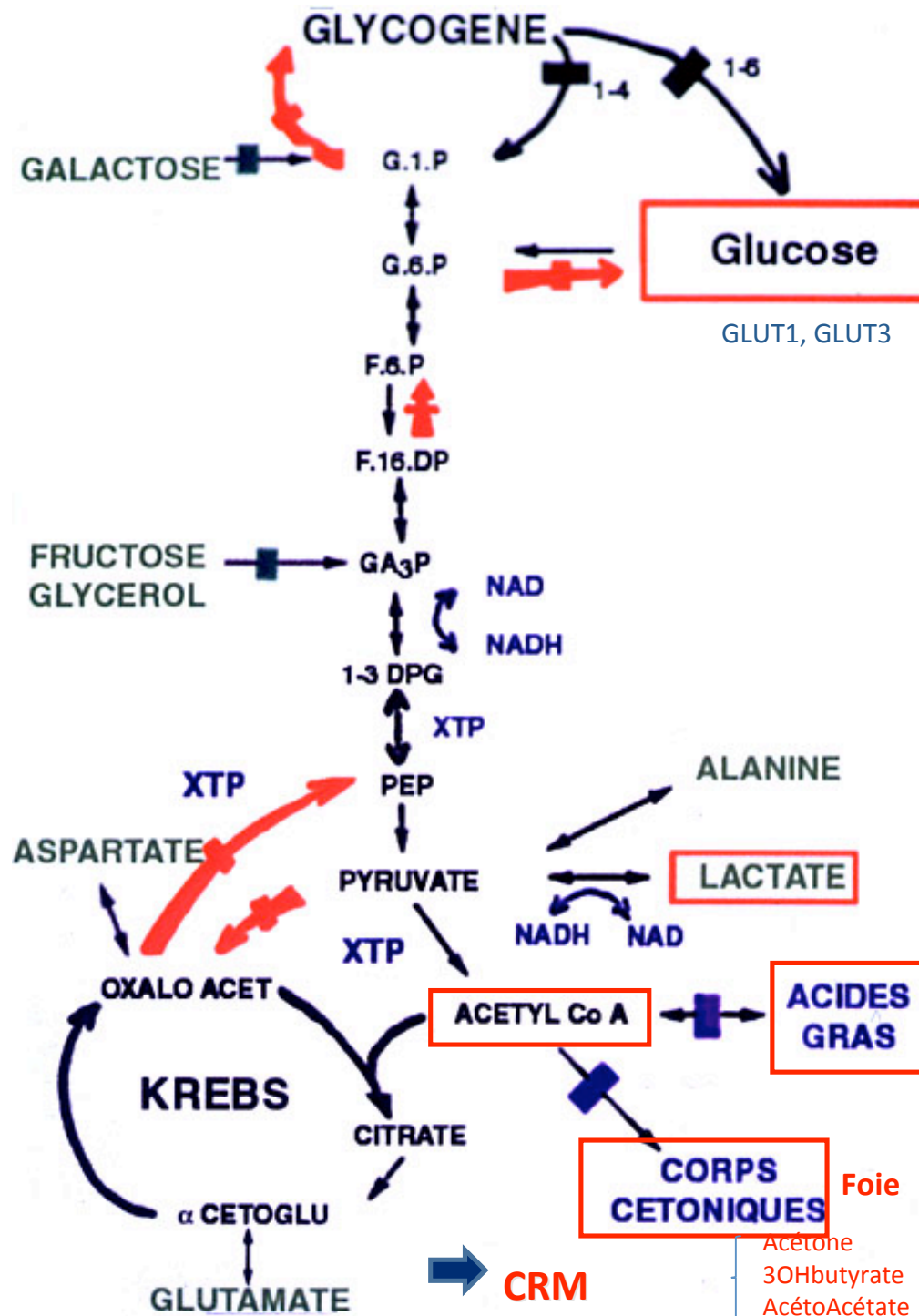
Régimes cétoènes

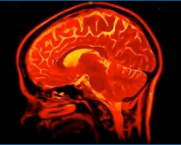
- Voies énergétiques
- Indications du régime cétoène en MHM
- Modalités du régime cétoène
- Autres intérêts du régime cétoène
- Nouvelles alternatives au régime cétoène

Régimes cétoènes

- Voies énergétiques
- Indications du régime cétoène en MHM
- Modalités du régime cétoène
- Autres intérêts du régime cétoène
- Nouvelles alternatives au régime cétoène

Glycolyse
anaérobie

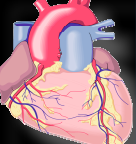




Glucose
(Adulte)
Lactate
Corps
Cétoniques
(Nv-né)

Cerveau

Organe sans d'OAG

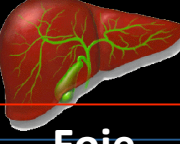


AG, G, L, AA,
CC
=pls fuels

Cœur



Muscle



Foie

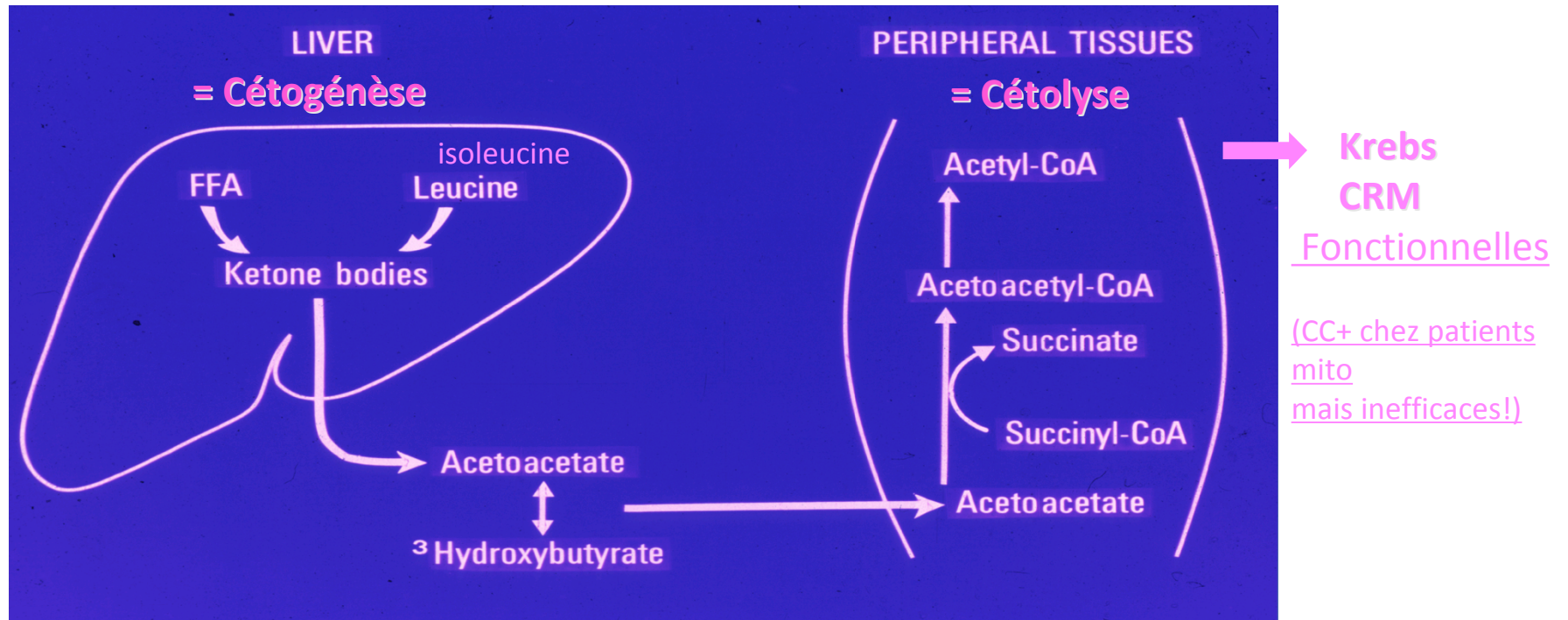
Mallet 2005
Kodde 2007

CRM

Substrats énergétiques du cerveau

- Glucose: substrat énergétique majeur
- Corps Cétoniques: autre substrat énergétique
 - les neurones ont les enzymes de la cétolyse mais pas de l'OAG
 - Activité maximales à la naissance puis ↓: rôle maturation cérébrale, myélinisation-synthèse des lipides, Energie (acétoacétate ++)
- Transporteur cérébral
 - Glucose: GLUT1 (encéphalopathies épileptiques> retard mental), GLUT3 (non impliqué en clinique)
 - Corps cétoniques
 - Diffusion passive pour acétone
 - Transporteurs pour AA et 3OHB: MCT1 et MCT2 (proton-coupled monocarboxylic acid transporter proteins)
 - leur expression est corrélée au niveau de cétose
 - MCT1 : cell endothéliales de la BBB ; également Transporteur de Lactate, Pyruvate
 - » Mal musculaires (mut inhib AD/AR); HI/HA (mut activ)
 - MCT2+++ (non impliqué en clinique)

Autres substrats Corps cétoniques (OAG fonctionnelle)



Enzymes de la cétogénèse

HMG-CoA synthase, lyase

Déficit mime défaut OAG

CAOu Sp de HMG-CoA lyase

dérivés de leucine

ac 3-HO-3-méthylglutarique,
3-méthylglutaconique, 3-méthylglutarique, 3-HO-isoval

Enzymes de la cétolyse

HBDH, SCOT, MAT

HYPERCETONEMIE PERMANENTE

MAT/ACAT1: dérivés isoleucine (tiglylglycine,
ac 2-méthyl-3-OHybutyr, 2-butanone,
ac 2-méthylacétoacét)

Régimes cétoènes

- Voies énergétiques
- Indications du régime cétoène en MHM
- Modalités du régime cétoène
- Autres intérêts du régime cétoène
- Nouvelles alternatives au régime cétoène

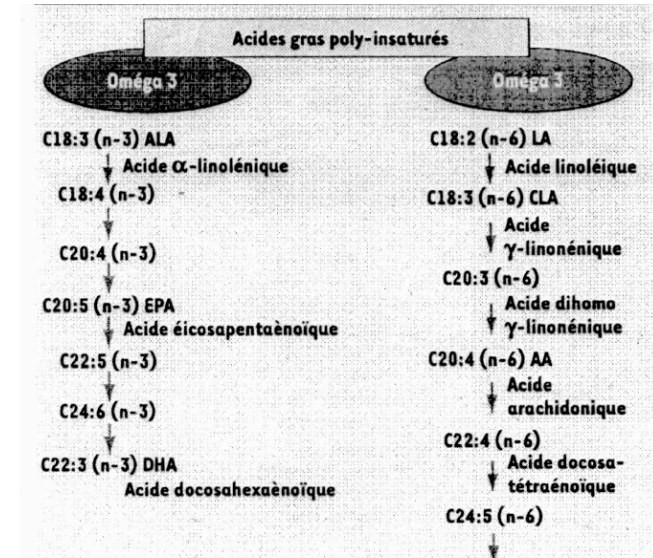
Régime cétogène

- Régime riche en lipides
 - Triglycérides (AGCL > Acyl-CoA)
 - AGPI (poissons et huiles végétales)
 - composants essentiels que l'organisme ne sait pas synthétiser
 - Précurseur ac arachidonique, oméga-3, ac. alpha linoléique
 - Ac. Linoléique (C18:6) = 2 à 5 % de l'AET; Ac. Linoléique (C18:3) = 0.4 à 1 % de l'AET
 - composition phosphoL mb (cerveau: 15% ac arachidonique, 30% DHA); effet stabilisateur de mb , hydrophobes
 - les + antiépileptiques (canaux K⁺) en ↓ excitabilité des mb (Heurteaux 2004) et mb
- [AGCM (huiles spéciales) pour les déf OAGCL]

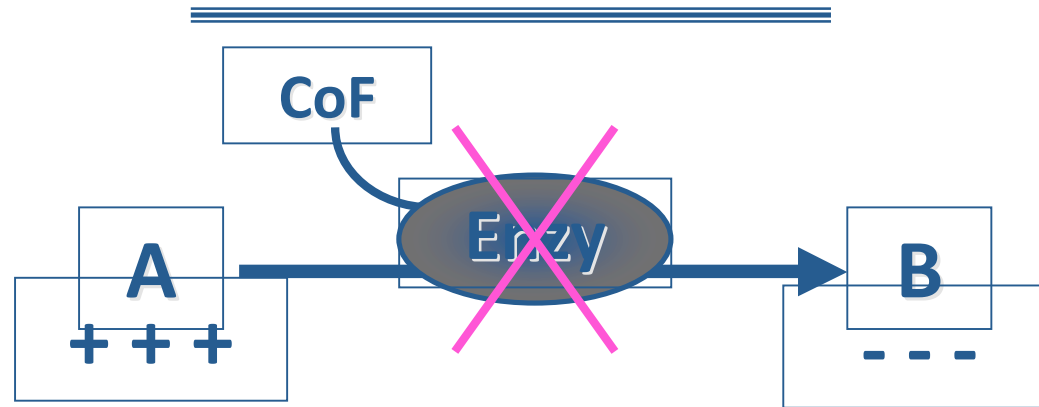
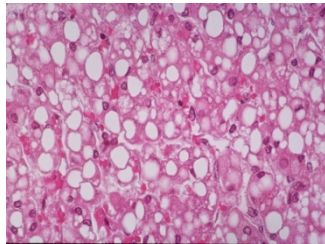
- Au dépend des glucides

- Conséquences

- Des lipides
- Pas de glucose



Substrats énergétiques



GLUT1
PDH
CRM +/-

Accumulation (toxique)

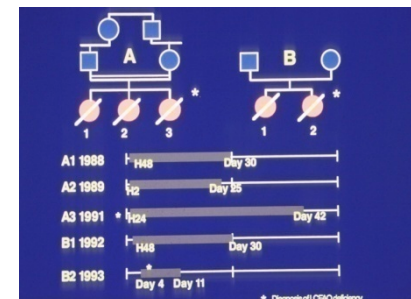
Acyl-CoAs,
Acylcarnitines.
SO, L... (CRM)

Carence de production d'énergie

OAG: pas d'ATP, pas de CC, pas de G
(def 2aire néoglucogénèse)

• Atteintes viscérales :

Hypoglycémies hypocétosiques de jeûne,
Cœur : cardiomyopathie, troubles du rythme,
Muscles : myopathie, rhabdomyolyse,
Foie : hyperammoniémie, syndrome de Reye.

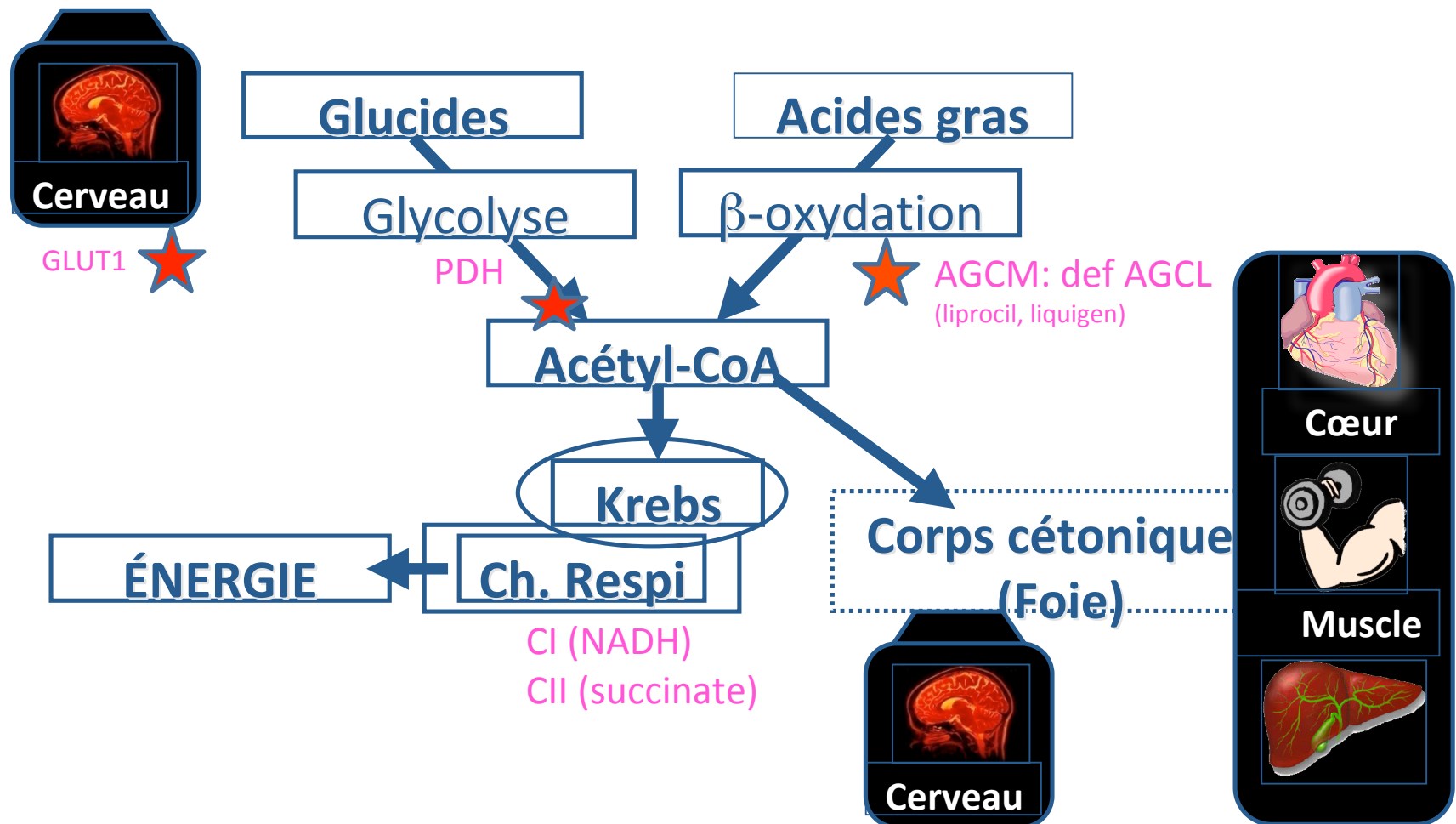


Actions et Indications du régime cétogène

> pallier un déficit énergétique

- GLUT1, PDH (Klepper 2005; Cornejo 2007)
- CI, II (via succinate, NADH); def. TCA ?

TCA/CRM fonctionnels



Actions et Indications du régime cétogène

> stimuler l'expression de gènes énergétiques

- Régime cétogène ↑ transcription de gènes énergétiques
 - Augmentation du nbre de mitochondries ds le cerveau de rat (NGC, N dentelé, hypocampes) et du ratio phosphocreatine (PCr):creatine (Cr)

Bough 2006, 2008, Balietti 2008, Nylén 2009, Sato 1995

- Restore ATP chez souris *Aldh5a1*^{-/-} (analogue SDH deficiency) et augmentation activité SDH
 - dans cell de Purkinje de rats
 - Myocarde rat...

Balietti 2010

Autres déficits ?

Actions et Indications du régime cétogène

> Anti-convulsivant

- **Années 1920** mais abandonné car apparition de la phénytoïne en 1938
 - On le reconsidère depuis 15 ans, avec régime pauvre en glucose dans les formes pharmacorésistantes
 - **Acetoacetate; Acetone** (un peu) ; **AGPI**; $\neq$ hydroxybutyrate
- **Mécanismes**
 - Action directe (hydrophobe > mb)
 - Canaux Na, Ca, Cl (mvts ioniques) comme anti-E: ↓ excitab neuronale
 - Canaux K⁺ : CC et AGPI modulent excitabilité cellulaire
 - si glucose limité, dimin ATP/ADP, ouverture des canaux, hyperpolarisation des membranes
 - NT excitateurs ↓ (aspartate et glutamate) en intervenant sur TCA
 - augmentation GABA (NT inhibiteur) à partir glutamate (en stimulant glutamic acid decarboxylase ; Yudkoff 2008)
 - Système noradrénergique par AGPI (ac arachid, DHEA) et norepinephrine
 - la souris ko pour la dopamine B hydroxylase , manquant de NE, ne répond pas au régime cétogène
 - ↓ cytokines inflam (processus inflammatoire: par E, ↑ cytok)

Actions et Indications du régime cétogène

> Anti-convulsivant

- Par ↓ glucose
 - Inhibition phosphoglucose isomerase par 2-deoxyglucose
 - Empêche les convulsions
 - ↓ expression de *BDNF* (*brain-derived neurotrophic factor*)
 - et son récepteur TrkB (garriga-Canut 2006) par ↑ fact transcription NRSF (regulateur négatif des gènes neuronaux) (Huttenlocher 1976; Greene 2003; Maalouf 2008; Bough 2007; Greene 2001)
 - BDNF: modif échanges synaptiques (Lamprecht 2004; Aicardi 2004; Pang 2004; Santi 2006)
 - contrairement au glucose, CC ne peut fournir energie immediatement pour initier crise epilept (Green 2001)
- Epilepsie pharmacorésistante, épilepsie dans le cadre d'une maladie énergétique

Régimes cétoènes

- Voies énergétiques
- Indications du régime cétoène en MHM
- Modalités du régime cétoène
- Autres intérêts du régime cétoène
- Nouvelles alternatives au régime cétoène

Types de régimes cétoènes dans la littérature

- Alimentation (AGCL); ne pas oublier AGPI (et Pt pour maintenir néoglucogénèse)
- AGCM (n'est pas ds l'alimentation)
 - Meilleur (Huttenlocher 1971), moins athérogène (Likhodii 2000), plus cr CC par calorie
 - Troubles intestinaux (Liu 2008)
- Association des deux (Schwartz 1989)
 - Pareil que régime cétoène classique
- MHM: AGCL (AGCM pour les def OAGCL)

TYPES DE RÉGIMES CÉTOGÈNES

- Ratio 4/1 ou 3/1...: g de L apportés pour 1 g de Pt et de G
- 4/1 : 90% de lipides (pas avant 3 ans)
4g de lipides apportés pour 1g de glucides et de protides
- 3/1 : 87% de lipides
- 2/1 : 83% de lipides
- 1/1 : 70% de lipides
- En pratique
 - Epilepsie : 4/1 et 3/1
 - PDH: 1/1 ou plus

CALCUL DU RÉGIME CÉTOGÈNE

14Kg; 1260 Kcal; Pt: 1g/Kg; L 90% (4/1)



● Lipides = $(1260 \text{ Kcal} \times 90\%) \div 9 = 126\text{g}$

● Protéines = 14g (= $14 \times 4 \text{ Kcal}$)

● Glucides = $[1260 - (14 \times 4) - (126 \times 9)] \div 4 = 17.5\text{g}$

(1g de glucides = 4 kcal = 1g de protéines ; 1g de lipides = 9 kcal)

RÉPARTITION JOURNALIÈRE

4 repas par jour : petit-déjeuner, déjeuner, goûter, dîner

1/6 calories = petit-déjeuner = goûter

1/3 calories = déjeuner = goûter

FORMATION AU REGIME

- Formation parents pdt 5 j:
 - ✓ 1^{er} jour :
 - enquête alimentaire pour connaître habitudes et goûts alimentaires du patient
 - explication du principe du régime
 - Premier repas cétogène
 - ✓ Du 2^{ème} au 4^{ème} jour :
 - 3 à 5 séances de formation nécessaires
- ❖ Pesée de chaque aliment
- ❖ Calcul de la quantité de légumes ou fruits en fonction de la quantité de glucides autorisée
- ❖ Équivalences en glucides (légumes et fruits), lipides (huile, beurre, mayonnaise...)
- ❖ Exercices de conception de menu
- ✓ 5^{ème} jour : réponse aux dernières questions et sortie à la maison si bonne compréhension des parents et acceptabilité de l'enfant



interdictions+++

Ce repas contient : 5g de protéines,
44g de lipides, 7g de glucides et 445 kcal

2) EXEMPLES DE REPAS :

Charlotte, 4 ans, régime cétogène 4/1, 1260 kcal



	Petit-déjeuner	Déjeuner	Goûter	Dîner
	30g de kétocal	20g de poulet 155g de haricots verts (= 6g de glucides) + 20g de beurre + 10ml huile 40g de crème fraîche 30% MG + cacao sans sucre	65g de crème fraîche à 30% MG + 25g de fromage blanc 40% MG + vanille en gousse	60g de tomate (= 2g de glucides) + 10ml huile 250g d'épinards (= 2g de glucides) + 30g de crème fraîche 30% MG + 15g de beurre 15g de fromage 20g de crème fraîche 30% MG + 10g de compote de fruit sans sucre ajouté (= 1g de glucides)

Contre-indication: déficit OAG (acylcarnitines plasmatiques, CAO_u); ex...
Surveillance par acetest avec bandelette **Ketodiabur** , cyle **Redox: CC**
Carence en vit C car peu de fruits

DURET DU REGIME

- GLUT1, PDH: à vie
 - Epilepsie:
 - Variable d'un enfant à l'autre
 - Mis en place pour 1 mois puis évaluation par le neurologue
- arrêt du régime si pas de bénéfice
- poursuite du régime si amélioration

Complic cardiovasculaires
Ostéoporose...

ARRET DU REGIME CETOGENE

- Si le régime cétogène a été efficace et mis en place depuis plus d'un mois, il est arrêté par palier selon le tableau suivant :

Type de régime cétogène en cours	Passe à	Durée du nouveau régime
4/1	3/1	2 jours à 1 mois
3/1	2/1	2 jours à 1 mois
2/1	1/1	2 jours à 1 mois
1/1	Régime normal	/

Régimes cétoènes

- Voies énergétiques
- Indications du régime cétoène en MHM
- Modalités du régime cétoène
- Autres intérêts du régime cétoène
- Nouvelles alternatives au régime cétoène

Le vieillissement cérébral

- Cerveau adulte: glucose
- Résistance à l'insuline > Imperméabilité CC pour BBB
- Alzheimer
 - diminution de la capacité du cerveau à utiliser le glucose
 - métabolisme glucidique ↓ de 20-40%, // plaques «séniles» amyloïdes et perte neuronale
 - ↓ fonctionnelle Transporteur s Glucose
- Rôle de la diététique: ↑ apport G > ↓ capacités cognitives (Calories, Lipides aussi!)
- An énergétiques mitochondriales
 - Diminution métabolisme énergétique; cerveau âgé moins réactif au régime cétogène
 - Augmentation ROS, déplétion glutathion réduit, ↓ ATP
 - Les deux: > Apoptose ; SDH ↓
 - Cœur: > perte apoptotique des cardiomyocytes > atrophie
 - Cerveau: ↑ ROS, an énergie

Actions et Indications du régime cétogène

> Alzheimer et diététique

CC ou TGCM pour

- ↑ acetylCoA
 - être utilisé pour TCA
 - substrat pour synthèse acetylcholine et Chol (EFA, ex DHA pour les phospholipides des mb neuronales); dim DHA serum = facteur de risque; la prise de poisson prévient la maladie
- CC ↑ activité SDH dans cell Purkinje avec l'âge, idem cœur ;TGCM ↑ respiration mt et dim ROS; idem cœur
- 3OHButyrate: protège hippocampe de la toxicité des plaques amyloïdes; diminue AB40 et AB42 chez souris transgénique (« Londo » APP mutation); chien âgé model naturel amyloidose

Essais cliniques

- EFA améliore AZ et limite son apparition
- TGCM et ↓ glucose: augmente mémoire

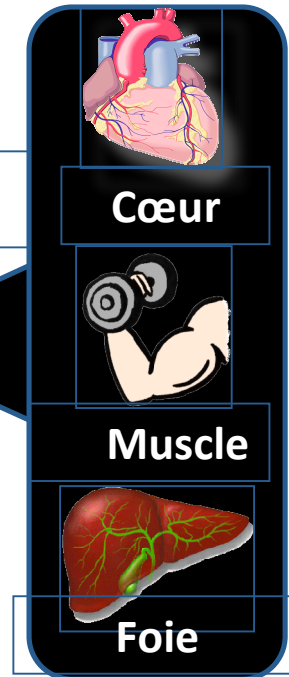
Reger 2004; Gasior 2006; Zhou 2001; Agranoff 1993; 5kyle 1999; Conquer 2000; Hendersen 2004, 2008; Baliotti 2009, 2010; Studzinski 2008; Studzinski 2008; Veech 2001; Cahill 2003; Squires 2003; Sato 1995; Hagen 2002; Kashiwaya 2000; Auwera 2005; Henderson 2009; Van der Auwera 2005; Ruitenber 2001; Barberger-Gateau 2002; Morris 2003; VanItallie 2005; Cunnane 2002

Actions et Indications du régime cétogène

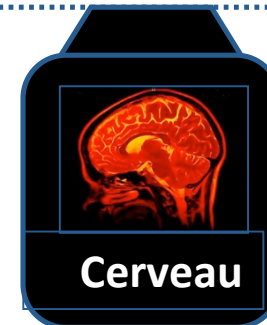
> Neuroprotection

- **Ischémie hypoxie**
 - » Résulte d'une excitotoxicité du glutamate, surcharge intracell en calcium, dysfunction mt, ROS
 - » CC ↓ contusion corticale ds les 1ers j ; OHbutyrate a un rôle + sur perte neuronale
 - » Canal K TREK-1; AGPI > activation TREK-1 > circulation pdt ischémie (ischémie, stroke...)
- **Trauma** > oedeme, cytochrome c release, and cellular apoptosis were induced after TBI ; KD reduced these changes dramatically
- **Hypoglycémie par insuline**
 - Lutte contre perte neuronale mais efficacité différente selon l'âge (et substrat énergétique)
- **Mal neurodégénératives (Parkinson / SLA / Alzheimer), Neuroprotection par**
 - » Source énergie / ↑ expression genes , stimulation biogénese mitochondriale
 - » SO, ↑ glutathione peroxydase ds hippocampe, ↑ UCP
 - » Canaux
 - » **Anti-inflammatoire**: active PPARα qui a effet inhibiteur sur facteurs de transcription proinflammatoires factor-KB et activation protein-1
 - » NT: ↓ glutamate (toxicité du glutamate: mécanisme majeur de souffrance neuronale); ↑ GABA; Synapses
 - » Calcium intracell = médiateur de mort cell : CC protège
 - » Chol non estérifié (cx régulateur de l'homeostasie Chol) perturbé

Cerveau



Et
Corps
Céton.



Tumeurs

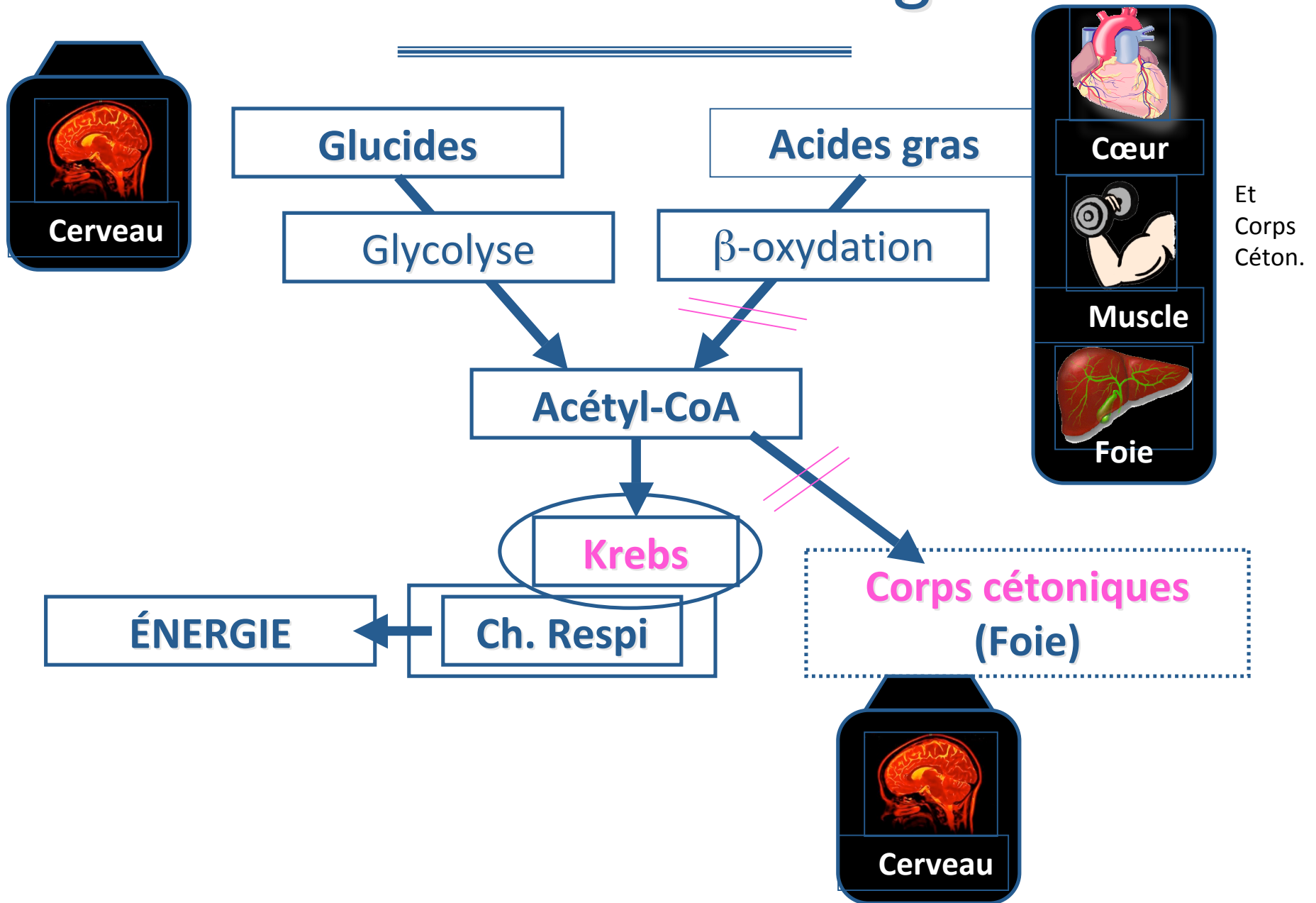
glycolyse anaérobie (glucose/lactate > glucose – Cori cycle)

- Glycolyse anaérobie = Avantage sélectif > Tumeurs sont dépendantes du glucose
 - > Pyruvate > Energie, et Synthèse de substrats pour les voies biosynthétiques (Cell x)
- ↑ niveaux de GLUT1 > n'est pas en pénurie de glucose
- Conséquence: il n'y a plus de pression sélective pour maintenir l'intégrité de la CRM
 - Alteration du métabolisme mitochondrial
 - > Tumeurs ont difficulté à métaboliser les CC (conditions hypoxiques)
- Régime cétogène limite/arrête la prolif cell (en particulier 3-omega et TGCM)
 - Inhibiteurs glycolyse; Inhibition de la voie des pentoses phosphates...
 - Rôle antiangiogénique de 3-omega (↓ L/P ds T qui stimule angiogenese et active HIF -1α)
 - anti-inflammatoire (↑ autophagie), proapoptotique, ↓ insuline (qui ↑ croissance T)
 - ET ↑ expression SDH...
- Essais cliniques rares avec régime pauvre en glucose et riche en CC: effets bénéfiques

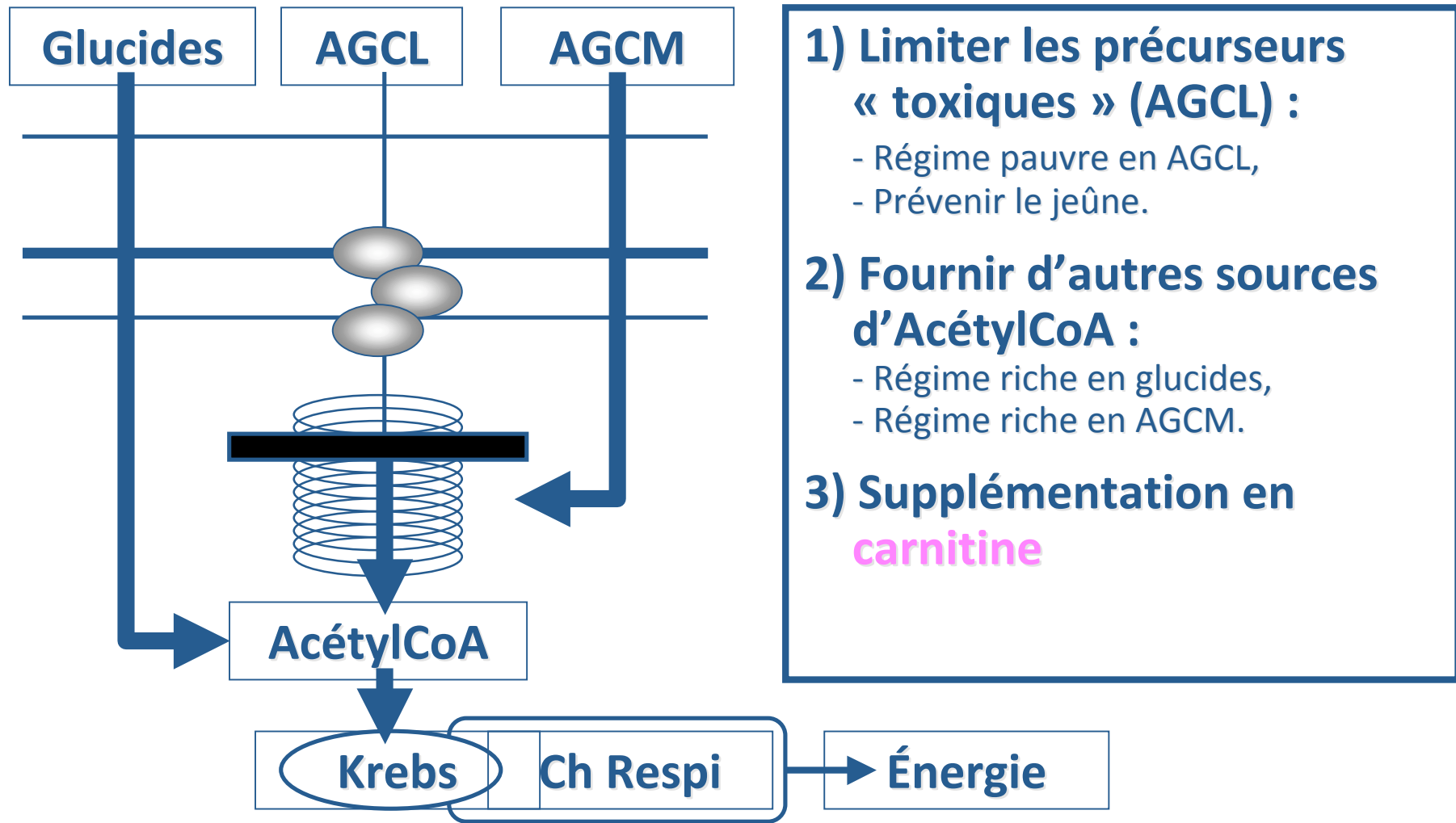
Régimes cétoènes

- Voies énergétiques
- Actions du régime cétoène
- Indications du régime cétoène
- Modalités du régime cétoène
- Alternatives au régime cétoène

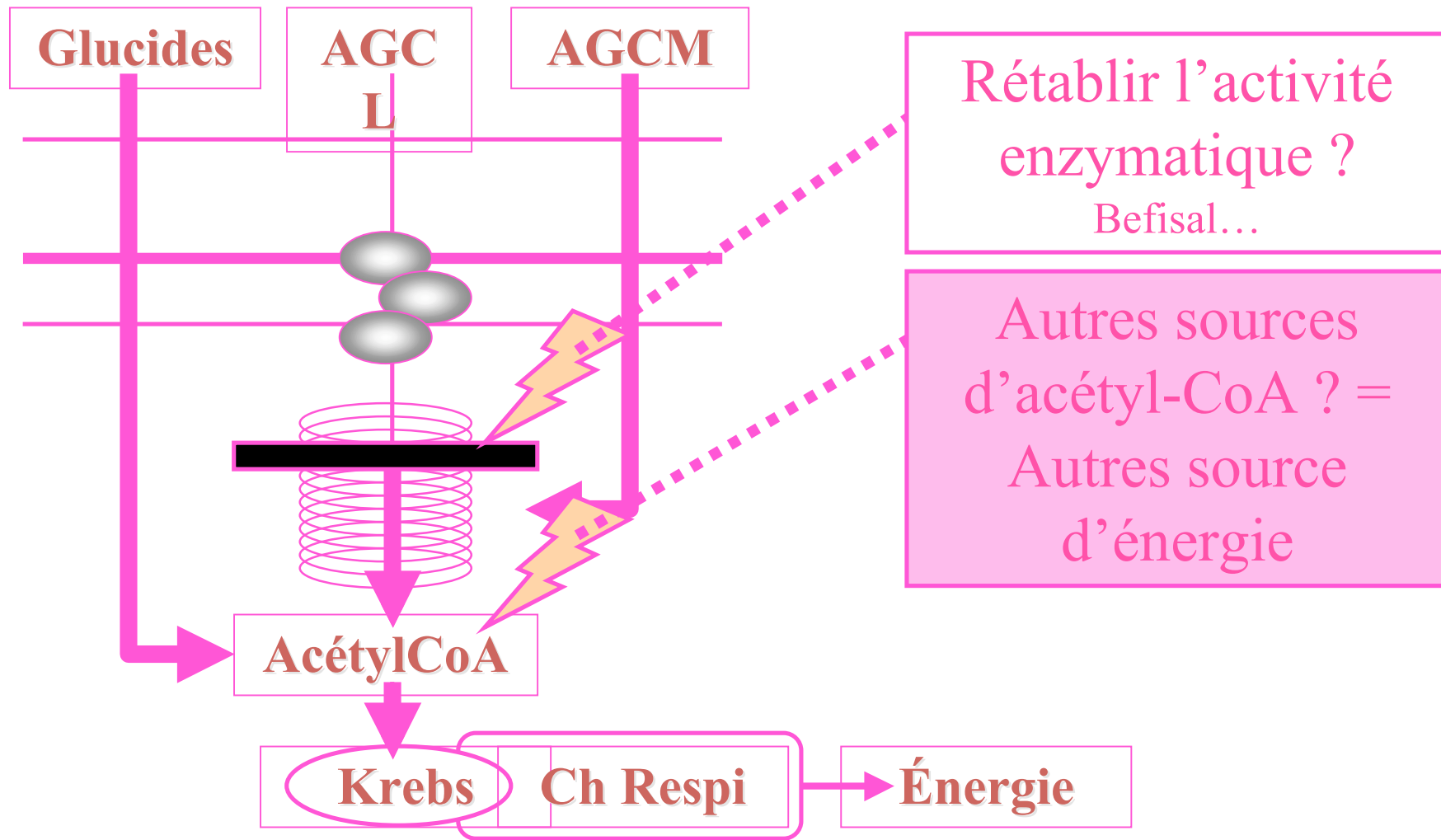
Production d'énergie



Traitement “conventionnel” def OAG

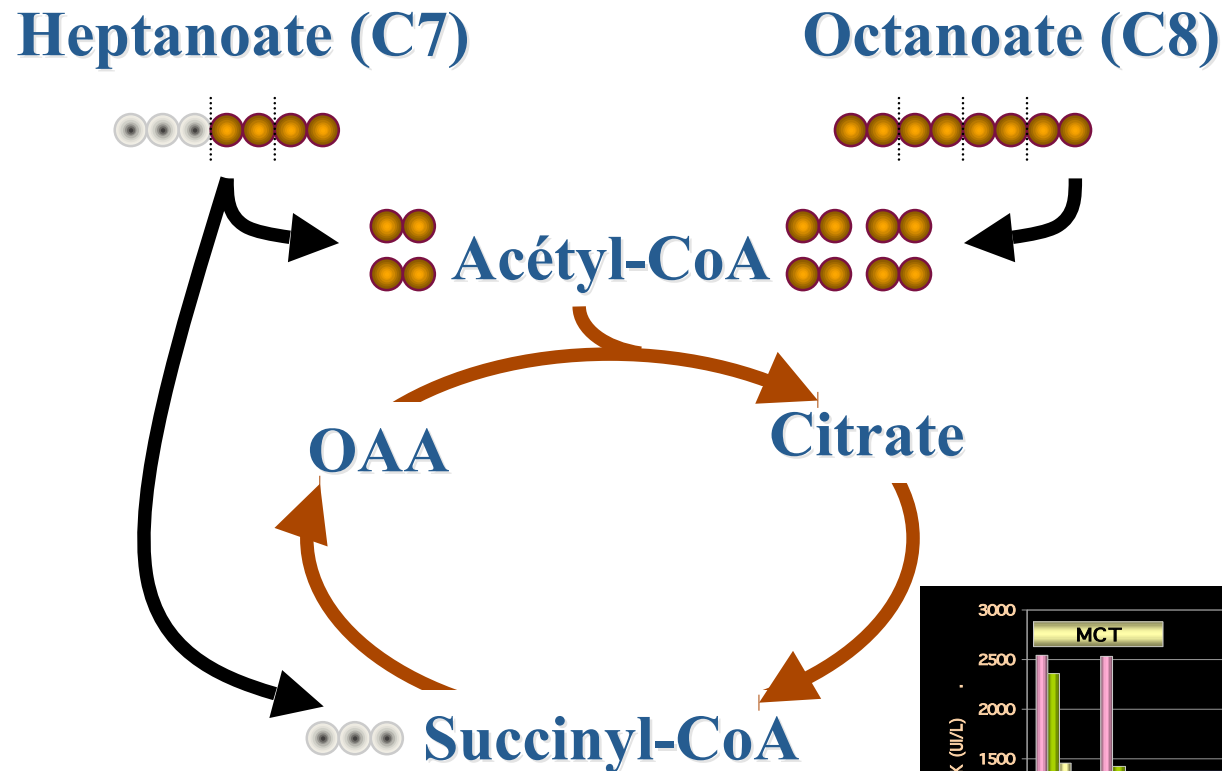


Autres solutions thérapeutiques ? 2



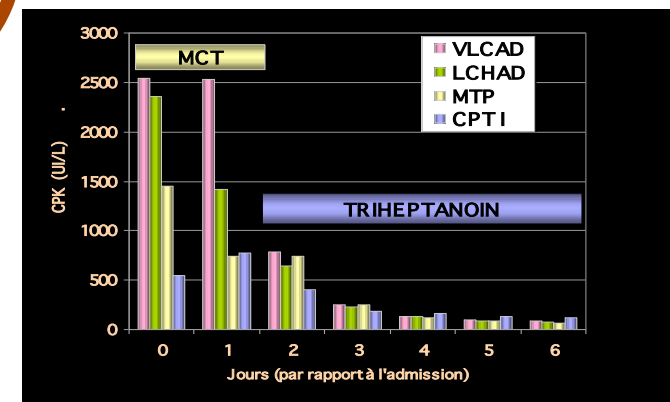
Autres sources d'acétyl-CoA = Triheptanoïne

Faire tourner le cycle de Krebs

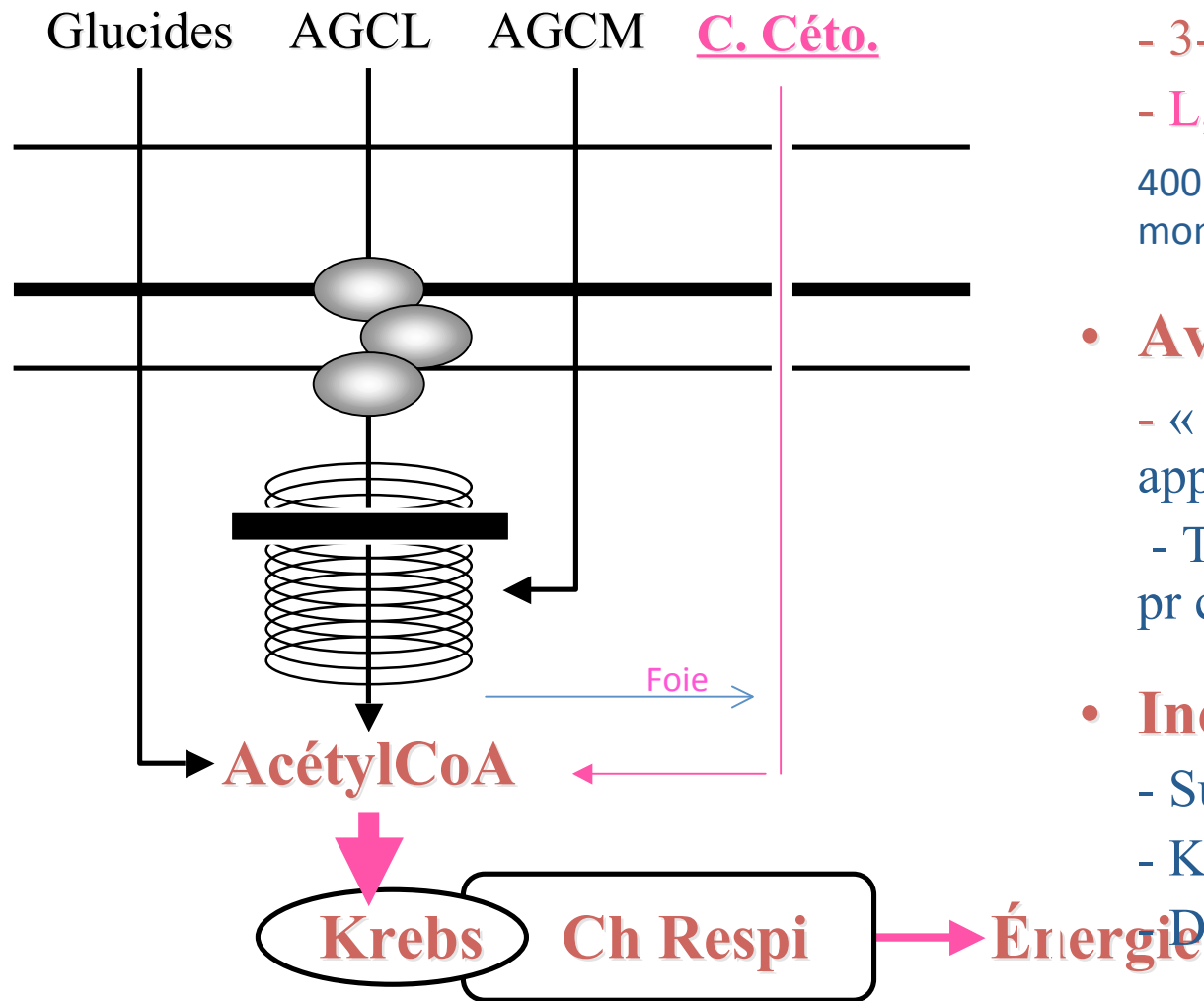


C'est une huile, pas un médicament
Inaccessible !

Très actif pour PC; protocole en cours pour OAG



Les corps cétoniques: Autres sources d'acétyl-CoA



• Corps cétoniques :

- 3-OH-Butyrate, Acétoacétate
- L,D 3-OH Butyrate de sodium

400 à 900 mg/kg/j en 4 à 5 prises, au moment des repas.

• Avantages :

- « Remplace l'OAG » car apporte Acétyl-CoA
- Très bon substrat énergétique pr cœur, muscle, cerveau

• Inconvénients :

- Surcharge en Na ? IC, IR
- Krebs et CRM fonctionnels
- Disponibilité commerciale:

laboratoire pharmaceutique
INRESA www.inresa.fr

D,L-3-hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD)

Johan L K Van Hove, Stephanie Grünewald, Jaak Jaeken, Philippe Demaerel, Peter E Declercq, Pierre Bourdoux, Klary Niezen-Koning, John E Deanfeld, James V Leonard

Lancet 2003; 361: 1433-35

- **Excellente tolérance du traitement :**
Pas de troubles digestifs, pas d'acidose, pas de surcharge sodée (pas de répercussion sur la fonction cardiaque).
150 mg/kg D,L-3-hydroxybutyrate →
[Corps cétoniques] : <20μM (H0) → 190-360μM (H1).
- **Excellente efficacité déficits OAG :**
Amélioration motrice franche,
Normalisation hépatique (taille et fonction),
Normalisation fonction cardiaque,
FR : 6% → 34% (+13 mois), 16% → >40% (+22 mois).

Egalement sur les douleurs musculaires
Ex CPT2 (mieux que Béfisal pour certains patients)

Indications des corps cétoniques

- Maladies énergétiques
(CR fonctionnelle)

- OAG

- HI

- GSD ?

- PDH?

- GLUT1?

- CI? Autres Cx ? (SDH...)

- Epilepsie ? A priori pas
hydroxybutyrate!



Que faire du glucose ?

Régimes cétogènes et corps cétoniques

- pour rester jeunes, beaux et en bonne santé ?

