

Rationnel pour de nouveaux substrats en nutrition artificielle

Corps cétoniques

Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de l'enfant et de l'adulte

Hôpital Necker – Enfants Malades, Paris

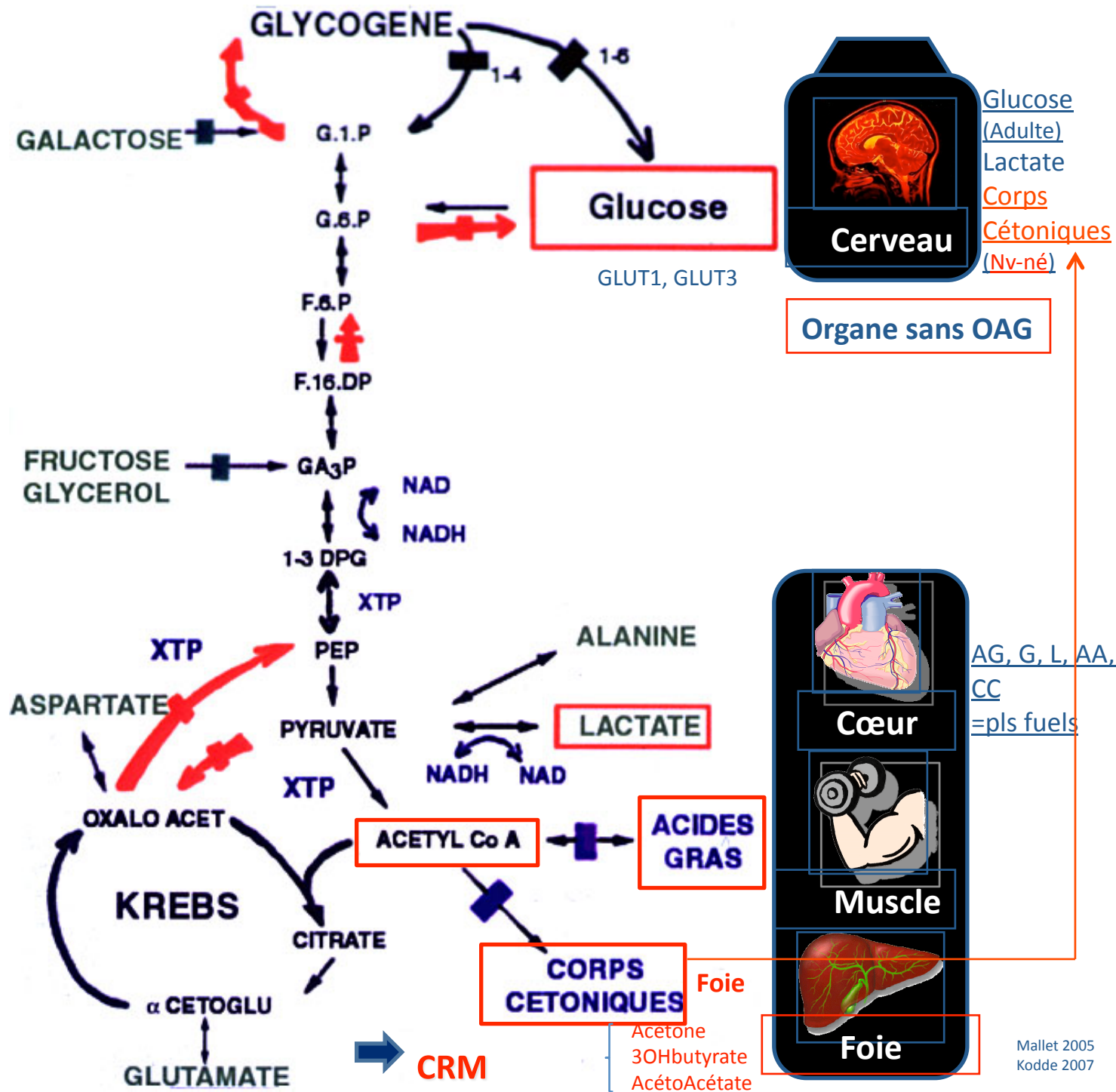


Pascale de Lonlay

pascale.delonlay@nck.aphp.fr

Corps cétoniques

- Voies énergétiques
- Indications
- Modalités d'administration des corps cétoniques
 - Régime cétogène
 - 3OHbutyrate de sodium



Glycolyse anaérobie

CRM

Substrats énergétiques

Cerveau

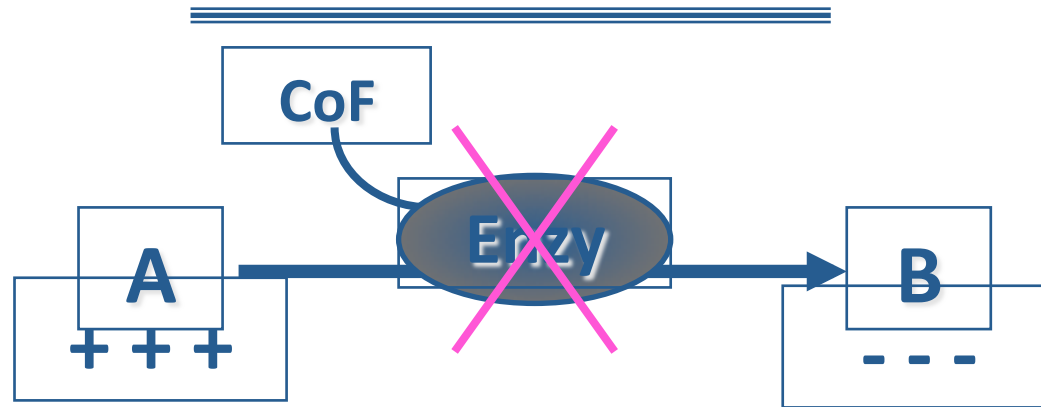
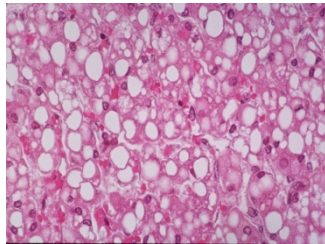
- Glucose: substrat énergétique majeur
- CC: autre substrat énergétique
 - les neurones ont les enzymes de la cétolyse mais pas de l'OAG
 - Activité maximales à la naissance puis ↓: rôle maturation cérébrale, myélinisation-synthèse des lipides, Energie (acétoacétate)
- Transporteurs cérébraux
 - Glucose: 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

Cœur-muscle

- Jeune (lipolyse)
- Régime cétogène
- 3OHbutyrate de sodium

(Infarctus)

Déficits de l'oxydation des acides gras



Accumulation (toxique)

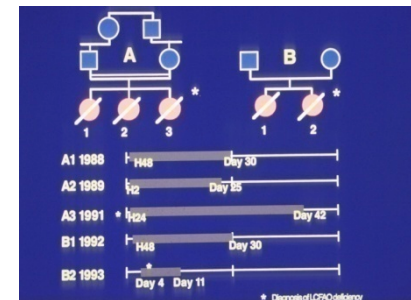
Acyl-CoAs,
Acylcarnitines.
SO, L... (CRM)

Carence de production d'énergie

pas d'ATP, pas de CC, pas de G (def
zaire néoglucogénèse)

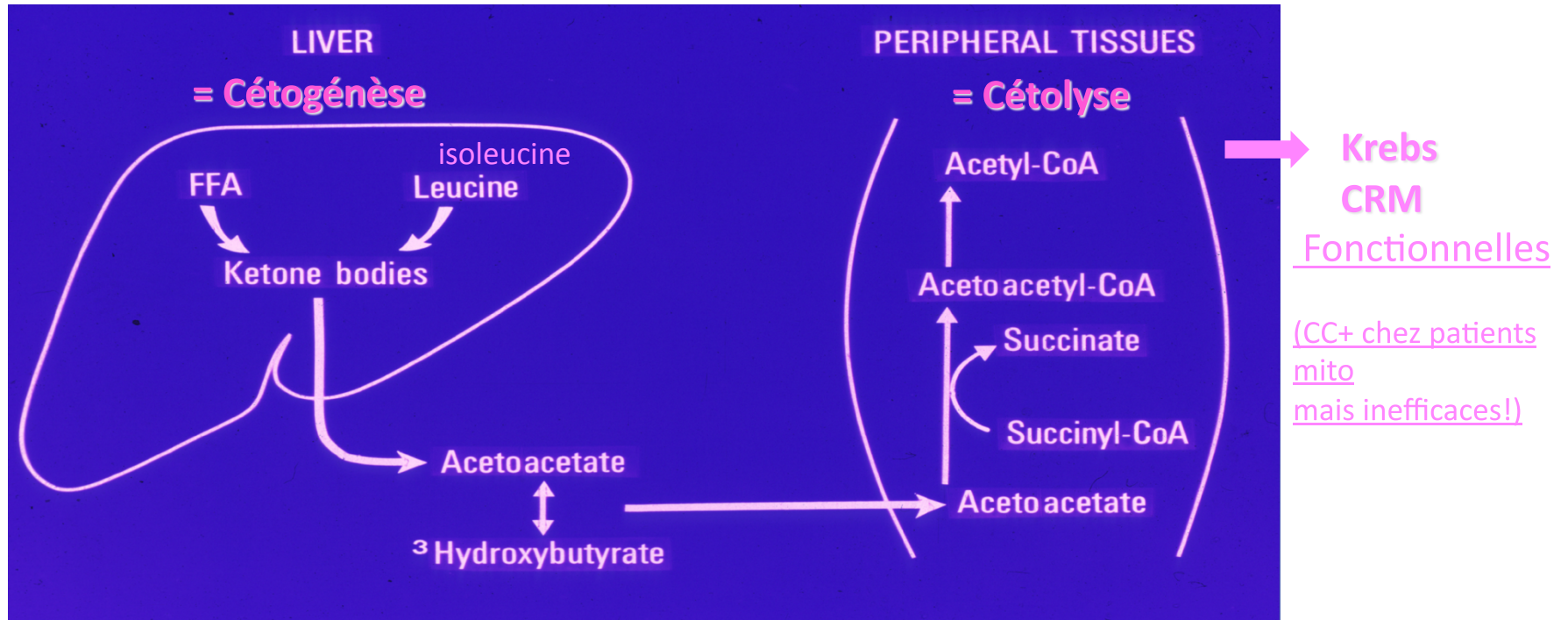
- **Atteintes viscérales :**

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



Hyperinsulinisme: hypoglycémie profonde et pas de corps cétoniques

Corps cétoniques (lipolyse) Ex. fin de nuit, gastroentérite... (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,

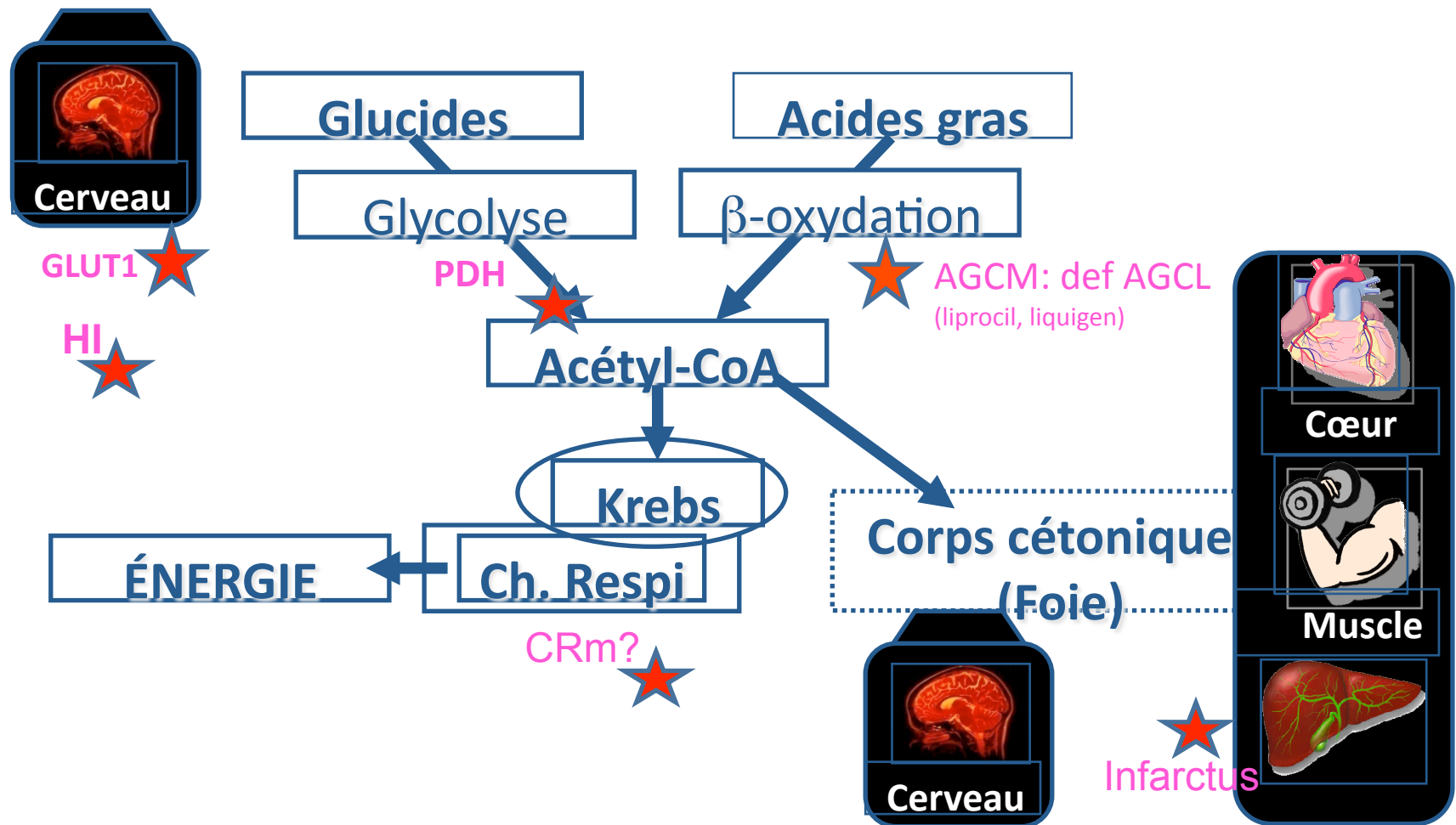
ac 2-méthylacétoacét)

Corps cétoniques

- Voies énergétiques
- Indications
- Modalités d'administration des corps cétoniques
 - Régime cétogène
 - 3OHbutyrate de sodium

Corps cétoniques (TCA/CRM fonctionnels)

> pallier un déficit énergétique



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, hippocampes) 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 Balietti 2010
 - Myocarde rat...

Autres déficits ?

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**; ≠ hydroxybutyrate
- **Mécanismes**
 - Action directe (hydrophobe > mb)
 - Canaux Na, Ca, Cl (mvts ioniques): ↓ excitab neuronale
 - Canaux K⁺ si glucose limité, dimin ATP/ADP, ouverture des canaux, hyperpolarisation des membranes
 - NT excitateurs ↓ (aspartate et glutamate) en intervenant sur TCA
 - ↓ cytokines inflam (processus inflammatoire: par E, ↑ cytok)
- **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)

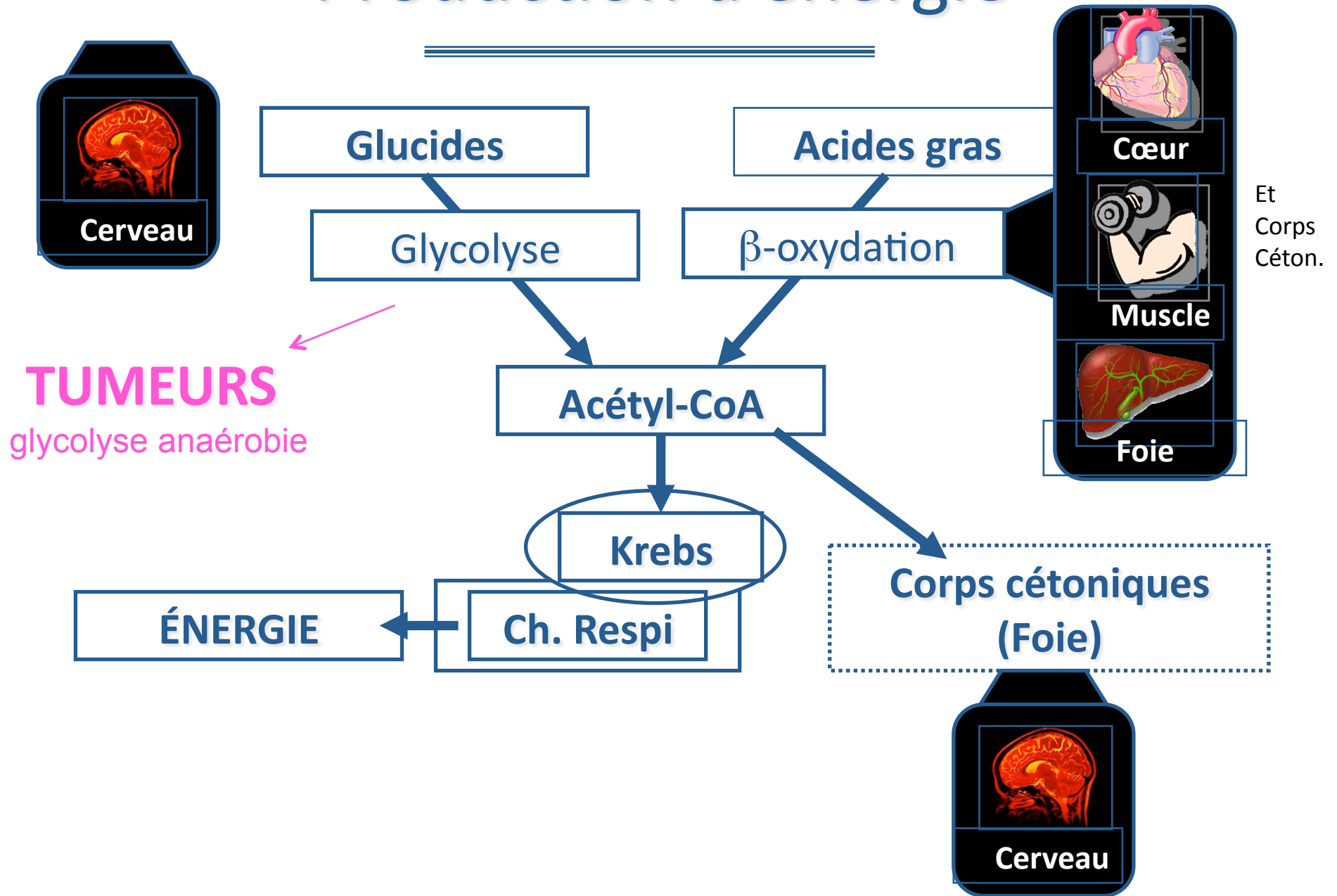
Le vieillissement cérébral

- 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 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 > Apoptose ; SDH ↓
- CC ou TGCM pour
- ↑ acetylCoA
 - être utilisé pour TCA
 - substrat pour synthèse acetylcholine et Chol (DHA pour les phospholipides des mb neuronales); dim DHA sérum = facteur de risque
 - 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 amyloïdose
- Essais cliniques
- EFA améliore AZ et limite son apparition
 - TGCM et ↓ glucose: augmente mémoire

Neuroprotection

- **Ischémie hypoxie**
 - » Résulte d'une excitotoxicité du glutamate, surcharge intracellulaire en calcium, dysfonction mitochondriale, ROS
 - » CC ↓ contusion corticale dans les 1ers j ; OHbutyrate a un rôle + sur perte neuronale
 - » Canal K TREK-1; AGPI > activation TREK-1 > circulation pendant ischémie (ischémie, stroke...)
- **Trauma** > oedème, cytochrome c release, and cellular apoptosis were induced after TBI ; KD reduced these changes dramatically
- **Mal neurodégénératives (Parkinson / SLA / Alzheimer), Neuroprotection par**
 - » Source énergie / ↑ expression gènes, stimulation biogénèse mitochondriale
 - » SO, ↑ glutathione peroxydase dans 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)
 - » Calcium intracellulaire = médiateur de mort cellulaire : CC protège
 - » Chol non estérifié (cx régulateur de l'homéostasie Chol) perturbé

Production d'énergie



Tumeurs

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

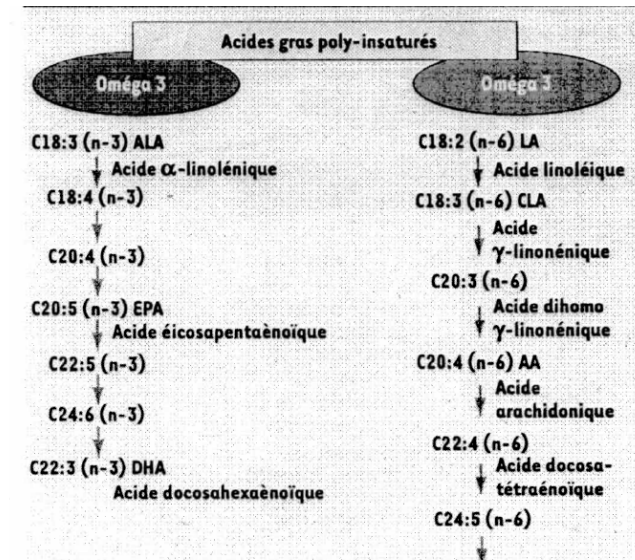
- Glycolyse anaérobie = Avantage sélectif > Tumeurs sont dépendantes du glucose
 - > Pyruvate > Energie, et Synthèse de substrats pour les voies biosynthétiques (Cell x)
- ↑ niveaux de GLUT1 > n'est pas en pénurie de glucose
- Régime cétogène limite/arrête la prolif cell (en particulier 3-omega et TGCM)
 - 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

Corps cétoniques

- Voies énergétiques
- Indications
- Modalités d'administration des corps cétoniques
 - Régime cétogène
 - 3OHbutyrate de sodium

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
- Conséquences
 - Des lipides
 - Pas de glucose



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

2) EXEMPLES DE REPAS :

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



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

Gras / interdiction glucose; Formation parents pdt 5 j

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

Contre-indication: déficit OAG (acylcarnitines plasmatiques, CAOu); 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

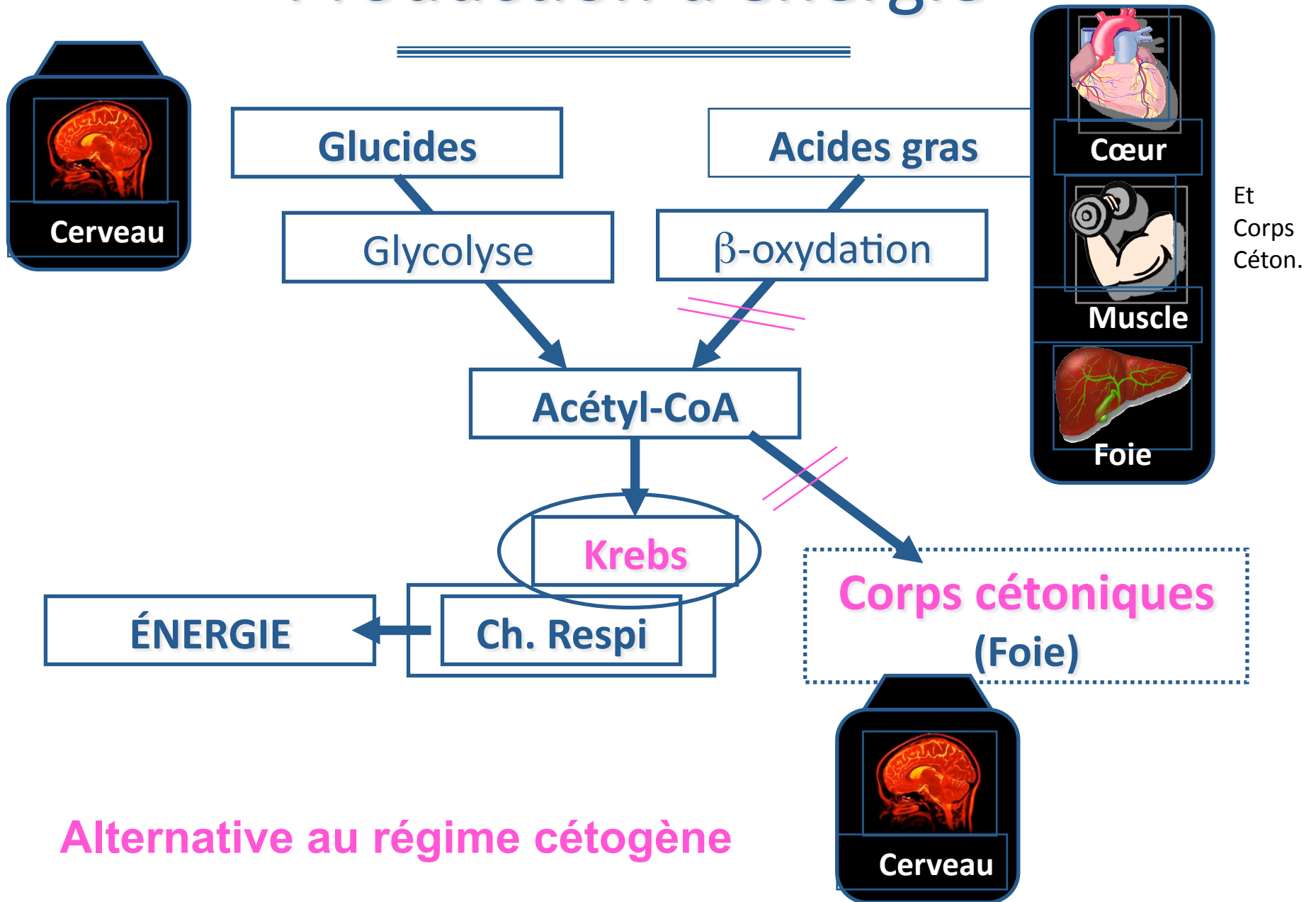
Complic cardiovasculaires
 Ostéoporose...

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	Passé 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	/

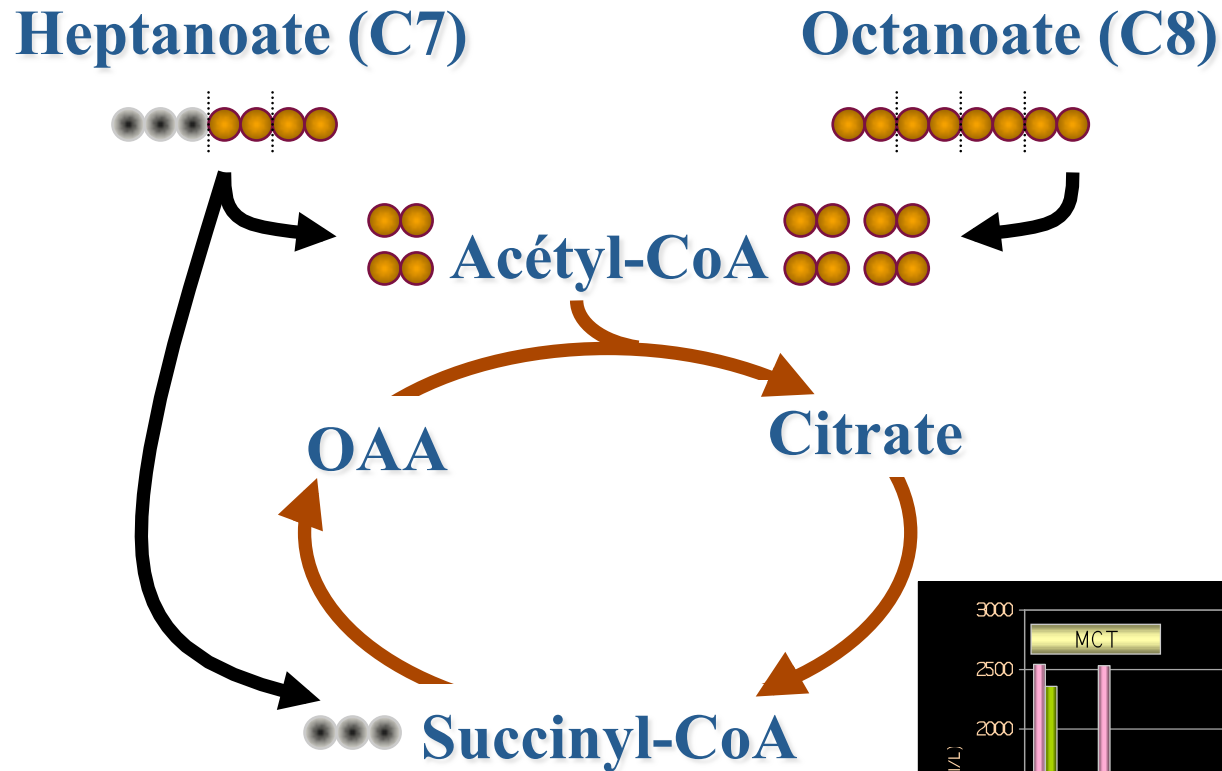
Production d'énergie



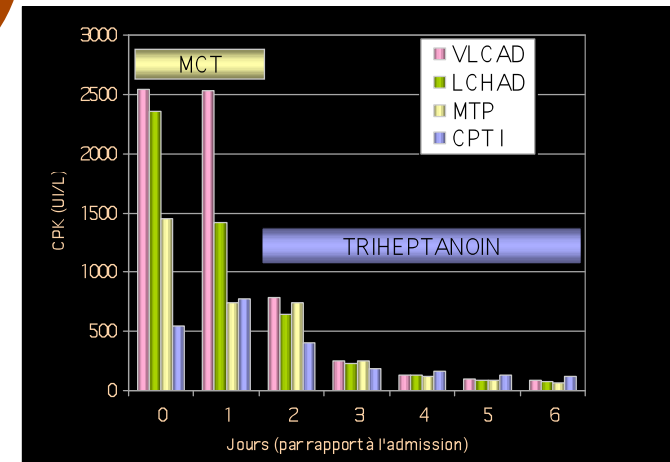
Alternative au régime cétogène

Autres sources d'acétyl-CoA = Triheptanoïne

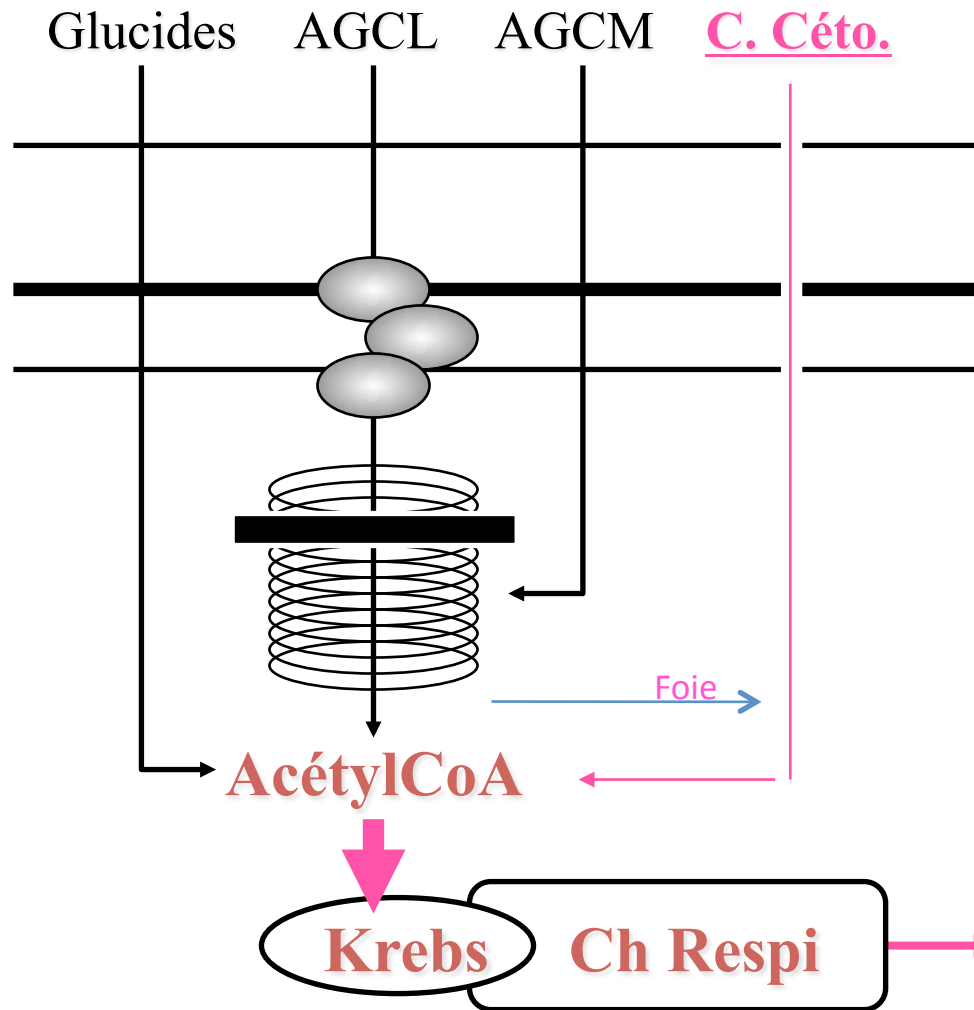
Faire tourner le cycle de Krebs



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)
 - Déficit de l'oxydation des acides gras
 - Hyperinsulinisme
 - PDH?
 - GLUT1? Ne marche pas
 - CI? Autres Cx ? (SDH...)

- Epilepsie ? A priori pas hydroxybutyrate!



Que faire du glucose ?

Régimes cétoènes et corps cétoniques

- pour rester jeunes, beaux et en bonne santé ?

Vieillessement
Tumeurs...

