



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Les corps cétoniques et les performances en endurance. Qu'en penser en 2019 ?



Ketone bodies and endurance performance. What about in 2019?

X. Bigard

Union Cycliste Internationale, chemin de la Mêlée, 12, 1860 Aigle, Suisse

Reçu le 5 septembre 2019 ; accepté le 10 octobre 2019

Disponible sur Internet le 10 novembre 2019

MOTS CLÉS

Sels de corps cétoniques ;
Esters de corps cétoniques ;
Glycogène ;
Cognition

Résumé

Objectifs. — La nutrition joue un rôle indéniable pour l'excellence des performances dans les sports d'endurance. Les réserves en glucose de l'organisme sous forme de glycogène étant limitées, toute épargne du glycogène et tout substrat alternatif au glucose peuvent être utiles pour les performances. C'est ainsi que ces dernières années, les stratégies nutritionnelles destinées à augmenter la disponibilité en corps cétoniques ont bénéficié d'un certain engouement. L'objectif de cette revue est de faire l'état des connaissances actuelles sur l'intérêt que peuvent représenter les régimes cétogènes (RCet) ou les compléments alimentaires à base de corps cétoniques (CC) sur les performances dans les sports d'endurance.

Actualités. — Les RCet sont mal tolérés par les sportifs, ce qui justifie le développement de compléments alimentaires à base de sels ou d'esters de CC (ECC). Les ECC assurent une bonne disponibilité plasmatique de β -hydroxybutyrate (β HB), le principal CC métabolisable, avec un effet dose ; celle-ci reste cependant très dépendante des apports en glucose qui doivent être réduits au maximum. La consommation de sels ou d'ECC augmente la part prise par les CC dans la fourniture d'énergie au cours de l'exercice, ce qui entraîne une baisse de la glycolyse. Compte tenu des effets décrits des CC sur le métabolisme énergétique, certaines des réponses permettent de penser que les CC peuvent améliorer les performances au cours d'exercices uniques en endurance, et d'autres qui tendent à conclure à l'inverse. La prise de compléments alimentaires de sels de CC altère ou au mieux n'améliore pas les performances en endurance. Les études actuellement disponibles ne permettent pas d'attribuer aux ECC des effets favorables pour les performances. Tout au plus, les ECC permettent de limiter la fatigue induite par un cycle de surcharge de travail à l'entraînement, mais sans améliorer pour autant les performances en endurance. Les sels et esters de CC sont fréquemment à l'origine de troubles digestifs qui sont en relation avec la dose ingérée ; dans certaines études, tous les sujets ont présenté des troubles digestifs, certes de gravité variable, mais qui sont toujours pénalisants pour les performances.

Adresse e-mail : xbigard@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.scispo.2019.10.002>

0765-1597/© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Ketone salts;
Ketone esters;
Glycogen;
Cognition

Perspectives. — Les effets potentiels des CC sur les fonctions cognitives devraient être étudiés de manière plus précise, avec une indication potentielle dans certains sports comme les sports collectifs. Il en est de même des effets des CC sur la régulation épigénétique de certains gènes importants pour les réponses à l'entraînement.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Objectives. — Nutrition plays a key role for performance in endurance sports. Because the glucose stores of the body, i.e. muscle and liver glycogen, are limited, any preservation of glycogen stores and any alternative substrate to glucose can be useful for the physical performances. Some recent nutritional strategies aimed at increasing the availability of ketone bodies have been viewed with some enthusiasm. The aim of this review is to present the current state of knowledge on the interest that can be represented by ketogenic diets (RCet) or ketone dietary supplements (CC) on performance in endurance sports.

News. — RCet are poorly tolerated by athletes, which justifies the development of exogenous ketone supplements as ketone salts or ketone esters (ECC). ECCs provide good plasma availability of β -hydroxybutyrate (β HB), the main CC used by oxidation, with a dose effect ; however, the CC oxidation remains highly dependent on glucose intake which must be reduced to a minimum. The ketone salts or ECC intakes increase the rate of CCs in the energy supply during exercise, which leads to a decrease in the glycolytic activity and glucose use. Given the well-known effects of CC on energy metabolism, some of these responses suggest that CCs may improve performance during single endurance exercises, and others tend to conclude the opposite. Ketone salts are now known to either alter or at the best not improve endurance performance. On the other hand, the currently available studies do not support positive effects of ECC for performance during endurance exercises. At best, ECCs could limit the fatigue induced by a training cycle of marked increased workload, but without improving performance in endurance exercises. Both ketone and ester salts are frequently at the origin of gut disorders that also are related to the dose ingested ; in some studies, all the subjects presented gut disorders, of varying intensity, but which are always deleterious for endurance performances.

Prospects and Projects. — The potential effects of CC on cognitive functions should be studied more precisely, with a potential interest in some sports such as team sports. The effects of CC on the epigenetic regulation of some genes important for the responses to endurance training should also be studied in further experiments.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Parmi tous les déterminants des performances physiques en endurance, la nutrition joue un rôle des plus importants. Des règles nutritionnelles adaptées permettent de retarder l'apparition de la fatigue et de mieux récupérer des compétitions ou de séances d'entraînement particulièrement intenses. Définir la quantité et la qualité des apports énergétiques, et envisager une préparation nutritionnelle spécifique résultent d'un objectif général d'optimisation de la disponibilité des substrats et du rapport d'oxydation du glucose et des acides gras. Au cours de l'exercice prolongé, la contribution des différentes voies métaboliques d'oxydation du glucose et des acides gras est déterminée par la puissance et la durée de l'exercice [1]. Plus la puissance de l'exercice augmente, plus le travail musculaire devient dépendant du glucose (Fig. 1) ; on estime ainsi que pour des puissances d'exercices supérieures à 75 % de la consommation maximale d'oxygène (VO_2 max), le glycogène musculaire devient la source essentielle d'énergie [2]. Or les réserves de glucose restent limitées dans l'organisme, ce qui renforce toute l'importance de l'entraînement en endurance

dont les réponses métaboliques favorisent l'oxydation des acides gras, épargnent les réserves en glucose sous forme de glycogène, et majorent les réserves de l'organisme sous forme de glycogène.

C'est dans ce contexte que des stratégies de préparation nutritionnelle ont vu le jour afin, soit d'augmenter les réserves de glycogène dans l'organisme en amont des compétitions et des cycles d'entraînement intense, soit d'épargner ces réserves pendant l'exercice. On en a été amené ainsi à rechercher des sources d'énergie alternatives du glucose. Comme au cours de l'exercice la contribution des acides aminés à la fourniture énergétique reste très minoritaire, avoisinant 5 à 10 % des besoins en énergie [3], l'intérêt s'est aussi porté vers les corps cétoniques (CC). En parallèle de leur rôle de substrat métabolique de substitution (au glucose), les CC sont susceptibles d'avoir des effets métaboliques, mais aussi épigénétiques qui peuvent potentiellement améliorer les performances en endurance et les réponses à l'entraînement. On constate depuis quelques années, un véritable engouement autour de l'intérêt que pourraient représenter les CC pour les performances sportives. Souvent repris par les médias grand public sans

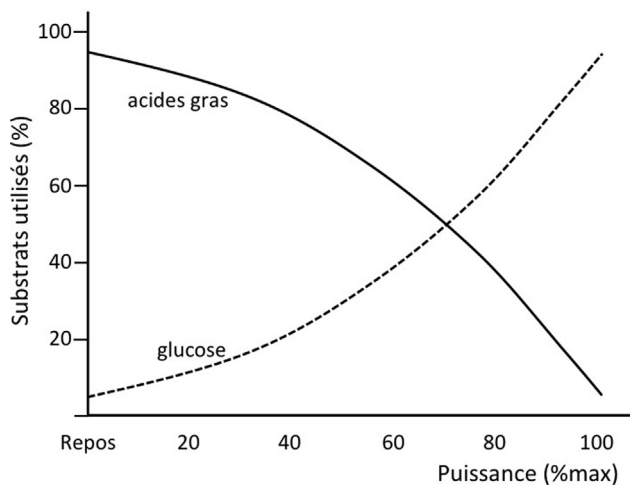


Figure 1 Contributions respectives des 2 principaux substrats utilisés par les muscles au cours de l'exercice, le glucose et les acides gras. Avec l'augmentation de la puissance de l'exercice, la part prise par les acides gras diminue, rendant la poursuite de l'exercice fortement dépendante des réserves en glucose sous forme de glycogène, alors que celles-ci restent physiologiquement limitées. C'est ce qui explique que toute stratégie nutritionnelle épargnant le glycogène ou fournissant une alternative au glucose peut permettre d'améliorer les performances sportives.

suffisamment de prudence, les effets sur les performances des CC méritent maintenant d'être éclaircis sur la base des résultats d'expérimentations les plus récentes à la qualité scientifique est éprouvée.

2. Origine et métabolisme des corps cétoniques

Les CC sont des composés chimiques naturels composés de 4 atomes de carbone, dérivés des acides gras, et qui sont retrouvés à l'état physiologique dans le sang circulant dans toutes les situations de restriction en glucose. Trois différentes substances composent les CC, l'acétoacétate (AcAc), l'acétone, et le β -hydroxybutyrate (β HB). Les précurseurs des CC sont les acides gras libérés à partir des triglycérides du tissu adipeux blanc ; il existe aussi quelques acides aminés cétogéniques, mais qui ne sont à l'origine que de 5 % des CC circulants. Dans les conditions normales ou après une nuit de jeûne, la concentration plasmatique des CC avoisine 0,1 à 0,5 mM.

La présence des CC dans le sang circulant est la résultante de leur production hépatique (cétogenèse) et de leur utilisation métabolique (cétolyse) [4]. La cétogenèse est une voie métabolique essentielle pour la survie, localisée dans les mitochondries péri-veineuses du foie. Elle permet de proposer une alternative métabolique pour le cerveau, les CC représentant pour ce tissu le second substrat énergétique après le glucose. Dans les conditions normales, les baisses concomitantes de la glycémie et de l'insulinémie augmentent la lipolyse et la présence d'acides gras libres dans le courant circulatoire. La cétogenèse hépatique débute par la formation d'AcAc ; ce premier CC est en grande partie réduit sous forme de β HB, le reste de l'AcAc se dégradant en

acétone (totalement éliminé par les urines ou l'air expiré). La cétogenèse est activée par l'augmentation du rapport glucagon/insuline et par la baisse du glycogène hépatique. Par un processus de rétrocontrôle négatif, l'augmentation des CC dans le sang circulant freine la cétogenèse. Une fois synthétisés, les CC passent les membranes biologiques (cellulaires, mitochondriales) et sont libérés dans le courant circulatoire en utilisant une protéine de transport de la famille des transporteurs de monocarboxylates (MCT).

La cétolyse dans les tissus utilisateurs de CC est aussi un processus intra-mitochondrial. Les CC, dont très majoritairement le β HB, traversent les membranes des mitochondries au moyen de l'isoforme 1 des MCT (MCT1). Le β HB est ensuite oxydé en AcAc et l'Acétyl-CoA qui en résulte intègre le cycle de Krebs via la citrate synthase pour permettre la resynthèse d'un grand nombre de molécules d'ATP. Le β HB constitue donc un substrat énergétique potentiel utilisable par oxydation.

3. Disponibilité des CC

La disponibilité des CC dans l'organisme dépend de l'équilibre entre leur production et leur oxydation dans les tissus utilisateurs, principalement le cerveau et les muscles squelettiques.

3.1. Modulations de production endogène des CC

Si une nuit de jeûne ne modifie que peu la disponibilité plasmatique en CC (0,1 à 0,5 mM) [5], un jeûne prolongé de 5 jours augmente leur concentration plasmatique jusqu'à une valeur de 7 à 10 mM. Cependant, le jeûne, quel que soit sa durée, n'augmentera pas la concentration plasmatique de CC au delà de 10 mM.

Un exercice prolongé réalisé à jeun est aussi un moyen d'augmenter la disponibilité plasmatique en CC ; un exercice de 2 h à jeun de la veille augmente la cétonémie mesurée pendant l'exercice (de 0,5 à 1 mM) [6] et pendant la phase de récupération précoce (1 à 4 mM) [7]. L'importance de la production de CC pendant et en récupération de l'exercice est fonction de son intensité, de sa durée, du statut nutritionnel et des apports en substrats avant et pendant sa réalisation. C'est ainsi que les apports de glucose à l'approche de la compétition vont considérablement réduire la production endogène de CC [7]. L'état d'entraînement semble aussi influencer sur la disponibilité en CC, les sujets très entraînés ayant une moindre concentration de CC dans le plasma que les sujets non entraînés, sans qu'on ait pu évaluer de manière directe si c'était la capacité de production des CC qui était réduite par l'entraînement, ou les capacités d'oxydation des CC qui étaient majorées [8].

L'un des moyens les plus efficaces pour augmenter la production endogène de CC, c'est le régime cétoène (RCet). Un RCet est défini par une très faible part de l'apport énergétique sous forme de glucides (moins de 50 g/j, moins de 5 % de l'énergie totale), un apport modéré en protéines (1,5 g/kg/j), la majorité de l'énergie étant apportée par les lipides (plus de 75 % de l'apport énergétique total) [9]. L'apport modéré en protéines est justifié par la nécessité d'avoir une disponibilité en acides aminés juste suffisante pour couvrir les besoins des synthèses protéiques, mais sans

excès, afin de limiter la néoglucogenèse à partir d'acides aminés comme l'alanine. D'une manière générale, il faut plusieurs jours d'un RCet pour obtenir une augmentation des CC plasmatiques, mais cette augmentation va rester modeste [10]. Après 2 à 4 jours d'un RCet on observe une augmentation modérée de la cétonémie (0,8 à 2 mM de β HB, au repos ou durant l'exercice) [9]. Comme la disponibilité en CC va dépendre principalement des apports en glucides, une restriction très importante de ces apports peut augmenter de manière plus importante la cétonémie pour atteindre des valeurs atteignant 6–7 mM de β HB. Il est cependant très difficile pour les athlètes de suivre ce type de régime sur de longues périodes, compte tenu de limites liées à l'intégration sociale, à la disponibilité en aliments, à leur palatabilité, et aux troubles digestifs qui y sont classiquement associés. De plus, la réduction massive des apports glucidiques sur une longue période va diminuer de manière importante les réserves en glycogène, les capacités à oxyder le glucose, et affecter les performances et la tolérance de l'entraînement.

3.2. Hypercétonémie d'origine exogène

Compte tenu de la mauvaise tolérance à long terme des RCet, on s'est rapidement intéressé à des modalités d'apport exogène en CC, en utilisant des compléments alimentaires. Ces compléments existent actuellement sous deux formes, celle de sels ou celle d'esters de CC (ECC). Le principe d'utilisation de ces compléments repose sur le suivi d'un régime riche en glucides (assurant de bonnes réserves glycogéniques), associé à l'apport de sels ou d'ECC (assurant une bonne disponibilité plasmatique en CC).

Les sels de CC sont principalement du β -hydroxybutyrate (β HB) tamponné par du sodium, du potassium ou du calcium. L'importante teneur en sodium de ces compléments peut avoir des effets secondaires sur la santé, ce qui limite leur utilisation prolongée. Leur efficacité pour augmenter la cétonémie, et en particulier la concentration plasmatique de β HB reste limitée. La concentration plasmatique de β HB n'atteint que 0,8 à 1 mM, 1 h à 1 h30 après l'ingestion de respectivement 141 ou 282 mg/kg de poids corporel de sels de CC [11] (Fig. 2). La disponibilité en β HB reste donc très modérée, assez similaire à celle observée dans les suites de jeûnes de courte durée ; la teneur en sels de ces compléments, avec les conséquences sur l'absorption digestive, explique en partie la faible disponibilité en β HB.

Le développement plus récent d'ECC a permis de proposer une alternative aux sels de CC. Les ECC sont des composés liant un ou plusieurs CC (AcAc ou le plus souvent β HB) par des liaisons ester à un précurseur de cétone comme le 1,3-butanediol. Une fois les ECC ingérés, les liaisons ester sont hydrolysées et les CC sont libérés dans le courant circulatoire. L'augmentation de la disponibilité plasmatique de β HB est toujours plus importante avec les esters qu'avec les sels de CC [4] (Fig. 2). Contrairement au jeûne ou aux RCet, la prise de compléments d'ECC induit rapidement une hypercétonémie, dans les 2 h qui suivent l'ingestion, et ce avec un effet dose (Fig. 2). Cette meilleure disponibilité de β HB est en partie expliquée par la présence presque exclusive dans les ECC de l'énantiomère dextrogyre (D-) de β HB, qui est la forme biologiquement active ; les sels de CC, eux, sont

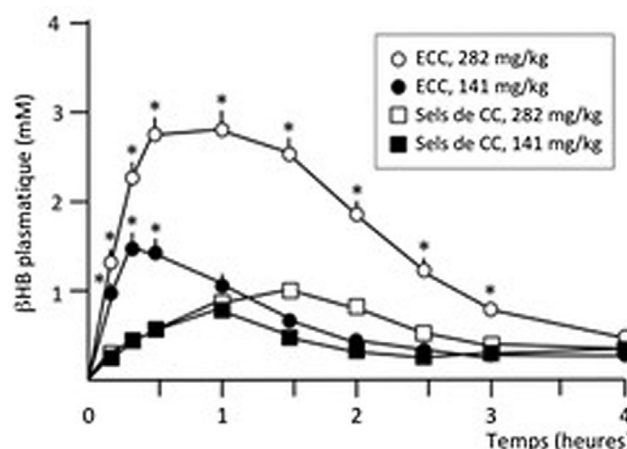


Figure 2 Concentrations plasmatiques de β -hydroxybutyrate (corps cétonique métabolisable), après l'ingestion d'esters de corps cétoniques (ECC) ou de sels de corps cétoniques (CC). Il existe, d'une part, une meilleure disponibilité plasmatique de β -hydroxybutyrate après l'ingestion d'ECC comparativement aux sels de CC, et d'autre part, un effet de la dose ingérée. * différence à $p < 0,05$ par rapport aux doses équivalentes de sels de CC. D'après [11].

un mixte d'énantiomères dextrogyre et lévogyre, cette dernière forme de β HB n'étant pas métabolisable. On considère d'une manière générale que l'hypercétonémie est 50 % plus importante après la consommation d'ECC que de sels de CC [11].

La consommation de 141 mg/kg ou de 342 mg/kg d'ECC augmente la concentration plasmatique de β HB jusqu'à des valeurs de respectivement 1,5 et 2,6 mM 30 min après l'ingestion [11,12] ; la cétonémie atteint 3 mM 60 min après la prise de 282 mg/kg d'ECC [11]. La prise de 400 mg/kg d'ECC augmente la concentration de β HB jusqu'à des valeurs de 3 mM 1 h après l'ingestion ; la cétonémie atteint 6 mM 45 min après l'ingestion de 573 mg/kg d'ECC [13].

Le 1,3-butanediol (1,3-BD) entre dans la composition d'ECC comme le monoester de cétone, mais peut aussi être proposé en tant que tel comme complément alimentaire. Une fois absorbé, le 1,3-BD est capté par le foie et métabolisé en β HB. On a récemment évalué chez l'Homme les effets de la prise de 1,3-BD sur la disponibilité plasmatique de β HB et sur différentes variables métaboliques [14]. La prise de 500 mg/kg de 1,3-BD avec 60 g/h de glucides permet d'augmenter modérément la concentration plasmatique de β HB et la disponibilité en CC (0,9 mM de β HB 30 minutes après la prise orale, et 1 mM en fin d'exercice).

Mais ici aussi, la cétonémie obtenue avec des sels ou esters de CC dépend fortement des apports alimentaires. La prise d'un complément d'ECC (395 mg/kg de poids corporel) avec un repas apportant 600 kcal (rapport glucides/protéines/lipides de 2/1/1) réduit la disponibilité plasmatique de β HB. Comparativement à la prise du complément à jeun, le pic de concentration plasmatique de β HB à 1 h est réduit de 3 à 2 mM, et l'aire sous la courbe calculée sur 4 h est réduite de 27 % [11]. Ces résultats ont des conséquences pratiques chez des athlètes qui ont pour habitude de consommer des quantités importantes

de glucides et d'adapter leurs apports alimentaires aux dépenses énergétiques liées à l'exercice [15].

En somme, on peut augmenter la disponibilité des CC dans l'organisme soit en réduisant de manière très importante les apports en glucose (par le jeûne ou le suivi d'un RCet comprenant moins de 5 % de l'apport énergétique sous forme de glucides), soit en consommant des compléments alimentaires de CC. Ces RCet qui sont définis par des apports très faibles en glucides restent très difficiles à suivre sur plusieurs semaines, et sont mal tolérés par les sportifs. L'augmentation de la concentration plasmatique des CC obtenue avec les sels de CC reste modeste ; elle est plus importante avec les ECC pour lesquels on peut mettre en évidence un effet dose-réponse. Cependant, les effets de ces compléments sur la disponibilité des CC est fortement dépendante des apports glucidiques.

4. Effets de l'exercice sur le métabolisme des CC

Dans les conditions de jeûne, le muscle est le principal utilisateur de CC, au moins au plan quantitatif. Au cours de l'exercice, on observe une augmentation importante de la disponibilité des CC dans le tissu musculaire (plus de 5 fois les concentrations de repos), et une baisse de leur concentration plasmatique, ce qui traduit une augmentation de leur clearance métabolique [4] ; cette notion de clearance métabolique exprime les capacités de l'organisme à extraire les CC (principalement le β HB) du sang circulant, à les oxyder et à les utiliser comme substrats énergétiques.

On a isolé de nombreux facteurs de contrôle de l'utilisation métabolique des CC ; le statut métabolique (état de jeûne ou nourri), l'état d'entraînement (les capacités d'oxydation des CC étant plus importantes à l'état entraîné), l'intensité de l'exercice (effet dose-réponse), modulent le niveau d'utilisation des CC. De même, l'oxydation de β HB est plus importante dans les fibres musculaires à haut potentiel oxydatif ; mais le déterminant le plus important de l'utilisation métabolique des CC, c'est le niveau de cétonémie, et son origine (endogène ou exogène).

4.1. Oxydation des CC d'origine endogène

Lorsque la cétonémie a été majorée par des RCet, le quotient respiratoire moyen mesuré pendant un exercice-test est plus bas que chez les sujets ayant suivi un régime riche en glucides, ce qui confirme l'augmentation de la part prise par les acides gras dans la fourniture d'énergie [16]. Des données assez similaires ont été obtenues après 10 semaines de RCet chez des sujets qui présentent une cétonémie variant de 0,5 à 4,2 mM en fonction des réponses individuelles et du moment de prélèvement [17]. De même, chez des athlètes de niveau international, spécialistes de marche athlétique, 3 semaines d'un RCet dont les lipides représentent 78 % de l'apport énergétique induisent une augmentation de l'oxydation des acides gras, et ce pour chaque vitesse de marche étudiée [9].

En parallèle de l'augmentation des capacités à oxyder les acides gras, toutes les modalités d'augmentation de la cétonémie d'origine endogène induisent une oxydation des CC qui constituent un substrat énergétique se substituant

au glucose. Cependant, les relations entre cétonémie et utilisation métabolique des CC au cours de l'exercice sont d'allure curvilinéaire [5]. Après une nuit de jeûne, pour de faibles cétonémies (concentration de β HB dans le plasma inférieure à 1 mM), la clearance métabolique des CC au cours d'un exercice d'intensité modérée augmente de 50 à 75 % par rapport au niveau de repos [6]. Par contre, lorsque la cétonémie atteint 2–2,5 mM (après par exemple 3 jours de jeûne), on ne constate plus d'augmentation de l'oxydation de β HB par rapport à la situation de repos. Ces données ont été largement confirmées, et on a pu montrer que dès que la cétonémie excédait 3 à 4 mM (telle qu'obtenue après 3–4 jours de jeûne), on observe une nette diminution de l'oxydation de β HB au cours de l'exercice [6]. Mais même dans les meilleures conditions d'oxydation des CC, leur contribution à la fourniture énergétique pendant l'exercice reste de faible importance, n'excédant pas 2 à 10 % des besoins en énergie.

On retient donc une atténuation progressive de l'oxydation des CC avec l'augmentation de la cétonémie ; on estime que pour de faibles concentrations de CC (0,1 à 0,5 mM), les muscles peuvent extraire jusqu'à 50 % des CC circulants alors que seuls 5 % des CC sont oxydés par les muscles lorsque la cétonémie atteint 6 à 7 mM [6]. Dans ces conditions d'augmentation de la disponibilité d'origine endogène, la mobilisation des CC à partir du foie (tissu de synthèse) n'est pas un facteur limitant leur oxydation, et l'hypothèse d'une inhibition directe de l'oxydation de β HB par l'AcAc ou par une augmentation des acides gras libres a été avancée [18]. Cette inhibition de la cétolyse musculaire en cas de cétonémie élevée est un processus adaptatif important qui permet de limiter l'oxydation des CC par le muscle, préservant la disponibilité des CC pour le système nerveux central.

4.2. Oxydation des CC d'origine exogène

La situation idéale afin de préserver le niveau d'oxydation des CC, serait d'obtenir une augmentation modérée de leur disponibilité dans le plasma (sans excès, afin d'éviter leur rétrocontrôle négatif sur l'oxydation de β HB), sans augmentation des acides gras libres plasmatiques (qui ont aussi un effet inhibiteur sur l'oxydation de β HB), tout en conservant des réserves optimales en glycogène musculaire (ce qui ne peut être obtenu par les RCet). Indépendamment des différentes stratégies nutritionnelles, la prise de CC sous forme de compléments entraîne une hypercétonémie d'origine exogène, sans réponses hormonales susceptibles d'augmenter la libération des acides gras et/ou de réduire les réserves en glycogène.

Quelques études ont permis de montrer que la prise de compléments de CC augmentait l'oxydation de β HB. Dans une étude maintenant ancienne, la prise de sels d'AcAc a permis d'augmenter la concentration plasmatique de β HB dès le début d'un exercice prolongé ($\sim 3,5$ mM) [19]. La baisse de β HB d'environ 2 mM dans le sang circulant à l'issue d'un exercice de 2 h à 52 % VO_2max traduit une augmentation de la clearance métabolique des CC et de l'oxydation de β HB comme substrat énergétique. La contribution relative des CC à la production d'énergie sur un exercice de 2 h n'est que de 2 %, ce qui reste faible. Cependant, la lactatémie est

inférieure d'1 mM aux valeurs mesurées lorsque l'exercice est précédé d'un jeûne de 3 à 5 jours, ce qui suggère une inhibition de la glycolyse. Bien que la contribution des CC à la production d'énergie reste faible, l'augmentation de la cétonémie a des conséquences métaboliques sur le type de substrat utilisé au cours de l'exercice.

Dans une autre étude réalisée chez des cyclistes très entraînés, une hypercétonémie a été induite par la prise de 573 mg/kg d'esters de CC (ECC), avec une augmentation de β HB dans le sang circulant (~ 6 mM de β HB 30 min après l'ingestion) [13]. À l'issue de 45 min d'exercices à puissance constante (40 et 75 % de la puissance maximale aérobie), les auteurs observent une baisse de la concentration sanguine de β HB, et ce en fonction de l'intensité de l'exercice (respectivement -2 et $-3,5$ mM de β HB par rapport aux valeurs de repos). Chez ces cyclistes d'excellent niveau, la contribution des CC à la fourniture énergétique atteint 16 à 18 % de la dépense totale. La prise d'ECC permet de limiter la glycolyse, ce qui est attesté par une baisse de 2–3 mM de la lactatémie d'exercice. Les ECC permettent de même d'épargner le glycogène, de réduire l'utilisation métabolique des acides aminés, et d'augmenter l'oxydation des acides gras libérés à partir des triglycérides intramusculaires [13]. Des données similaires ont été obtenues récemment chez des cyclistes après consommation d'un complément associant ECC (573 mg/kg, 40 % de l'apport énergétique) et glucides (60 % de l'apport énergétique) [4] ; comparativement à un complément isoénergétique composé exclusivement de glucides, l'association ECC + glucides augmente la concentration plasmatique de β HB de 1,5 à 3 mM et induit des réponses métaboliques favorables pour les performances physiques.

La prise de 500 mg/kg de 1,3-BD, 30 min avant le début d'un exercice de course à pied de 60 min à vitesse constante, suivi d'une course à vitesse libre épuisante de 5 km entraîne bien une augmentation de la disponibilité de β HB [14]. La meilleure disponibilité de ce CC permet d'abaisser la concentration sanguine de lactate. Ce qui permet de suggérer que le 1,3-BD, utilisé dans les conditions de cette étude, réduit l'oxydation du glucose et épargne les réserves de l'organisme en glycogène.

En somme, l'augmentation de la disponibilité de CC dans le plasma, principalement en β HB, induit une augmentation de leur oxydation. Cependant, les relations entre cétonémie et oxydation des CC ne sont pas linéaires et on retient une atténuation progressive de l'oxydation des CC avec l'augmentation de la cétonémie. La consommation de sels ou d'esters de CC augmente la part prise par les CC dans la fourniture d'énergie au cours de l'exercice, ce qui entraîne une baisse de la glycolyse.

5. CC et performances physiques

5.1. Hypothèses métaboliques et biologiques

L'augmentation de la disponibilité en CC est en théorie susceptible d'améliorer les performances physiques au cours d'un exercice unique de longue durée, et ce pour au moins trois raisons, les CC représentent une source complémentaire d'énergie utilisable par oxydation, ils peuvent moduler le métabolisme des glucides et des lipides, et

ils sont susceptibles d'avoir des effets favorables sur les capacités cognitives [15]. De plus, on a montré que les CC sont à l'origine de réponses épigénétiques favorables à l'amélioration des capacités oxydatives, ce qui sur le long terme, permettrait d'optimiser les réponses à l'entraînement en endurance.

5.1.1. Les CC, ressource énergétique complémentaire

Les CC peuvent en effet être directement oxydés avec un quotient respiratoire de 1 pour l'AcAc, et de 0,89 pour le β HB. En tant que substrats de substitution au glucose au cours de l'exercice, les CC peuvent permettre d'épargner les réserves en glycogène. Par contre, à l'inverse, les CC sont des inhibiteurs de la production hépatique de glucose et des inhibiteurs de l'activité de l'enzyme pyruvate déshydrogénase (PDH), facteurs qui pénalisent la disponibilité en glucose pour le muscle et l'activité de la glycolyse. Cependant, ces conséquences métaboliques affectent négativement les performances lors d'activités sportives de longue durée pour lesquelles les capacités à produire des efforts intenses et de courte durée sont aussi de grande importance (cyclisme, triathlon, etc.).

5.1.2. CC et oxydation des acides gras

Dans un autre registre, on a montré récemment qu'au cours d'un exercice de pédalage de 2 h à puissance constante, équivalente à 75 % de la puissance maximale, les ECC augmentent l'utilisation des triglycérides intramusculaires [13]. Ce constat peut être interprété comme étant bénéfique pour les performances en endurance, par l'épargne de glycogène qui y est associée. Cependant, les CC sont aussi à l'origine d'une baisse de la disponibilité des acides gras dans le courant circulatoire soit par réduction de l'effet lipolytique des catécholamines, soit par une hyperinsulinémie elle-même antilipolytique [20]. Ce dernier constat n'est pas favorable à une parfaite disponibilité en acides gras au cours de l'exercice.

5.1.3. CC et performance cognitives

Les CC jouent un rôle important pour la couverture énergétique des neurones ; c'est pourquoi ils ont pu être indiqués dans le cadre de pathologies neurodégénératives. Ils ont aussi été historiquement indiqués chez des patients épileptiques. Les effets des CC sur les performances cognitives ont principalement été étudiés sur des modèles animaux. C'est pourquoi l'hypothèse du maintien des performances cognitives par les CC dans des situations d'exercices prolongées doit être testée chez le sportif.

5.1.4. CC, régulations épigénétiques et réponses à l'entraînement en endurance

Les CC font partie de ce groupe de substrats qui en plus de leur contribution à la fourniture énergétique, sont des régulateurs de la signalisation intracellulaire et des réponses adaptatives des différents tissus à l'exercice. Des études récentes ont montré que le β HB était un inhibiteur des histone-désacétylases (HDAC) [21]. Les HDACs sont des enzymes qui ont pour propriété de libérer des radicaux acétyls présents sur les histones, constituants protéiques des chromosomes qui assurent la structuration des nucléosomes. En général, la désacétylation des histones est associée avec

une répression de la transcription génique ; à l'inverse, les inhibiteurs de HDAC favorisent la transcription génique. Le β HB est un inhibiteur de 2 classes de HDAC présentes dans les muscles squelettiques ; une hypothèse non encore démontrée à ce jour, consiste à envisager que les compléments de CC puissent lever l'inhibition des HDAC sur l'expression des gènes codant pour des protéines essentielles pour les performances comme le transporteur de glucose insulino-dépendant GLUT4 et le régulateur clef de la biogenèse mitochondriale, PGC-1 α [4].

Il y a donc des réponses métaboliques qui permettent de penser que les CC sont susceptibles d'améliorer les performances au cours d'un exercice unique en endurance, et d'autres qui tendent à conclure à l'inverse. Est-ce que les CC permettent d'épargner les réserves en glycogène ou freinent l'utilisation du glucose au cours des exercices intenses ? Est-ce que les CC augmentent l'utilisation des acides gras provenant des triglycérides intramusculaires ou limitent la disponibilité plasmatique des acides gras au cours de l'exercice et leur oxydation ?

5.2. Effets mesurés sur les performances physiques

5.2.1. ...des hypercétonémies endogènes

Les effets métaboliques des modulations endogènes de la cétonémie par le jeûne ou les régimes cétogènes sont fortement dépendants de la déplétion du glycogène hépatique et musculaire. Un RCet très riche en graisses et pauvre en glucides diminue les capacités de la glycolyse, ce qui réduit les capacités de travail à l'entraînement [22], et affecte négativement les performances, notamment au cours d'activités comportant des phases de haute intensité nécessitant des capacités glycolytiques optimales [23,24]. Si certaines expérimentations ont pu montrer une certaine efficacité des RCet sur les capacités en endurance, le transfert de ces résultats au sport de haut niveau reste très discutable dans la mesure où à haut niveau, les épreuves d'endurance sont toujours une combinaison d'activités d'intensité modérée à élevée, et d'activités de très haute intensité ; pour réaliser ces activités de très haute intensité et de courte durée, il faut que les capacités glycolytiques soient parfaitement conservées [15].

L'une des questions importantes posées par les RCet, c'est la nécessité d'une période d'adaptation à ce type de régime qui dure en général de 2 à 4 semaines, période pendant laquelle les athlètes sont fatigués et ont une baisse de performance [25]. Cependant, ce type de régime suivi pendant 12 semaines entraîne une baisse importante de masse grasse (en moyenne 5,9 kg, contre 0,5 kg chez des sujets qui suivent un régime riche en glucides) [16]. En cyclisme, on observe alors une amélioration de la puissance mécanique maximale relative (rapportée au poids corporel) mesurée au cours d'exercices courts et de haute intensité [16]. Par contre, la puissance mécanique absolue, celle développée par le coureur indépendamment de son poids corporel, ne varie pas. Dans cette étude, les auteurs observent une faible amélioration, non significative, des performances réalisées sur un contre la montre cycliste de 100 km, réalisé dans les conditions de laboratoire. Des données assez similaires ont été rapportées sur la composition corporelle de

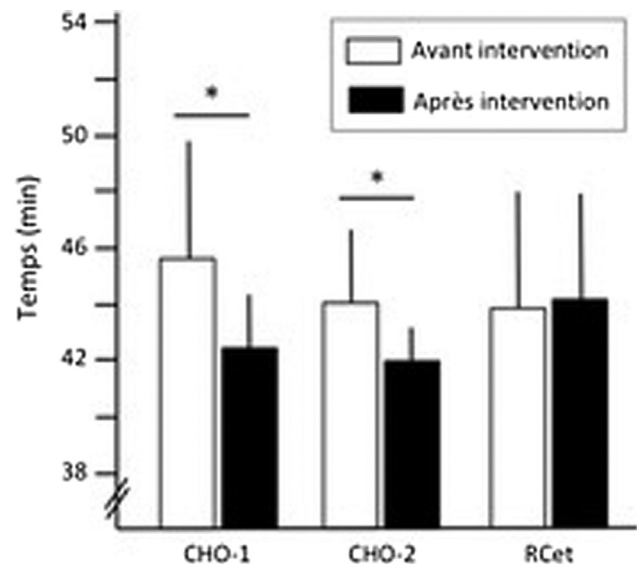


Figure 3 Performances réalisées sur une course de 10 km en marche athlétique avant et après le suivi de 3 programmes nutritionnels sur 3 semaines, associés à un cycle d'entraînement intensif. Deux de ces régimes (CHO-1 et CHO-2) sont riches en glucides (60–65 % de l'apport énergétique total), et le troisième est un régime cétogène (RCet) (77–80 % de l'apport énergétique sous forme de lipides, et moins de 50 g/j de glucides). On constate une amélioration des performances avec les deux régimes riches en glucides, et une stagnation des performances avec le RCet. * différence à $p < 0,05$ avec les performances avant l'intervention nutritionnelle. D'après [9].

sujets modérément entraînés et ayant suivi un RCet pendant 10 semaines [17] ; les sujets perdent en moyenne 4 kg après les 10 semaines de ce type de régime. Cependant, dans cette dernière étude, les performances au cours d'un exercice triangulaire sont altérées, probablement à la suite d'une baisse importante des réserves en glycogène. Une étude plus récente a permis d'évaluer les effets d'une phase d'entraînement intense de 3 semaines sur les performances physiques alors que les athlètes (très entraînés) suivent 3 types de régimes différents, deux régimes riches en glucides et un RCet dont les lipides représentent 78 % de l'apport énergétique [9]. Cette étude a montré que de nombreux paramètres aérobie étaient améliorés par le cycle d'entraînement intense lorsque le régime suivi était riche en glucides, ce qui permettait d'améliorer les performances en marche athlétique mesurées dans les conditions réelles de terrain. Par contre, chez les sujets ayant suivi le RCet, l'amélioration de $\text{VO}_{2\text{pic}}$ induite par le cycle d'entraînement intensif n'a eu aucune conséquence perceptible sur les performances sportives. Comparé aux deux régimes riches en glucides, le coût énergétique de la marche athlétique à des vitesses cohérentes avec les performances de haut niveau dans cette discipline augmente avec le RCet ; les auteurs ont de même testé les performances réalisées sur une marche athlétique de 10 km, avant et après le suivi des 3 régimes. Les performances ont été améliorées dans les suites des 2 régimes riches en glucides (améliorations de 6,6 et 5,3 % des performances réalisées avant les régimes, $p < 0,05$), alors qu'elles sont restées inchangées avec le RCet (Fig. 3).

On peut donc considérer que dans cette étude, le RCet a eu des effets négatifs sur les réponses à l'entraînement intensif et sur les performances sportives.

Chez des sujets peu entraînés, les RCet ont des effets sur la composition corporelle, similaires à ceux observés chez des sujets très entraînés [26]. Par contre, ce type de régime induit aussi une baisse de VO_2max , des seuils ventilatoires et du pic absolu de puissance. Enfin, très peu d'études se sont intéressées aux effets des RCet sur des marqueurs de fatigue ; malgré les effets métaboliques adaptatifs aux RCet qui se traduisent par une augmentation de l'utilisation des acides gras, on a montré qu'après 3 h d'un exercice de pédalage, la déplétion glycogénique musculaire était similaire à celle mesurée chez des sujets adeptes de régimes riches en glucides [27].

Si les données actuelles ne permettent pas d'attribuer des effets ergogéniques aux régimes cétogènes, ils peuvent par contre avoir un intérêt pour aider à la perte de poids. Au mieux, mais ces résultats restent peu reproductibles, ils pourraient améliorer les performances d'exercices sous-maximaux prolongés, d'intensité modérée (60–70 % P_{max}), et sans changements de rythme ou de puissance. Cette indication peut trouver sa place en début de saison, pour supporter des séances d'entraînement sur le foncier et corriger la composition corporelle après une période de repos. Mais ce type de régime n'a pas d'indication pour l'optimisation des performances en compétition.

5.3. ...des hypercétonémies exogènes

Il n'existe à ce jour qu'assez peu d'études expérimentales validant les effets sur les performances sportives des hypothèses métaboliques liées à la prise de compléments de CC.

5.3.1. Les sels de CC

On a étudié les effets de la prise de 300 mg/kg de sels de CC sur le métabolisme énergétique à l'exercice et les performances d'exercices très intenses chez des sujets régulièrement entraînés, mais n'étant pas d'un haut niveau de performance [28]. Menée en double-aveugle, cette expérimentation confirme que les sels de CC peuvent augmenter la disponibilité de CC dans le plasma, mais celle-ci reste de faible niveau, les concentrations de $\beta\text{-HB}$ restant en moyenne inférieures à 1 mM. La prise de sels de CC augmente l'oxydation des acides gras au cours d'un exercice prolongé à puissance constante, mais altère l'ensemble des marqueurs de performance pris en considération (temps maximum de maintien de l'exercice de pédalage à puissance constante, puissance moyenne développée, etc.). Cette altération des performances, malgré l'augmentation de l'oxydation des FA peut être expliquée par une inhibition de la glycolyse.

Dans une autre étude, ce sont les effets de sels de βHB (380 mg/kg) sur les réponses métaboliques et physiologiques enregistrées au cours d'exercices en paliers croissants qui ont été évaluées chez des cyclistes régulièrement entraînés [29]. L'augmentation de la concentration plasmatique de βHB avec les sels de CC reste ici aussi faible, entre 0,3 et 0,45 mM. Les données de thermochimie respiratoire confirment la contribution des CC à la fourniture énergétique, mais sans aucune conséquence sur les performances physiques ou le rendement musculaire.

Ainsi donc, l'augmentation de la cétonémie par les sels de CC n'augmente que modérément la disponibilité en βHB , majore l'oxydation des acides gras, mais diminue ou au mieux n'améliore pas les performances en endurance.

5.3.2. Les esters de CC

On retrouve la première proposition d'effets des ECC sur les performances dans une demande de brevet déposée en avril 2013 (numéro de publication international WO 2013/150153 A1) ; dans ce document qui n'est pas une publication scientifique classique, révisée par des experts du domaine, les auteurs rapportent que la prise de 230 mg/kg d'ECC induit une faible augmentation de 1 à 2 % des performances au cours d'un exercice de rameur de 30 min. Il est difficile d'extrapoler ces résultats à des exercices de plus longues durées (jusqu'à 6 h) et souvent répétés jour après jour comme en cyclisme.

Les effets des ECC sur les performances physiques ont ensuite été étudiés chez 8 cyclistes très bien entraînés selon un protocole réalisé en aveugle [13]. Les sujets devaient réaliser un exercice d'une heure à puissance constante (75 % de la puissance maximale aérobie), suivi d'un exercice de contre la montre de 30 min menant à épuisement ; avant les exercices-test, les sujets reçoivent 573 mg/kg d'ECC, représentant 40 % de l'apport énergétique de la boisson, associé à du glucose (60 % de l'apport énergétique de la boisson). Le même volume de boisson est ingéré juste avant l'exercice exhaustif final. Les effets de la boisson mixte ECC–glucose sont comparés à ceux d'une boisson iso-calorique composée uniquement de glucides (comprenant glucose, fructose et maltodextrines). La boisson qui associe ECC et glucose améliore d'en moyenne 2 % les performances réalisées au cours de l'exercice final de 30 min, ce qui représente en moyenne une distance de 411 ± 162 m ($p < 0,05$) parcourue en plus, par rapport à la situation d'apport glucidique seul [13]. Comme décrit précédemment, l'exercice sous ECC est associé à une moindre lactatémie (–1,5 à –2 mM), ce qui atteste d'une diminution de l'utilisation métabolique du glucose.

Par contre, ces résultats encourageants pour les ECC n'ont pas été confortés par deux études très récemment publiées. La première a permis de tester les effets du 1,3-BD chez des coureurs à pied régulièrement entraînés [14]. Testé en double-aveugle contre placebo, cet ECC n'a pas fait preuve d'efficacité sur les performances réalisées sur une distance de course de 5000 m (en moyenne 21 min 01 s avec le complément de 1,3-BD, et 21 min 05 s sans complément, $p = 0,723$). Les temps mis sur chaque tranche de 1000 m avec le 1,3-BD ne diffèrent pas de ceux réalisés sous placebo. Une seconde étude elle aussi récemment publiée a permis d'évaluer les effets sur les performances d'un complément à base de 1,3-BD diester consommé juste 30 min avant et au moment du départ d'une épreuve simulée de contre la montre en cyclisme (2 fois 250 mg/kg) [30]. Cette expérimentation importante, a été réalisée chez 10 coureurs élites professionnels ayant gagné des courses du *World Tour UCI*, et/ou des étapes de Grands Tours (Tours de France, d'Italie ou d'Espagne) ; de plus, cette étude a parfaitement reproduit les conditions de préparation nutritionnelle de l'approche d'une compétition de haut niveau. Les performances ont été évaluées par les temps mis sur le parcours de

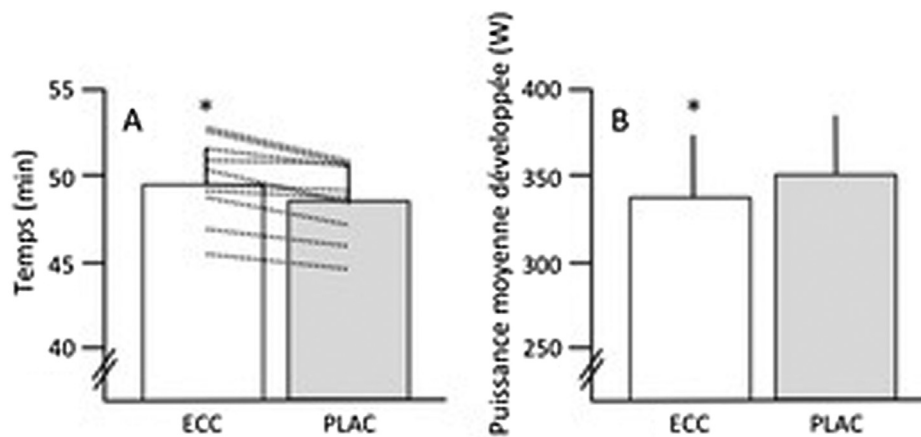


Figure 4 Performances réalisées sur une course cycliste contre la montre de 31 km par des coureurs professionnels, après consommation d'esters de corps cétoniques (ECC, 2 fois 250 mg/kg, 30 min avant le départ et au moment du départ) ou d'un placebo (PLAC). On constate une altération des performances après la consommation des ECC (augmentation du temps mis, et baisse de la puissance moyenne développée). * différence à $p < 0,05$ avec les performances réalisées sous placebo. D'après [30].

l'épreuve de contre la montre des championnats du monde sur route 2017 (31,17 km), simulée en laboratoire sur ergocycle de compétition. Dans la situation de consommation des boissons contenant le 1,3-BD, les performances sont altérées d'en moyenne 58,2 secondes ($-2 \pm 1\%$, $p < 0,001$) (Fig. 4). La puissance moyenne développée pendant la course est diminuée de 3,7 % sous 1,3-BD (339 ± 37 W, contre 352 ± 35 W sous placebo, $p < 0,001$).

Une autre expérimentation très récente a permis de tester le rôle potentiel joué par les ECC sur les réponses à un cycle de surcharge de travail à l'entraînement susceptible de conduire à un état de surentraînement [12]. L'un des marqueurs de performance retenus, c'est la puissance moyenne développée au cours d'un exercice de contre la montre de 30 min sur ergocycle en laboratoire. Chez les sujets qui ne consomment qu'une boisson de récupération classique (60 g de glucides et 30 g de protéines), sans ECC, on observe une stagnation des performances en endurance pendant le cycle de surcharge ; à la 3^e semaine de ce cycle d'entraînement, la puissance moyenne développée pendant le contre la montre n'est pas statistiquement différente des valeurs mesurées au moment de l'entrée dans le protocole, et ce malgré la très grande variation de réponse des sujets (de -2 à $+14$ W, $p > 0,05$). Chez les sujets qui reçoivent un complément d'ECC (25 g d'ECC en plus de la boisson de récupération en fin de chaque séance, et 25 g au moment du coucher) on note une augmentation de la puissance moyenne à la 3^e semaine, comparativement aux mesures à l'entrée dans le protocole, avec ici aussi, une grande variabilité suivant les sujets (de $+3$ à $+18$ W, $p < 0,05$). Par contre, 7 jours après la dernière séance du cycle d'entraînement en surcharge, tous les sujets voient leurs performances améliorées ($+7,5 \pm 1,7\%$ de la puissance moyenne chez les sujets recevant les ECC, $p < 0,001$, et $+7 \pm 2\%$ chez les sujets ne recevant pas les ECC, $p < 0,001$). Sept jours après la fin du cycle de surcharge, tous les sujets voient leurs performances améliorées ; le complément d'ECC n'a eu pour conséquence que de minimiser les effets à court terme de la fatigue induite par la surcharge sur les performances en endurance.

Par contre, les performances en puissance sont altérées chez tous les sujets, quelle que soit la boisson de récupération, avec ou sans ECC. Les puissances moyennes mesurées au cours d'un sprint de 30 s sont altérées à la 3^e semaine du cycle d'entraînement, et restaurées au 7^e jour de récupération, que les sujets reçoivent le complément d'ECC ou pas [12]. Il est évident que les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure à un effet ergogénique des ECC, mais uniquement à une meilleure tolérance d'une surcharge de travail à l'entraînement (et uniquement pour les performances aérobies), ce d'autant que les ECC sont consommés en récupération de chaque séance d'entraînement, et non pas avant ou pendant celles-ci. On a en effet confirmation que les concentrations plasmatiques de β HB mesurées au début et à la fin de chaque séance d'entraînement chez les sujets qui consomment les ECC sont similaires à celles mesurées chez les sujets contrôles [12].

L'ensemble des résultats montre qu'une semaine après la fin du cycle de surcharge, tous les sportifs ont répondu favorablement au cycle d'entraînement en améliorant leurs performances en endurance et en sprint, avec un delta similaire d'amélioration. La prise orale d'ECC en récupération de chaque séance n'a permis que de protéger de la fatigue liée à l'entraînement, et uniquement pour les performances aérobies.

En somme, nous disposons d'hypothèses métaboliques qui permettent d'envisager des effets ergogéniques des CC, et d'autres qui laissent à penser le contraire. L'augmentation de la disponibilité en CC par les RCet ne constitue pas une stratégie nutritionnelle capable d'améliorer les performances en endurance. De même, l'apport de sels de CC est inefficace sur l'amélioration des performances physiques. Une étude impliquant des cyclistes bien entraînés permet de suggérer un effet favorable des ECC sur les performances. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par deux autres études plus récentes, impliquant des athlètes de haut niveau mis dans des conditions de performance très proches de la réalité sportive ; ce qui fait qu'il est très peu probable que les CC aient un réel effet favorable sur les performances en endurance.

6. Métabolisme des CC en récupération de l'exercice

Dans toutes les situations d'augmentation de la disponibilité en CC avant l'exercice, la baisse de la concentration plasmatique de β HB observée pendant l'exercice (qui traduit la clearance métabolique des CC) est suivie, dès l'arrêt de celui-ci, d'une augmentation de sa concentration dans le plasma. Les concentrations de β HB observées pendant la phase de récupération varient de 0,3 à 2 mM [31]. Cette augmentation de la disponibilité plasmatique pendant la récupération correspond à une baisse de l'oxydation de β HB dans les muscles, contemporaine de l'arrêt de l'exercice.

L'augmentation de la disponibilité des CC pendant la récupération est théoriquement un élément favorable à la resynthèse de glycogène. Que ce soit en récupération de séances d'entraînement ou de compétitions à étapes, la resynthèse des réserves de glycogène constitue une « urgence métabolique » ; toutes les situations d'épargne du glucose et d'utilisation d'autres sources énergétiques seront favorables à la resynthèse du glycogène. C'est pourquoi une meilleure disponibilité des précurseurs de la néoglucogenèse sera intéressante pour optimiser la disponibilité en glucose (lactate, alanine, glycérol) ; de même, augmenter la disponibilité en CC pourrait permettre de limiter la métabolisation du glucose et favoriser la resynthèse du glycogène. Or, dans les conditions normales, l'apport de glucides dès la fin de l'exercice limite la cétonémie endogène et diminue la cétonémie [4]. On a ainsi étudié la possibilité d'apporter des CC en récupération précoce afin de préserver le glucose disponible et d'augmenter la vitesse de resynthèse du glycogène. On a montré que chez des sujets bien entraînés, l'apport de 573 mg/kg d'ECC associé à un apport glucidique important permettant de maintenir la glycémie à 10 mM, permet d'augmenter de 50 % la quantité de glycogène musculaire synthétisé sur une période de 2 h en récupération d'un exercice épuisant [32]. Dans cette étude, l'apport d'ECC augmente de manière importante la vitesse de resynthèse du glycogène musculaire (+63 % par rapport à une condition de saturation en glucose sans ECC, $p < 0,05$).

Ce rôle potentiel des CC sur la resynthèse du glycogène est en partie à l'origine de l'étude citée plus précédemment, testant l'intérêt des CC pendant un cycle de 3 semaines de surcharge de travail à l'entraînement [12] ; au cours de cette étude, la charge de travail hebdomadaire est progressivement augmentée de 40 % à 110 %, et le volume d'entraînement hebdomadaire est augmenté de 20 %, 65 % et 200 % à la fin des 1^{re}, 2^e et 3^e semaines. L'objectif était d'évaluer le rôle d'ECC sur la prévention de survenue d'états de surmenage (*non-functional overreaching*) ou de surentraînement (*overtraining*). Les résultats suggèrent que la prise de compléments d'ECC en récupération des séances d'entraînement (dans le cycle de surcharge) minimise l'apparition de certains signes cliniques ou biologiques de surentraînement (altérations de la réponse catécholaminergique, de la fréquence cardiaque, et d'un marqueur biologique potentiel de surentraînement, GDF15) ; cependant, la prise d'ECC n'a pas affecté l'apparition d'autres marqueurs hormonaux (ACTH, cortisol), sanguins (leptine, IL6) ou lymphocytaires régulièrement associés aux états d'intolérance de l'entraînement physique (surmenage ou

surentraînement) [12]. Enfin, contrairement aux hypothèses initiales, la prise d'ECC en récupération de chaque séance d'entraînement, n'a pas permis d'améliorer la resynthèse de glycogène.

Les CC peuvent aussi avoir un intérêt pour la récupération du métabolisme des protéines. Dans les états de jeûne prolongé, l'apport de CC permet de limiter la protéolyse musculaire, ce qui est attesté par une moindre libération d'alanine par le muscle, et une moindre oxydation de la leucine [33]. L'une des conséquences de cette épargne en acides aminés, c'est une meilleure préservation des synthèses protéiques. Une étude récente a permis de montrer que chez des sujets régulièrement entraînés, mais sans être pour autant des athlètes de haut niveau, et comparativement à un placebo, la prise d'un complément d'ECC (1,5 g/kg) pendant la récupération d'un exercice musculaire local permettait d'activer la principale kinase impliquée dans le contrôle de la synthèse des protéines du muscle (mTORC1) [34]. Utilisant un modèle de culture de myotubes, les auteurs montrent que *in vitro*, les CC majorent la synthèse des protéines cellulaires, ce qui confirme l'intérêt potentiel des CC pour la récupération du métabolisme des protéines et de l'anabolisme musculaire.

Les CC jouent donc très probablement un rôle anticatabolique qui pourrait limiter la libération d'acides aminés glucoformateurs (par néoglucogenèse) et affecter la resynthèse de glycogène en récupération. L'augmentation de la vitesse de resynthèse du glycogène a précédemment été décrite dans un contexte de clamp normoglycémique, avec une quantité plus importante de glucose infusé lorsque les sujets avaient consommé des ECC [32]. C'est probablement ce qui explique qu'avec une quantité constante de glucose consommé, les effets activateurs des ECC sur la vitesse de resynthèse du glycogène ne soient pas retrouvés [34]. Même si cette notion nécessite d'être confirmée, il est donc probable que les ECC augmentent la vitesse de resynthèse du glycogène, mais uniquement dans des conditions d'apports très importants de glucides (glucose + fructose).

En somme, on en est arrivé à conseiller la prise de CC en récupération d'exercices de longue durée, afin de favoriser la resynthèse du glycogène et l'anabolisme musculaire. Il semble bien que les CC puissent avoir un intérêt pour la vitesse de resynthèse du glycogène musculaire, mais dans des conditions d'apports très importants en glucides. Le rôle joué par les CC sur l'anabolisme musculaire en récupération doit être confirmé par des études complémentaires. Par ailleurs, il est possible que les CC puissent minimiser le risque d'apparition de surentraînement en cas de surcharge importante de travail à l'entraînement.

7. Effets secondaires des stratégies d'augmentation des CC

7.1. Des cétonémies d'origine endogène

Classiquement, les RCet riches en lipides et pauvres en glucides, sont difficiles à préparer et peu agréables à consommer. Ils induisent par ailleurs des altérations importantes du profil lipidique sanguin. Ces variations du lipidogramme varient suivant les études, et ceci est

très probablement lié aux populations étudiées. Lorsqu'ils sont appliqués à des sujets en surpoids ou obèses, les RCet induisent assez régulièrement une augmentation des concentrations du cholestérol et tout particulièrement du LDL-cholestérol, et une baisse des triglycérides [36]. Chez des sujets modérément entraînés, le suivi d'un RCet pendant une période de 12 semaines induit aussi une augmentation marquée du LDL-cholestérol (+35 %, $p < 0,05$), sans modification notable du HDL-cholestérol ou des triglycérides [37]. La question des effets sur la santé de l'évolution du profil lipidique vers une forme athérogène doit être prise en considération.

Par ailleurs, compte tenu de l'important déséquilibre nutritionnel qu'ils induisent, les RCet peuvent être à l'origine de déficits en micronutriments qui peuvent affecter négativement les réponses à l'entraînement (entre autre l'érythropoïèse).

7.2. Des cétonémies d'origine exogène

La prise d'un bolus de 380 mg/kg de sels de CC entraîne la survenue de troubles digestifs chez 68 % des sujets [38] ; les signes digestifs rapportés sont principalement des nausées, accélérations du transit, vomissements, étourdissements. Les sels de CC étant hyper-osmolaires, les signes digestifs sont probablement liés à un transfert hydrique de l'organisme vers la lumière digestive, ce qui entraîne une diarrhée osmotique et des signes d'intolérance digestive associés.

Administrés sur des temps très courts, les ECC ne perturbent pas le profil lipidique sanguin (doses uniques jusqu'à 574 mg/kg, ou répétées 3 fois/jour pendant 5 jours) [39]. Par contre, la consommation d'ECC est à risque de survenue de troubles digestifs. Dans une étude des effets de l'ingestion d'ECC sur les performances en cyclisme (2 fois 250 mg/kg avant et pendant une épreuve cycliste) tous les sujets ont présenté des signes d'intolérance digestive [30]. Ces signes ont été qualifiés de sévères (pyrosis, régurgitations acides, nausées) à modérés (reflux gastro-œsophagiens, nausées) ou mineurs (nausées). Un des sujets a dû même être exclu de l'étude après la survenue de vomissements et vertiges. Une autre étude confirme la prévalence importante des signes d'intolérance digestive après la consommation d'ECC [38] ; chez des sujets soumis à des exercices intermittents et répétés, et consommant 750 mg/kg d'ECC, la prévalence des signes digestifs atteint 82 % (nausées, crampes abdominales, vomissements, etc.), alors que seuls 36 % des sujets consommant la boisson placebo présentent des signes d'intolérance digestive au cours des exercices.

La prise répétée d'ECC sur 5 jours est à l'origine d'effets secondaires considérés comme de gravité modérée pour les faibles doses (3 fois 140 mg/kg ; 4 sujets avec des effets secondaires liés au complément) et les doses modérées (3 fois 357 mg/kg ; 1 sujet avec des effets secondaires liés au complément) [39]. Avec l'administration de doses plus importantes d'ECC (3 fois 714 mg/kg), tous les sujets présentent des effets secondaires d'intensité variable, mais qui peuvent parfois expliquer l'abandon de la compétition [39]. Ces effets secondaires touchent majoritairement l'appareil digestif, sous la forme de troubles fonctionnels de la sphère digestive haute (nausées, régurgitations acides, etc.) et

basse (flatulences, accélération du transit, diarrhée, etc.), et/ou sous la forme de douleurs abdominales diffuses. Tous ces signes digestifs sont directement reliés à la prise de compléments à base d'ECC dans la mesure où ils disparaissent dès l'arrêt de leur consommation [39].

Consommés pendant la phase de récupération, les ECC sont aussi à l'origine de signes d'inconfort digestif (500 mg/kg) [34]. Les signes digestifs rapportés dans cette étude sont surtout des signes hauts, sous forme de reflux gastro-œsophagiens et de douleurs épigastriques.

La survenue de ces effets secondaires principalement digestifs, ne peut qu'affecter les performances physiques. Au cours de l'une des études citées précédemment, les auteurs ont demandé aux sportifs s'ils étaient intéressés pour utiliser un complément de CC en compétition [30]. Seul un des participants a répondu favorablement et se disant « potentiellement intéressé ». Tous les autres étaient unanimes pour considérer que l'intérêt potentiel pour ce type de complément ne peut être considéré qu'en l'absence d'effets secondaires. Certains ajoutant que « les courses sont suffisamment dures comme ça, sans avoir besoin d'ajouter des contraintes supplémentaires ».

En somme, les RCet sont associés à des perturbations durables du profil lipidique et à des déficits potentiels en micronutriments. Les sels et esters de CC sont à l'origine de troubles digestifs. Leur fréquence de survenue est en relation avec la dose ingérée, et dans certaines études, tous les sujets peuvent présenter des troubles digestifs de gravité variable mais qui sont toujours pénalisants pour les performances. On peut enfin retenir que parmi les ECC, le monoester de β HB est toujours mieux toléré que le diester d'AcAc.

8. Quelle idée se faire de l'intérêt des CC pour les performances ?

La publication de papiers récents a pu susciter un certain engouement quant aux effets des compléments de CC sur les performances physiques. L'analyse objective des données scientifiques incite cependant à beaucoup plus de prudence. C'est bien ce qui ressort de revues de questions les plus récentes [4,15,25,40].

Les quelques données expérimentales dont nous disposons semblent confirmer que la prise d'ECC réduit l'activité de la voie de la glycolyse, épargne les réserves en glucides en augmentant l'oxydation des acides gras et du β HB [13]. Une inhibition similaire de la glycolyse est observée lors de RCet riches en lipides. Cette baisse de la glycolyse peut être expliquée par au moins deux mécanismes différents. Le premier est une inhibition directe de l'activité de la pyruvate déshydrogénase (PDH) par les corps cétoniques [22]. Le second est lié à une inhibition de la production hépatique de glucose par les CC, ce qui affecte la disponibilité en glucose pendant l'exercice [41]. Cette inhibition de la glycolyse par les CC devient problématique pour des disciplines sportives de longue durée qui comportent des périodes d'intense activité sur un fond d'activité physique d'intensité constante et modérée à élevée. Or, pour la très grande majorité des sports d'endurance, la réussite en compéti-

tion requiert aussi d'importantes capacités glycolytiques. En effet, la très grande majorité des sports d'endurance n'exige pas que des qualités aérobies pures, mais aussi la capacité à pouvoir réaliser des efforts intenses et de courte durée.

Les CC, apportés sous forme de sels ou d'esters, sont connus pour inhiber la lipolyse du tissu adipeux, ce qui ne favorise pas la disponibilité en acides gras et leur contribution à la fourniture énergétique au cours de l'exercice sous-maximal prolongé. Or, on sait que même dans les situations d'exercices sous-maximaux élevés (85–90 % de la puissance maximale aérobie), pour lesquels les glucides jouent un rôle prédominant, l'inhibition de la lipolyse affecte les performances ; ceci est d'autant plus vrai qu'on s'intéresse à des athlètes de haut niveau chez qui l'oxydation des acides gras reste d'une contribution importante pour la fourniture énergétique, même pour des exercices proches de la puissance maximale. Cette conséquence de la supplémentation par des CC (esters ou sels) est donc assez peu cohérente avec une amélioration des performances en endurance.

D'autres questions méritent aussi d'être abordées, comme par exemple l'amélioration du rendement énergétique avec l'oxydation des CC. Cette notion dérive de travaux de bioénergétique cellulaire fondamentale réalisés sur cardiomyocytes, et qui montrent que l'énergie disponible pour la resynthèse d'ATP est plus importante lorsque ce sont des CC qui sont oxydés, comparativement à la même quantité de glucose ou d'acides gras [42]. L'amélioration du rendement énergétique exprimé sous forme de Joules produites par moles d'oxygène consommé, a été évaluée à 28 %. Par contre, ces résultats qui sont souvent présentés pour conforter les effets des CC sur les performances musculaires, restent de nature très fondamentale, réalisés sur du cœur isolé et perfusé de rongeur, et on ne sait rien de leur transfert possible aux fibres musculaires chez l'Homme.

Enfin, compte tenu de ce qu'on connaît des effets des CC sur la couverture énergétique des neurones et de leur indication actuelle dans le cadre de pathologies neurodégénératives, il est licite d'évaluer leur rôle sur les fonctions centrales chez le sportif [43]. Malgré ces hypothèses, la prise de 140 mg/kg de sels de CC n'a pas permis d'améliorer les fonctions cognitives mesurées pendant des exercices de pédalage intenses et répétés [44]. Au cours d'une autre étude, les effets de 750 mg/kg d'ECC ont été évalués sur différentes fonctions cognitives à l'issue d'exercices intermittents en course à pied [38] ; les auteurs retiennent une préservation des fonctions exécutives évaluées dans un environnement perturbé lorsque les sportifs consomment les compléments d'ECC, alors qu'elles se dégradent sous l'effet des exercices répétés avec le placebo ($p < 0,05$). Les CC sont sans effets décelables sur les temps de réaction ou la vitesse de perception des informations visuelles. Ces résultats restent très parcellaires, et la relevance des fonctions cognitives testées pour les performances sportives peuvent être discutables. C'est pourquoi les effets des CC sur des fonctions plus directement impliquées dans les performances physiques comme le recrutement moteur, l'exécution des gestes complexes, la prise de décision, la fatigue et la perception de l'épuisement devront être étudiés dans les années futures.

9. Conclusions

Augmenter la disponibilité des CC pendant l'exercice est une stratégie nutritionnelle souvent proposée pour améliorer les performances en endurance. Pour ce faire, deux méthodes sont envisageables, le suivi d'un régime céto-gène sur plusieurs semaines ou la prise de compléments de sels ou d'esters de CC. Bien que les régimes céto-gènes augmentent la disponibilité plasmatique en CC, leurs conséquences métaboliques altèrent les performances physiques. L'usage de compléments de CC sous forme de sels ou d'esters peut être conforté par des hypothèses biochimiques et bio-énergétiques. Si aucun doute ne subsiste sur le fait que les sels de CC altèrent les performances physiques, la question semblait rester posée pour les esters de CC. La publication récente de deux expérimentations réalisées sur des sportifs de niveau international conduit à conclure que les effets allégués des CC sur les performances sportives restent totalement spéculatifs. Tout au plus, les ECC permettent de limiter la fatigue induite par un cycle de surcharge de travail à l'entraînement, mais sans améliorer pour autant les performances en endurance.

Quelle que soit l'idée qu'on puisse se faire de l'intérêt des CC pour les performances, il faut rappeler que la transposition aux sportifs de haut niveau de telles stratégies nutritionnelles impose aussi de prendre en considération leurs effets secondaires potentiels. Or, les compléments de CC sous forme de sels ou d'esters, sont associés à de très nombreux effets secondaires sur la sphère digestive.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Référence non citée

[35].

Références

- [1] Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab* 2013;17:162–84.
- [2] van Loon LJ, Greenhaff PL, Constantin-Teodosiu D, Saris WH, Wagenmakers AJ. The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *J Physiol* 2001;536:295–304.
- [3] Wagenmakers AJ, Beckers EJ, Brouns F, Kuipers H, Soeters PB, van der Vusse GJ, et al. Carbohydrate supplementation, glycogen depletion, and amino acid metabolism during exercise. *Am J Physiol* 1991;260:E883–90.
- [4] Evans M, Cogan KE, Egan B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *J Physiol* 2017;595:2857–71.
- [5] Balasse EO, Fery F. Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:247–70.
- [6] Fery F, Balasse EO. Response of ketone body metabolism to exercise during transition from postabsorptive to fasted state. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1986;250:E495–501.
- [7] Koeslag JH, Noakes TD, Sloan AW. Post-exercise ketosis. *J Physiol* 1980;301:79–90.

- [8] Johnson R, Walton J, Krebs H, Williamson DH. Metabolic fuels during and after severe exercise in athletes and non-athletes. *Lancet* 1969;294:452–5.
- [9] Burke LM, Ross ML, Garvican-Lewis LA, Welvaert M, Heikura IA, Forbes SG, et al. Low carbohydrate, high fat diet impairs exercise economy and negates the performance benefit from intensified training in elite race walkers. *J Physiol* 2017;595:2785–807.
- [10] Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments forepilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):14.
- [11] Stubbs BJ, Cox PJ, Evans RD, Santer P, Miller JJ, Faull OK, et al. On the metabolism of exogenous ketones in Humans. *Front Physiol* 2017;8:848.
- [12] Poffe C, Ramaekers M, Van Thienen R, Hespel P. Ketone ester supplementation blunts overreaching symptoms during endurance training overload. *J Physiol* 2019;597:3009–27.
- [13] Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, Willerton K, Evans R, Smith A, et al. Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes. *Cell Metab* 2016;24:256–68.
- [14] Scott BE, Laursen PB, James LJ, Boxer B, Chandler Z, Lam E, Gascoyne T, Messenger J, Mears SA. *J Sci Med Sport* 2019;22:702–706.
- [15] Pinckaers PJ, Churchward-Venne TA, Bailey D, van Loon LJ. Ketone bodies and exercise performance: the next magic bullet or merely hype? *Sports Med* 2017;47:383–91.
- [16] McSwiney FT, Wardrop B, Hyde PN, Lafountain RA, Volek JS, Doyle L. Keto-adaptation enhances exercise performance and body composition responses to training in endurance athletes. *Metabolism* 2016;81:25–34.
- [17] Zinn C, Wood M, Williden M, Chatterton S, Maunder E. Ketogenic diet benefits body composition and well-being but not performance in a pilot case study of New Zealand endurance athletes. *J Int Soc Sports Nutr* 2017;14:22.
- [18] Robinson AM, Williamson DH. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Rev* 1980;60:143–87.
- [19] Fery F, Balasse EO. Effect of exercise on the disposal of infused ketone bodies in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:245–50.
- [20] Bjorntorp P, Schersten T. Effect of beta-hydroxybutyrate on lipid mobilization. *Am J Physiol* 1967;212:683–7.
- [21] Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, et al. Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science* 2013;339:211–4.
- [22] Stellingwerff T, Spriet LL, Watt MJ. Decreased PDH. activation and glycogenolysis during exercise following fat adaptation with carbohydrate restoration. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E380–8.
- [23] Helge JW. Long-term fat diet adaptation effects on performance, training capacity, and fat utilization. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1499–504.
- [24] Zajac A, Poprzecki S, Maszczyk A, Czuba M, Michalczyk M, Zydek G. The effects of a ketogenic diet on exercise metabolism and physical performance in off-road cyclists. *Nutrients* 2014;6:2493–508.
- [25] Sansone M, Sansone A, Borriore P, Romanelli F, Di Luigi L, Sgrò P. Effects of ketone bodies on endurance exercises. *Curr Sports Med Rep* 2018;17:444–53.
- [26] Urbain P, Strom L, Morawski L, Wehrle A, Deibert P, Bertz H. Impact of a 6-week non-energy-restricted ketogenic diet on physical fitness, body composition and biochemical parameters in healthy adults. *Nutr Metab (Lond)* 2017;14:17.
- [27] Volek JS, Freidenreich DJ, Saenz C, Kunces LJ, Creighton BC, Bartley JM, et al. Metabolic characteristics of keto-adapted ultra-endurance runners. *Metabolism* 2016;65:100–10.
- [28] O'Malley T, Myette-Cote E, Durrer C, Little JP. Nutritional ketone salts increase fat oxidation but impair high intensity exercise performance in healthy adult males. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017;42:1031–5.
- [29] Evans M, Patchett E, Nally R, Kearns R, Larney M, Egan B. Effect of acute ingestion of β -hydroxybutyrate salts on the response to graded exercise in trained cyclists. *Eur J Sport Sci* 2018;18:376–86.
- [30] Leckey JJ, Ross ML, Quod M, Hawley JA, Burke L. Ketone diester ingestion impairs time-trial performance in professional cyclists. *Front Physiol* 2017;8:806.
- [31] Koeslag JH. Post-exercise ketosis and the hormone response to exercise: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:327–34.
- [32] Holdsworth D, Cox PJ, Clarke K. Oral ketone body supplementation accelerates and enhances glycogen synthesis in human skeletal muscle following exhaustive exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2017;49:1789–95.
- [33] Nair KS, Welle SL, Halliday D, Campbell RG. Effect of beta-hydroxybutyrate on whole-body leucine kinetics and fractional mixed skeletal muscle protein synthesis in humans. *J Clin Invest* 1988;82:198–205.
- [34] Vandoorne T, De Smet S, Ramaekers M, Van Thienen R, De Bock K, Clarke K, 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.
- [35] Bartlett JD, Hawley JA, Morton JP. Carbohydrate availability and exercise training adaptation: too much of a good thing? *Eur J Sport Sci* 2015;15:3–12.
- [36] Noakes M, Foster PR, Keogh JB, James AP, Mamo JC, Clifton PM. Comparison of isocaloric very low carbohydrate/high saturated fat and high carbohydrate/low saturated fat diets on body composition and cardiovascular risk. *Nutr Metab (Lond)* 2006;3:7.
- [37] Kephart WC, Pledge CD, Roberson PA, Mumford PW, Romero MA, Mobley CB, et al. The three-month effects of a ketogenic diet on body composition, blood parameters, and performance metrics in crossfit trainees: a pilot study. *Sports (Basel)* 2018;9(1):6.
- [38] Evans M, Egan B. Intermittent running and cognitive performance after ketone ester ingestion. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50:2330–8.
- [39] Clarke K, Tchabanenko K, Pawlosky R, Carter E, Todd King M, Musa-Veloso K, et al. Kinetics, safety and tolerability of (R)-3-hydroxybutyl (R)-3-hydroxybutyrate in healthy adult subjects. *Regul Toxicol Pharm* 2012;63:401–8.
- [40] Dearlove DJ, Faull OK, Clarke K. Context is key: exogenous ketosis and athletic performance. *Curr Opin Physiol* 2019;10:81–9.
- [41] Balasse E, Ooms HA. Changes in the concentrations of glucose, free fatty acids, insulin and ketone bodies in the blood during sodium beta-hydroxybutyrate infusions in man. *Diabetologia* 1968;4:133–5.
- [42] Sato K, Kashiwaya Y, Keon CA, Tsuchiya N, King MT, Radda GK, et al. Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. *FASEB J* 1995;9:651–8.
- [43] Murray A, Knight N, Cole M, Cochlin L, Carter E, Tchabanenko K, et al. Novel ketone diet enhances physical and cognitive performance. *FASEB J* 2016;30:4021–32.
- [44] Waldman HS, Basham SA, Price FG, Smith JW, Chander H, Knight AC, et al. Exogenous ketone salts do not improve cognitive responses after a high-intensity exercise protocol in healthy college-aged males. *Appl Physiol Nutr Metab* 2018;43:711–7.