

### Corps cétoniques

#### Classification

#### Supplément C

Suppléments pour lesquels il existe des preuves scientifiques qui s'opposent à leur utilisation ou pour lesquels il n'existe pas encore de recherche. L'utilisation de supplément C n'est pas explicitement recommandée et les informations les concernant ne servent qu'à argumenter la raison pour laquelle ils ne sont pas classés parmi les suppléments A, B ou D.

#### Description générale

Les composés acétoacétate, bêta-hydroxybutyrate et acétone font partie des corps cétoniques. Les corps cétoniques sont des composés organiques formés à partir d'acides gras, qui se forment notamment en cas de situation métabolique catabolique (p. ex. faim, jeûne, apport limité en hydrates de carbone) et sont alors à la disposition du cerveau et des muscles squelettiques comme source d'énergie alternative.<sup>1</sup>

La production endogène de corps cétoniques le matin à jeun est faible et s'élève à environ 0,25 mmol/min (= environ 35 g/24h). En revanche, après une phase de jeûne d'environ 5 jours, la production de corps cétoniques atteint des valeurs de 1-2 mmol/min (=140-280 g/24h).<sup>2</sup>

Par le fait que les corps cétoniques peuvent servir de source d'énergie alternative, ils ont été de plus en plus utilisés ces dernières années, en particulier dans les sports d'endurance tels que le cyclisme, dans l'espoir d'obtenir des effets d'amélioration des performances.

#### Métabolisme, fonction, effets généraux

Une forte réduction de l'apport en glucides entraîne une diminution des réserves de glycogène musculaire et hépatique. Cela entraîne alors une mobilisation accrue des acides gras à partir du tissu adipeux, dans le but de fournir suffisamment d'énergie. Dans ces conditions, une partie de l'acétyl-Coenzyme A provenant des acides gras est transformée en corps cétoniques par les mitochondries du foie. L'acétoacétate qui en résulte est ensuite métabolisé enzymatiquement en bêta-hydroxybutyrate ou décarboxylé spontanément en acétone. Alors que la majeure partie de l'acétone est éliminée dans l'urine ou perdue par la respiration, l'acétoacétate et le bêta-hydroxybutyrate parviennent dans le sang. De là, ils sont transportés par le flux sanguin vers les tissus ayant des besoins métaboliques élevés (cerveau, muscle cardiaque, muscles squelettiques). Une fois dans les tissus concernés, les corps cétoniques traversent le plasma et la membrane mitochondriale à l'aide du transporteur de monocarboxylase, où ils sont à nouveau transformés en acétyl-CoA et sont ensuite disponibles comme source d'énergie alternative via le cycle du tricarboxylate (pour plus de détails, voir l'article de revue de Pinckaers et al., 2017<sup>3</sup>). En plus de leur rôle de source d'énergie alternative, les corps cétoniques jouent également un rôle important dans la régulation de la consommation de substrats dans la musculature squelettique<sup>4</sup> ainsi que dans la transmission de signaux cellulaires et

dans la transcription<sup>1,5</sup>. Les corps cétoniques sont également utilisés dans les domaines thérapeutiques les plus divers (Ex. maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou ischémie cérébrale)<sup>6,7</sup>.

#### Effet sur la santé

Comme les corps cétoniques peuvent servir de source d'énergie alternative au glucose pour le cerveau, on a constaté un effet positif sur les performances cognitives des patients atteints de la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer<sup>6,8-10</sup>.

Dans le cadre clinique, les corps cétoniques peuvent également être utilisés comme source d'énergie alternative dans le traitement d'autres maladies (par exemple le syndrome de déficience en GLUT1)<sup>11</sup>. Dans ce cas, l'accent est mis sur une alimentation cétogène. Chez les patients épileptiques, ce mode d'alimentation a également donné des résultats prometteurs en ce qui concerne la fréquence et la gravité des crises d'épilepsie<sup>11</sup>. Le lien entre les maladies liées à l'inflammation et l'effet des corps cétoniques doit encore faire l'objet de recherches supplémentaires. La situation est similaire dans la recherche sur le cancer, où des études cliniques préliminaires ont donné des résultats prometteurs, mais où l'effet d'un régime cétogène sur la croissance des cellules cancéreuses doit encore être étudié.

#### Effets spécifiques en lien avec le sport

Les corps cétoniques peuvent être utilisés dans le sport comme source d'énergie alternative et efficace, mais ils influencent le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines<sup>5</sup>. Cela a déjà été démontré dans des modèles animaux<sup>12</sup>, mais les données des études humaines manquent. Il existe des indices selon lesquels les corps cétoniques pourraient servir de source d'énergie alternative pendant l'effort et ainsi réduire la consommation de glucose, ce qui entraînerait un effet d'économie de glycogène. Cependant, on suppose également que la disponibilité endogène des glucides via le foie est réduite. Bien que les corps cétoniques puissent servir de source d'énergie alternative, il est fort probable que l'oxydation des hydrates de carbone soit également diminuée et que la performance maximale soit ainsi influencée négativement.

Les corps cétoniques jouent un rôle important en tant que médiateurs de signaux et participent à la modulation des processus inflammatoires<sup>13,14</sup>. Les données actuelles ne permettent pas de savoir comment ces propriétés se répercutent sur les éventuelles adaptations à l'entraînement.

#### Supplémentation en esters de cétone et performance

Cox et al. (2016)<sup>15</sup> ont montré une amélioration significative des performances en contre-la-montre chez 8 athlètes entraînés après avoir pris des suppléments d'esters de cétone par rapport à un placebo. D'autres études<sup>16-20</sup> n'ont toutefois pas pu montrer d'amélioration de la performance après une supplémentation. L'étude de Leckey (2017)<sup>21</sup>, menée avec des cyclistes professionnels, a même montré une performance inférieure dans le contre-la-montre de 31 km par rapport au placebo. Une diminution

d'environ 6% de la performance sur 10 km a également été constatée chez les coureurs d'élite après une alimentation cétogène de 5 jours par rapport à une alimentation riche en glucides <sup>22</sup>. De plus, des suppléments d'esters cétoniques ont été administrés aux participants de l'étude du groupe avec alimentation cétogène avant les tests de performance. Cependant, cela n'a pas eu d'effet positif sur l'économie de course ou la performance. Jo et al. (2020) <sup>23</sup> ont étudié l'effet d'une supplémentation de 10 jours sur la performance lors d'une course de 800 m et ont montré une amélioration significative dans le groupe des corps cétoniques, mais pas dans le groupe placebo.

Les principaux résultats de l'étude sont résumés ci-dessous :

- Les corps cétoniques comme source d'énergie alternative pendant l'effort : effet d'économie de glycogène pas clair <sup>17</sup>
- Réduction de l'oxydation des glucides pendant l'effort : pas clair <sup>17,24,25</sup>
- Diminution ou non de la performance dans la zone d'effort de haute intensité (ex. contre-la-montre, course de 5 km) <sup>18,26,27</sup>
- On ne sait pas si une meilleure reconstitution des stocks de glycogène pendant la phase de récupération et si les symptômes du surentraînement peuvent être supprimés <sup>28-30</sup>
- On ne sait pas si la prise de corps cétoniques stimule la production de globules rouges et si cela entraîne une augmentation à long terme du volume sanguin <sup>31</sup>
- Il n'est pas clair si la prise de corps cétoniques peut entraîner une amélioration du sommeil <sup>32</sup>

Compte tenu du manque de données actuelles concernant un effet ergogénique de l'utilisation de corps cétoniques et des coûts élevés liés à une supplémentation correspondante, l'utilisation de corps cétoniques ne peut pas être recommandée.

## Effets secondaires possibles

Des effets secondaires ont été observés sur le tractus gastro-intestinal suite à la supplémentation en corps cétoniques <sup>24</sup>. On ne sait pas non plus comment la supplémentation en corps cétoniques influence l'absorption d'autres nutriments <sup>3</sup>.

## Sources

1. Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab.* Jan 2014;25(1):42-52. doi:10.1016/j.tem.2013.09.002
2. Balasse EO, Féry F. Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Rev.* May 1989;5(3):247-70. doi:10.1002/dmr.5610050304
3. Pinckaers PJ, Churchward-Venne TA, Bailey D, van Loon LJ. Ketone Bodies and Exercise Performance: The Next Magic Bullet or Merely Hype? *Sports Med.* Mar 2017;47(3):383-391. doi:10.1007/s40279-016-0577-y
4. Robinson AM, Williamson DH. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Rev.* Jan 1980;60(1):143-87. doi:10.1152/physrev.1980.60.1.143
5. Newman JC, Verdin E.  $\beta$ -hydroxybutyrate: much more than a metabolite. *Diabetes Res Clin Pract.* Nov 2014;106(2):173-81. doi:10.1016/j.diabres.2014.08.009
6. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* Mar 2004;70(3):309-19. doi:10.1016/j.plefa.2003.09.007
7. Hashim SA, VanItallie TB. Ketone body therapy: from the ketogenic diet to the oral administration of ketone ester. *J Lipid Res.* Sep 2014;55(9):1818-26. doi:10.1194/jlr.R046599

## Utilisation et dosage

Dans la plupart des études, les esters cétoniques ont été administrés sous forme de suppléments à une dose unique de 250 à 750 mg par kg de poids corporel. Il n'existe actuellement que peu de données qui ont examiné la cinétique de l'absorption, le dosage optimal ou les relations avec les effets secondaires ainsi qu'un surdosage et les conséquences à long terme <sup>31</sup>. C'est pourquoi il n'est pas possible de donner ici des indications ou des recommandations sur le dosage et le moment de la supplémentation.

## Remarque finale

Bien que certains articles de revue montrent des résultats positifs dans la recherche fondamentale en physiologie, qui indiquent d'éventuels avantages en termes de performance et de récupération, les suppléments de corps cétoniques n'ont pas été suffisamment étudiés chez les athlètes et les humains en général. C'est pourquoi il n'est pas encore possible d'évaluer de manière définitive dans quelle mesure ces suppléments peuvent être recommandés aux athlètes. L'utilisation offensive des corps cétoniques, observée actuellement dans certains sports, n'est ni compréhensible ni recommandée d'un point de vue scientifique, d'autant plus que des effets négatifs sont tout à fait possibles. A l'avenir, il conviendra d'étudier, avant les effets secondaires, les conséquences à long terme d'une supplémentation ainsi que la concurrence entre les différents fournisseurs d'énergie (par ex. oxydation des glucides, acides gras, corps cétoniques) et le métabolisme des substrats pendant l'effort. En ce qui concerne la performance, certaines études n'ont pas montré d'amélioration, voire de dégradation de la performance. En particulier, rien n'indique que les corps cétoniques apportent un avantage par rapport à un apport optimisé en glucides (le b.a.-ba de l'alimentation en compétition). A l'heure actuelle, il n'est donc pas possible de recommander la prise de ce supplément.

Auteur/e : Dr. Joëlle Flück, PD Dr. Claudio Perret.

Review : Groupe de travail Guide des Suppléments SSNS

Date : Décembre 2024, Version 2.0

Validité : Décembre 2027

8. Veech RL, Chance B, Kashiwaya Y, Lardy HA, Cahill GF. Ketone bodies, potential therapeutic uses. *IUBMB Life*. Apr 2001;51(4):241-7. doi:10.1080/152165401753311780
9. Vanitallie TB, Nonas C, Di Rocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB. Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology*. Feb 2005;64(4):728-30. doi:10.1212/01.WNL.0000152046.11390.45
10. Vanitallie TB. Biomarkers, ketone bodies, and the prevention of Alzheimer's disease. *Metabolism*. Mar 2015;64(3 Suppl 1):S51-7. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.033
11. Longo R, Peri C, Cricrì D, et al. Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry. *Nutrients*. Oct 2019;11(10)doi:10.3390/nu11102497
12. Sato K, Kashiwaya Y, Keon CA, et al. Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. *FASEB J*. May 1995;9(8):651-8. doi:10.1096/fasebj.9.8.7768357
13. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab*. 02 07 2017;25(2):262-284. doi:10.1016/j.cmet.2016.12.022
14. Neudorf H, Durrer C, Myette-Cote E, Makins C, O'Malley T, Little JP. Oral Ketone Supplementation Acutely Increases Markers of NLRP3 Inflammasome Activation in Human Monocytes. *Mol Nutr Food Res*. 06 2019;63(11):e1801171. doi:10.1002/mnfr.201801171
15. Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, et al. Nutritional Ketosis Alters Fuel Preference and Thereby Endurance Performance in Athletes. *Cell Metab*. 08 2016;24(2):256-68. doi:10.1016/j.cmet.2016.07.010
16. Dearlove DJ, Faull OK, Rolls E, Clarke K, Cox PJ. Nutritional Ketoacidosis During Incremental Exercise in Healthy Athletes. *Front Physiol*. 2019;10:290. doi:10.3389/fphys.2019.00290
17. Evans M, Egan B. Intermittent Running and Cognitive Performance after Ketone Ester Ingestion. *Med Sci Sports Exerc*. 11 2018;50(11):2330-2338. doi:10.1249/MSS.0000000000001700
18. Evans M, McSwiney FT, Brady AJ, Egan B. No Benefit of Ingestion of a Ketone Monoester Supplement on 10-km Running Performance. *Med Sci Sports Exerc*. 12 2019;51(12):2506-2515. doi:10.1249/MSS.0000000000002065
19. Shaw DM, Merien F, Braakhuis A, Plews D, Laursen P, Dulson DK. The Effect of 1,3-Butanediol on Cycling Time-Trial Performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. Sep 2019;29(5):466-473. doi:10.1123/ijnsnem.2018-0284
20. Scott BE, Laursen PB, James LJ, et al. The effect of 1,3-butanediol and carbohydrate supplementation on running performance. *J Sci Med Sport*. Jun 2019;22(6):702-706. doi:10.1016/j.jsams.2018.11.027
21. Leckey JJ, Ross ML, Quod M, Hawley JA, Burke LM. Ketone Diester Ingestion Impairs Time-Trial Performance in Professional Cyclists. *Front Physiol*. 2017;8:806. doi:10.3389/fphys.2017.00806
22. Whitfield J, Burke LM, McKay AKA, et al. Acute Ketogenic Diet and Ketone Ester Supplementation Impairs Race Walk Performance. *Med Sci Sports Exerc*. 04 01 2021;53(4):776-784. doi:10.1249/MSS.0000000000002517
23. Jo E, Silva Ms SC, Auslander PhD AT, et al. The Effects of 10-Day Exogenous Ketone Consumption on Repeated Time Trial Running Performances: A Randomized-Control Trial. *J Diet Suppl*. Oct 2020:1-15. doi:10.1080/19390211.2020.1838022
24. Evans M, Cogan KE, Egan B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *J Physiol*. 05 2017;595(9):2857-2871. doi:10.1113/JP273185
25. Evans M, Patchett E, Nally R, Kearns R, Larney M, Egan B. Effect of acute ingestion of  $\beta$ -hydroxybutyrate salts on the response to graded exercise in trained cyclists. *Eur J Sport Sci*. Apr 2018;18(3):376-386. doi:10.1080/17461391.2017.1421711
26. Valenzuela PL, Morales JS, Castillo-García A, Lucia A. Acute Ketone Supplementation and Exercise Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Sports Physiol Perform*. Feb 2020:1-11. doi:10.1123/ijssp.2019-0918
27. Prins PJ, Koutnik AP, D'Agostino DP, et al. Effects of an Exogenous Ketone Supplement on Five-Kilometer Running Performance. *J Hum Kinet*. Mar 2020;72:115-127. doi:10.2478/hukin-2019-0114
28. Vandoorne T, De Smet S, Ramaekers M, et al. Intake of a Ketone Ester Drink during Recovery from Exercise Promotes mTORC1 Signaling but Not Glycogen Resynthesis in Human Muscle. *Front Physiol*. 2017;8:310. doi:10.3389/fphys.2017.00310
29. Holdsworth DA, Cox PJ, Kirk T, Stradling H, Impey SG, Clarke K. A Ketone Ester Drink Increases Postexercise Muscle Glycogen Synthesis in Humans. *Med Sci Sports Exerc*. 09 2017;49(9):1789-1795. doi:10.1249/MSS.0000000000001292
30. Evans M, McClure TS, Koutnik AP, Egan B. Exogenous Ketone Supplements in Athletic Contexts: Past, Present, and Future. *Sports Med*. Dec 2022;52(Suppl 1):25-67. doi:10.1007/s40279-022-01756-2
31. Poffé C, Robberechts R, Van Thienen R, Hespel P. Exogenous ketosis elevates circulating erythropoietin and stimulates muscular angiogenesis during endurance training overload. *J Physiol*. Jun 2023;601(12):2345-2358. doi:10.1113/JP284346
32. Robberechts R, Albouy G, Hespel P, Poffé C. Exogenous Ketosis Improves Sleep Efficiency and Counteracts the Decline in REM Sleep after Strenuous Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. Nov 01 2023;55(11):2064-2074. doi:10.1249/MSS.0000000000003231
33. Stubbs BJ, Cox PJ, Evans RD, et al. On the Metabolism of Exogenous Ketones in Humans. *Front Physiol*. 2017;8:848. doi:10.3389/fphys.2017.00848
34. Clarke K, Tchabanenko K, Pawlosky R, et al. Kinetics, safety and tolerability of (R)-3-hydroxybutyl (R)-3-hydroxybutyrate in healthy adult subjects. *Regul Toxicol Pharmacol*. Aug 2012;63(3):401-8. doi:10.1016/j.yrtph.2012.04.008