

# Régime *low carb* ou *low fat* : que conseiller à nos patients à risque cardiovasculaire ?

Pierre-Vladimir Ennezat<sup>1</sup>, Guillaume Sarre<sup>2</sup>, Sylvestre Maréchaux<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Service de cardiologie, CHU Grenoble Alpes, France  
<pvennezat@chu-grenoble.fr>

<sup>2</sup> Médecin du sport, équipe cycliste professionnelle VitalConcept, Grenoble, France

<sup>3</sup> Service de cardiologie, Groupement des hôpitaux de l'Institut catholique de Lille, Lille, France

Les facteurs alimentaires (sucres, acides gras trans technologiques, sel et excédent calorique) et comportementaux (sédentarité) ont largement contribué à l'augmentation vertigineuse de l'incidence de l'obésité, du diabète, de l'hypertension artérielle et par conséquent des maladies cardiovasculaires dans le monde. Depuis les années soixante et soixante-dix, les cardiologues préconisent de réduire la consommation alimentaire d'acides gras (AG) saturés, sans discernement, et celle de cholestérol à 300 mg/j, ainsi que de limiter les lipides en général. Parallèlement l'industrie alimentaire développait une alimentation *low fat* avec un remplacement des graisses alimentaires par l'utilisation massive des hydrates de carbone et du sucre. L'excès de fructose pur ou issu du clivage enzymatique du saccharose aboutit à une lipogénèse hépatique *de novo*, une oxydation des particules du cholestérol lié à une lipoprotéine de basse densité (LDL-C), une adiposité viscérale, une résistance à l'insuline et une augmentation des niveaux de glycation non enzymatique des protéines. Le métabolisme du fructose aboutit en outre à la formation d'acide urique, qui est un inhibiteur du NO – ce mécanisme physiopathologique favorisant l'hypertension artérielle. La surconsommation de glucides couplée à l'absence de dépense énergétique conduit donc non seulement à la formation de stéatose hépatique (NASH) et de tissu adipeux périphérique mais également à l'incapacité à les « brûler », ce qui conduit indirectement à l'insulinorésistance. Souvent couplés au sucre dans la nourriture transformée, les AG trans sont responsables d'une augmentation du LDL-C, et tout particulièrement des particules LDL petites et denses. Réduire l'apport surtout en sucre et en acides gras trans industriels (nourriture transformée) est probablement la modalité la plus efficace pour agir sur le poids, le profil cardiométabolique et par conséquent sur le pronostic cardiovasculaire à long terme.

**Mots clés :** sucre, hydrates de carbone, fructose, acides gras trans, maladie coronaire, stéatose hépatique, obésité, diabète, syndrome métabolique, sédentarité

**S**i la mortalité cardiovasculaire a diminué au cours des dernières décennies, grâce aux progrès thérapeutiques, l'incidence des maladies cardiovasculaires ne cesse quant à elle d'augmenter, et ce pas seulement en lien avec l'augmentation de l'espérance de vie. En parallèle, on note une augmentation constante, depuis plusieurs dizaines d'années, des prescriptions de statines, de médicaments anti-hypertenseurs, d'antiagrégants plaquettaires et des procédures de revascularisations. Des mesures de prévention sont donc nécessaires pour enrayer cet emballement et éviter la banque-

route du système de santé. Depuis les années soixante-dix, la consommation de tabac a décliné grâce à l'augmentation des prix et aux campagnes de sensibilisation, mais la sédentarité a considérablement augmenté (nombre croissant de voitures par foyer, du télétravail, du commerce en ligne, etc.) et la qualité nutritionnelle a décliné (« *food must be cheap so that it is not a political problem* », Richard Nixon). Cet article tente de clarifier les conseils alimentaires que l'on peut prodiguer à nos patients dans le but de prévenir les accidents cardiovasculaires ou d'éviter leurs récives.

### Introduction

La nutrition est un domaine complexe en constante évolution ; les études randomisées y sont particulièrement difficiles à mener. Alors que la relation entre lipides plasmatiques et cholestérol alimentaire est très complexe, dans l'esprit de beaucoup de patients et de professionnels de santé, elle se résume à ceci : la consommation de graisses alimentaires provoque une accumulation de cholestérol dans les artères, aboutissant à la formation de plaques d'athérosclérose et favorisant ainsi la survenue d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et d'artériopathie périphérique. La présence de cholestérol dans les plaques d'athérosclérose fut rapportée pour la première fois en 1843. À Saint-Petersbourg, Anitschkow (1913) en nourrissant des lapins – espèce animale naturellement herbivore consommant une nourriture dépourvue de cholestérol – avec de grandes quantités de cholestérol, induisait chez les animaux des lésions comparables à celles de l'athérosclérose [1]. Cependant, ces résultats n'étaient pas répliqués en procédant à la même expérimentation chez les rats ou chez les chiens. L'American Heart Association (AHA), en 1961, préconisa de réduire la consommation d'acides gras saturés (AGS) et de limiter celle des lipides en général [2]. Un peu plus tard, l'AHA recommandait de réduire la consommation alimentaire de cholestérol à 300 mg/j.

### Apports alimentaires en graisses et bilan lipidique : une relation complexe

Les lipides alimentaires sont indispensables à la santé. Ils sont la source d'énergie la plus concentrée : 9 kcal/g, alors que 1 g de protéines ou de glucides génère 4 kcal. Les muscles squelettiques et cardiaques utilisent préférentiellement les acides gras (AG) comme source d'énergie. Les lipides contribuent à la régulation de la température corporelle, de même qu'à la synthèse des hormones. Ce sont également des précurseurs de médiateurs lipidiques comme les prostaglandines (eicosanoïdes), qui ont des rôles très importants, notamment dans l'inflammation et l'agrégation plaquettaire. Les AG sont les constituants majeurs des différentes classes de lipides : les triglycérides, les phospholipides (membranes cellulaires), les sphingolipides (membranes cellulaires, signalisation cellulaire) et les esters de cholestérol (la fonction -OH du cholestérol est estérifiée par un acide gras qui rend la molécule totalement insoluble dans l'eau). Les triglycérides (TG) représentent 95 à 98 % des lipides alimentaires ingérés. Ils sont constitués d'une molécule de glycérol estérifiée par trois AG. On distingue :

- les AGS, acides gras myristique, palmitique, stéarique, laurique, etc. Ils peuvent provenir du règne animal (beurre, fromage, crème, saindoux ou graisses de porc, de

bœuf, d'oie, de canard, etc.) ou végétal (huile de noix de coco, huile de palme),

- les acides gras mono-insaturés, du type-9, représentés essentiellement par l'acide oléique (avocat, amande, la plupart des noix et des graines ainsi que les huiles d'olive, de canola et d'arachide), résistant davantage à la chaleur,

- les acides gras polyinsaturés (AGPI), du type oméga-6, avec comme chef de file l'acide linoléique (huiles de colza, de palme, de maïs, de soja ou de tournesol, produits animaux nourris à base de soja et maïs, etc.) et de type oméga-3 avec comme chef de file l'acide  $\alpha$ -linoléique (huiles de lin, de colza ou de noix, poissons gras, pourpiers, salades, épinards, etc.),

- les AG trans (*trans fat*), qui peuvent être :

- naturels, résultant de la biohydrogénation partielle des AGPI ingérés par les ruminants par des bactéries de la flore intestinale : acide transvaccinique chez les ruminants (lait et produits dérivés, viande des ruminants), sans effet délétère cardiovasculaire,

- industriels ou technologiques, dont l'acide élaïdique : ils sont synthétisés essentiellement par l'industrie via l'hydrogénation catalytique partielle des huiles végétales et animales qui deviennent ainsi moins sensibles à l'oxydation et/ou associés à un point de fusion accru (acide élaïdique majoritairement). Ils sont ainsi présents dans les produits transformés (biscuits, viennoiseries, pizza, quiche, margarines, barres chocolatées, plats cuisinés, etc.). Les AG trans peuvent également se former lors de la cuisson des huiles végétales à haute température (dérivés trans des acides linoléique et linoléique).

Les triglycérides circulants contenus dans les chylomicrons sont libérés grâce à la lipoprotéine lipase. Dans les mitochondries, les chaînes d'acides gras subissent la  $\beta$ -oxydation, processus de fragmentation aboutissant à la formation d'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA), première étape irréversible du cycle de Krebs amenant à la production d'adénosine triphosphate (ATP). C'est aussi le substrat de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase, via l'acétoacétyl-CoA. L'acétyl-CoA ne peut servir à la néoglucogénèse. La lipogénèse (synthèse hépatique de triglycérides) est favorisée lorsque la glycémie est élevée.

Le cholestérol, bien que ne fournissant pas d'énergie, est une substance indispensable à la vie (structure de la membrane cellulaire, vitamine D, hormones stéroïdes, acides biliaires, etc.). Le cholestérol est issu exclusivement des produits animaux. Molécule hydrophobe (comme les acides gras), il est transporté sous forme de lipoprotéines, que l'on répertorie en fonction de leur densité : chylomicrons, lipoprotéines de basse, très basse et haute densité (LDL, VLDL et HDL). Les particules LDL en représentent la forme majoritaire. Jaune d'œuf (1 400 mg/100 g), cervelle (2 600 mg/100 g), crevette (180 mg/100 g), caviar (400 mg/100 g), foie gras (380 mg/100 g), beurre (250 mg/100 g) ou

huîtres (100 mg/100 g) sont des exemples d'aliments riches en cholestérol. Il a longtemps été admis que les apports alimentaires en cholestérol contribuaient à en élever le taux dans le sang. Or, il existe une régulation complexe entre apport alimentaire, absorption intestinale, sécrétion dans la bile, conversion hépatique en acides biliaires, activité des récepteurs au LDL-cholestérol (LDL-C) et biosynthèse. Sa synthèse est contrôlée par l'HMG-CoA réductase, enzyme clé de la synthèse du cholestérol à partir de l'acétyl-CoA mais aussi des corps cétoniques et de la leucine. Le cholestérol alimentaire n'est que partiellement absorbé par l'intestin, les coefficients d'absorption – de 50 % en moyenne – varient selon les populations et, inversement, avec les apports. Son absorption digestive est dépendante des acides gras et des sels biliaires présents dans le tube digestif. En cas d'excès d'apports, son excrétion biliaire et intestinale est accrue. Ainsi le cholestérol exogène ne contribue-t-il finalement qu'à hauteur d'environ 25 % dans la quantité de cholestérol présente dans notre organisme. Une augmentation des apports, de même qu'une diminution de la synthèse intracellulaire du cholestérol, diminue la synthèse des récepteurs au LDL-C. Les 75 % restants sont produits par le foie (synthèse endogène), à partir des AGS de notre alimentation. Un sujet de 88 ans sans antécédent cardiovasculaire et consommant vingt-cinq œufs par jour peut ainsi avoir des niveaux de cholestérol plasmatique normaux (cholestérol total [CT] : 2 g/L, LDL-C : 1,4 g/L, HDL-C : 0,45 g/L) [3]. De nombreuses études ont montré que la quantité d'œufs dans l'alimentation ne modifie pas, ou peu, le LDL-C, et peut même l'abaisser, selon l'apport calorique total et les apports en fibres [4], et augmenter le HDL-C [5]. Le cholestérol sérique n'a donc quasiment rien à voir avec le cholestérol alimentaire (sauf chez les patients diabétiques, et sans que l'on en connaisse la raison).

Les chylomicrons, vidés des triglycérides par l'action de la lipoprotéine lipase, transportent le cholestérol alimentaire vers le foie. Les complexes LDL-C (composés notamment d'apolipoprotéines B100) synthétisés par le foie distribuent le cholestérol aux tissus périphériques, les HDL (composés notamment d'apolipoprotéines A1) le transportent des tissus périphériques vers le foie. Les particules de LDL sont internalisées dans les tissus périphériques grâce à des récepteurs aux LDL. La perte génétique de fonction de ces récepteurs ou du ligand est une cause d'hypercholestérolémie familiale :

- la forme homozygote, avec un LDL-C > 6 g/L, touche environ 1 personne sur 1 000 000 dans le monde, mais la prévalence est variable selon les régions du globe, et peut atteindre 1/30 000 chez les Afrikaners en Afrique du Sud, 1/100 000 au Liban ou 1/275 000 au Québec, avec une survenue précoce d'accidents cardiovasculaires vers l'âge de 20 ans,
- la forme hétérozygote, dont le diagnostic est basé sur les critères du Dutch Lipid Clinic Network, se traduit

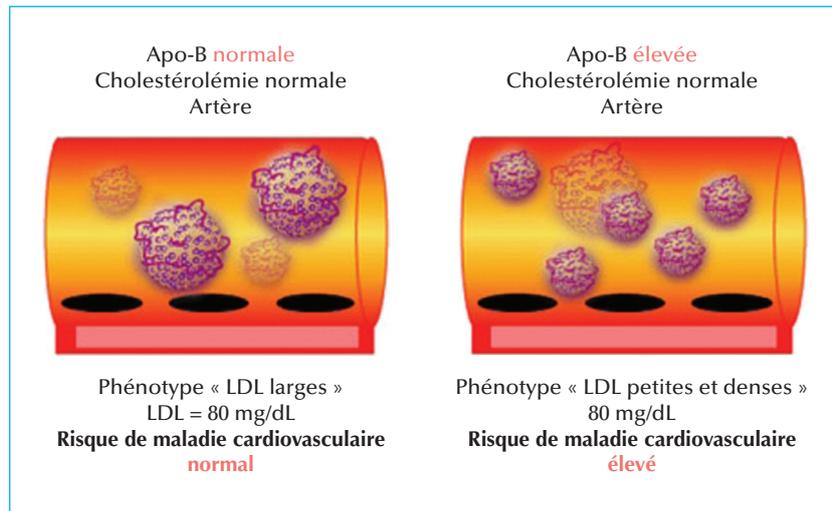
par un LDL-C en général supérieur à 1,9 g/L, un CT augmenté dès l'enfance en général au-dessus de 2,6 g/L ; sa prévalence est de 1/500, mais de 1/80 chez les Afrikaners.

Il est également important d'éliminer les causes d'hypercholestérolémie secondaire avant d'envisager un traitement pharmacologique, surtout en prévention primaire (régime très riche en AGS et notamment en acides gras trans technologiques, prise de poids récente, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, cholestase, grossesse, corticoïdes, ciclosporine, etc.). Outre les facteurs de risque classiques associés (âge, tabac, etc.), deux dosages identiques de LDL-C chez deux individus (*figure 1*) peuvent correspondre à des proportions complètement différentes de LDL-C type A (particules larges, « flottantes », résistantes à l'oxydation avec une action antiathérogénique) et de LDL-C type B (LDL petites et denses particulièrement sensibles à l'oxydation et à la glycation, pénétrant facilement dans le sous-endothélium, se fixant fortement aux protéoglycanes membranaires, ayant une faible affinité pour le récepteur aux LDL et donc proathérogènes, prothrombotiques et pro-inflammatoires). Les LDL petites et denses semblent mieux prédire le risque coronaire que le taux global de LDL-C [6-8]. Le HDL-C, sur la base des données fragiles issues de Framingham, rassemblant 2 815 sujets avec 142 événements, était considéré comme protecteur [9]. La relation entre mortalité et HDL suit en fait une courbe en U (*figure 7*), selon deux études récentes de grande ampleur (1 764 986 sujets aux États-Unis, 631 762 dans l'Ontario) [10, 11]. Certaines études ont montré que le ratio CT/HDL-C est un meilleur prédicteur du risque coronaire que le CT, le LDL-c ou l'apo-B [12]

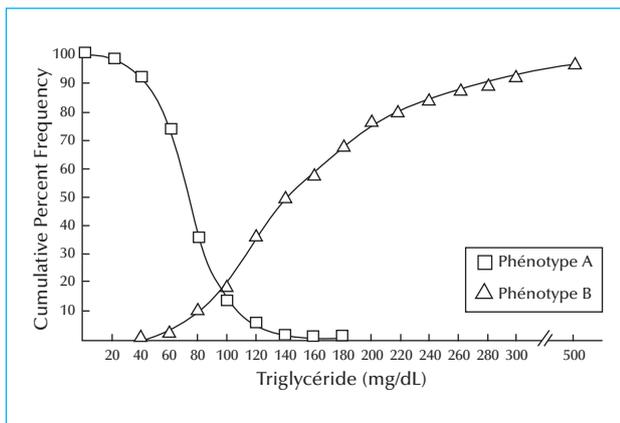
L'effet des apports alimentaires en AGS sur le cholestérol plasmatique est également complexe ; des données montrent que le LDL-C de type A est augmenté lorsque les AGS sont constitués d'acide palmitique, alors que l'acide stéarique ne l'augmente pas [13]. D'autres AG augmentent préférentiellement le HDL-C, et abaissent par là même le non-HDL-C. Les acides stéarique et laurique abaissent le rapport CT/HDL et peuvent être considérés comme « protecteurs ». À l'inverse, les AG trans sont responsables d'une augmentation du LDL-C, et tout particulièrement des particules LDL petites et denses, et du rapport CT/HDL-C [14, 15]. L'inactivité physique, le tabagisme, le diabète, l'inflammation et l'obésité favorisent également l'oxydation des LDL de type B. La proportion de ces derniers augmente également avec la hausse des triglycérides plasmatiques (VLDL) alors que celle des LDL de type A diminue [16] (*figure 2*).

## Un *shift* nutritionnel orchestré ?

La focalisation des conseils nutritionnels sur les apports en graisses date des années soixante-dix. En plus de l'exposition importante au tabac (70 % des hommes



**Figure 1.** Deux dosages identiques de LDL chez deux individus avec des répartitions complètement différentes entre les types A et B.



**Figure 2.** Augmentation de la proportion de LDL type B avec l'augmentation des triglycérides.

fumaient dans les années soixante), deux théories alimentaires s'opposaient pour expliquer l'épidémie d'infarctus du myocarde qui sévissait alors :

- la consommation croissante de sucre (*pure, white and deadly*), hypothèse défendue par le nutritionniste britannique John Yudkin (Queen Elizabeth College, London),
- la consommation de graisses (la *seven countries study*), idée défendue par l'américain Ancel Keys (département de nutrition de l'université du Minnesota) (*figure 3*).

Yudkin, ne pouvant démontrer sa théorie par des études cas/témoins, fut ridiculisé à plusieurs reprises par Ancel Keys [17], qui pouvait démontrer une relation curvilinéaire entre le pourcentage calorique de graisses saturées et la mortalité d'origine coronaire – le Japon ayant le niveau le plus bas de décès cardiovasculaires et les États-Unis le plus élevé. Cependant, cette relation d'allure univoque n'était pas conservée lorsque quinze autres pays

étaient considérés [18], et n'était d'autre part pas ajustée de façon multivariée sur d'autres paramètres comme l'activité physique, la consommation de sucres, etc. L'American Heart Association et l'American Medical Association recommandaient, en 1982, de réduire les apports caloriques quotidiens en graisses de 40 à 30 % (*figure 4*).

Parallèlement, l'industrie alimentaire développait une alimentation *low fat "AHA-certified"* avec un marketing particulièrement efficace (*figure 5*).

Des études plus récentes ont cependant montré des résultats opposés à ceux de la *seven countries study*. En 2001, une méta-analyse ne montrait pas d'association entre la consommation des graisses saturées et la mortalité totale ou cardiovasculaire ni l'incidence de diabète [19]. De même, en 2005, une étude sur une large population suédoise n'a pas retrouvé d'association entre maladie coronaire et AGS [20]. Tout récemment, l'étude prospective PURE (2017) montrait, sur une cohorte de 135 335 sujets recrutés dans dix-huit pays, une relation inverse entre la mortalité et l'apport calorique en graisses totales, saturées, mono- ou poly-insaturées [21]. De même, en prévention secondaire, il n'existe pas d'association entre AGS et mortalité [22]. Les méta-analyses Cochrane ne montrent pas non plus d'effet favorable significatif de la restriction de l'apport en AGS chez les patients coronariens [23]. Finalement, aucune donnée solide ne venait étayer les recommandations émises par l'AHA en 1961, les US Dietary Goals en 1977 ou les UK Dietary Fat Guidelines en 1983, de restreindre l'apport alimentaire en AGS [24]. Encore une fois, c'est probablement la qualité des AGS qui est importante : ceux provenant de la viande, surtout transformée, sont associés à la mortalité alors que ceux présents dans les produits laitiers sont neutres, voire protecteurs [25]. Ces données sont

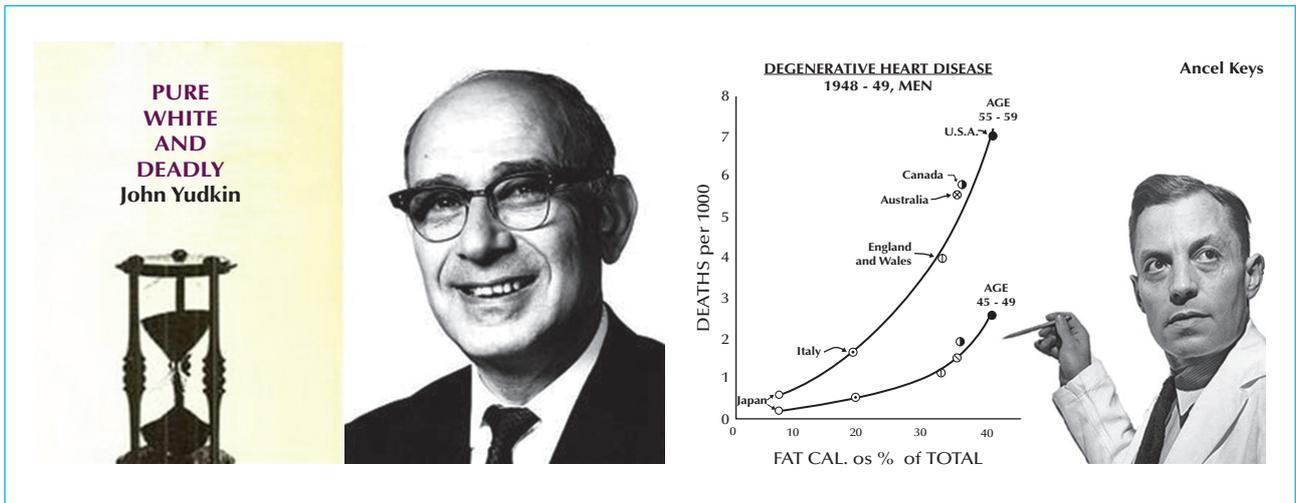


Figure 3. Deux hommes, deux théories opposées.

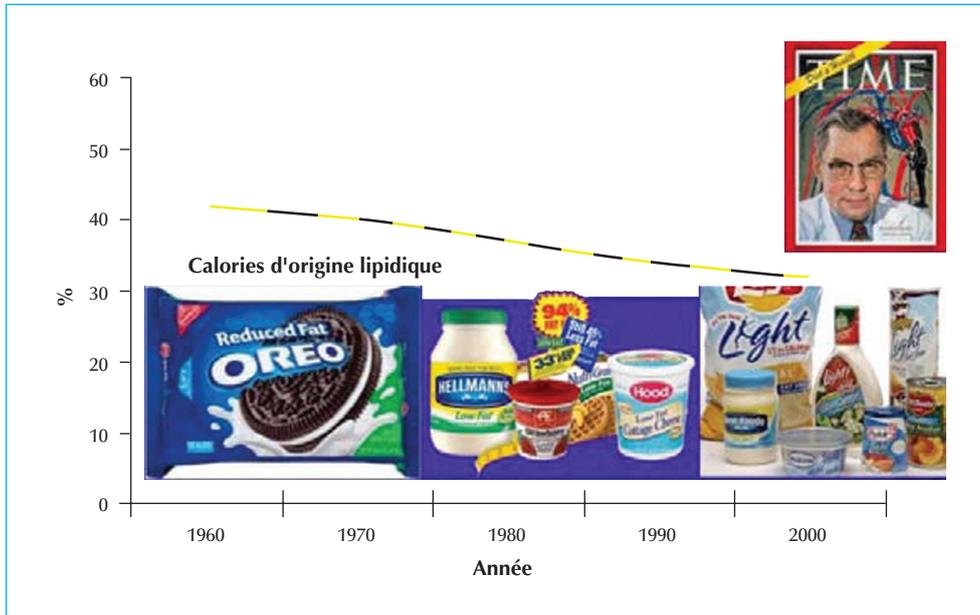


Figure 4. Baisse progressive de l'apport énergétique en graisses aux États-Unis depuis l'après-guerre.



Figure 5. Marketing alimentaire AHA certified.

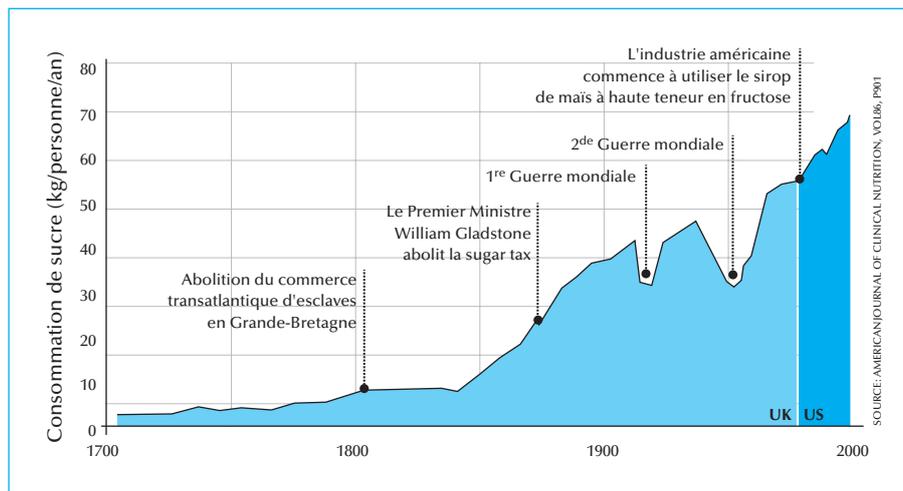


Figure 6. Augmentation de la consommation individuelle annuelle de sucre aux États-Unis et en Grande-Bretagne.

également à moduler en fonction des populations étudiées et du contexte alimentaire (Asie, Occident, etc.). Remplacer les AGS par les AG trans ou polyinsaturés oméga-6 semble augmenter la mortalité [26]. Réduire l'apport alimentaire en AGS conduit inévitablement à leur remplacement par d'autres ingrédients pour des raisons de palatabilité ; l'industrie alimentaire a donc procédé au remplacement des graisses alimentaires par l'utilisation massive du sucre et des hydrates de carbone raffinés, c'est-à-dire vides de leurs fibres, vitamines et minéraux.

### Devient-on gras en mangeant gras ou sucré ?

La consommation individuelle de sucre était de 2 kg/an en 1700, d'environ 35 kg/an en 1900 et elle est aux alentours de 70 kg/an de nos jours (multipliée par 35 en 300 ans, soit dans un laps de temps représentant 0,1 % de la durée d'existence de l'espèce humaine !). Parallèlement, l'apport calorique total a crû dans le même temps que l'homme se sédentarisait considérablement (figure 6).

L'introduction massive des glucides dans l'alimentation possède des effets délétères à trois niveaux.

- **À court terme** : la dégradation d'une quantité importante de glucides par la glycolyse aboutit à la formation massive d'acétyl-CoA. Si celui-ci n'entre pas dans le cycle de Krebs (c'est-à-dire en l'absence de dépense énergétique), il est converti en malonyl-CoA par l'enzyme acétyl-CoA carboxylase. Le malonyl-CoA a pour double propriété de servir de substrat à la lipogénèse *de novo* et de bloquer la lipolyse [27]. L'*overload* énergétique cellulaire qui résulte de la consommation de glucides en l'absence de dépense énergétique conduit donc non seulement à la formation de stéatose hépatique non alcoo-

lique (NASH) et de tissu adipeux périphérique, mais également à l'incapacité à les « brûler », ce qui conduit indirectement à l'insulinorésistance via l'augmentation de la masse grasse. C'est le concept de « physiologie de pléthore » (figure 7).

- **À moyen terme** : le blocage de la lipolyse conduit à une dysfonction mitochondriale progressive. Cette dysfonction mitochondriale est actuellement considérée comme étant la pierre angulaire des pathologies dites de « confort », c'est-à-dire liées à un mode de vie sédentaire et à une alimentation trop riche.

- **À long terme** : cette dysfonction mitochondriale se traduit en effet par un stress oxydant plus important, via une majoration de la génération de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS, pour *reactive oxygen species*) pour une puissance métabolique constante ; davantage de radicaux libres sont formés pour une dépense énergétique donnée (les actes de la vie quotidienne). Ce stress oxydant plus important peut faire le lit d'altérations de l'ADN [28] et pourrait être impliqué dans certains processus de cancérogénèse. *A contrario*, la restriction glucidique induit la production de corps cétoniques qui stimule la fonction mitochondriale et relance la lipolyse. On parle de « physiologie de pénurie » (figure 8).

Le fructose concentré, contenu par exemple dans le sirop de maïs à haute teneur en fructose (HFCS, pour *high fructose corn syrup*, aussi appelé isoglucose ou sirop de glucose-fructose, conçu au Japon et largement introduit dans l'alimentation nord-américaine à partir de 1975), issu du clivage du saccharose, est métabolisé quasiment à 100 % par le foie (alors que seul 20 % du glucose est métabolisé par le foie) par un effet de premier passage hépatique. La fructokinase hépatique est l'enzyme principale qui permet une phosphorylation rapide du fructose. Des niveaux élevés de fructose dans un régime

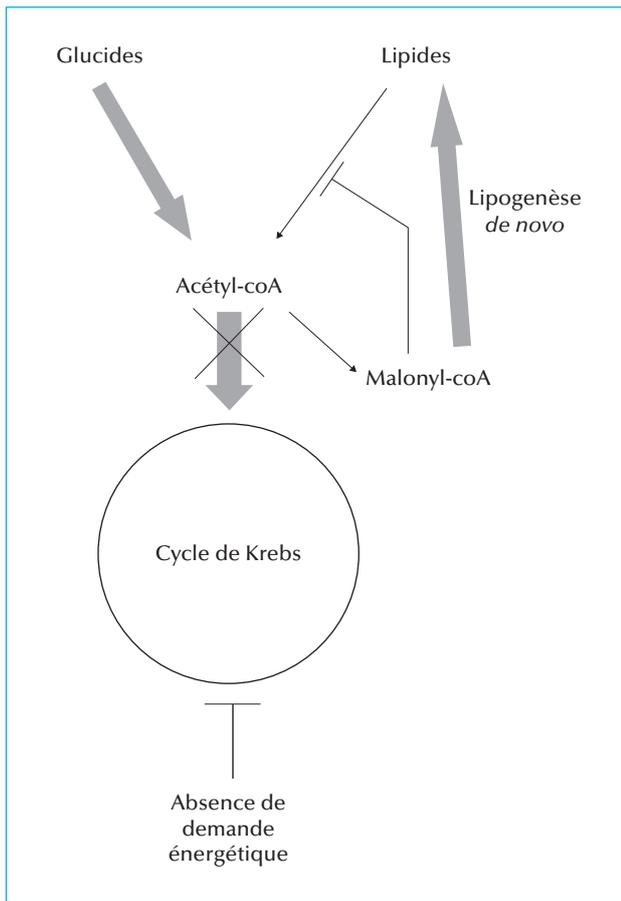


Figure 7. Illustration de la physiologie de pléthore.

augmentent considérablement la vitesse de production de l'acétyl-CoA, et par voie de conséquence celle de la lipogenèse dans le foie. À l'instar de l'éthanol, le fructose favorise donc le développement de la NASH, la production de VLDL et par conséquent de la graisse viscérale [29, 30]. Ce remplacement s'est en outre doublé d'un effet particulièrement addictif du fructose (beaucoup plus important que celui du glucose), qui a également contribué à l'augmentation des apports caloriques de façon globale. D'autre part, le métabolisme du fructose aboutit à la formation d'acide urique (accumulation d'adénosine mono- et diphosphate [ADP et AMP]) qui est un inhibiteur de l'oxyde nitrique (NO), substance responsable de la vasodilatation endothélium-dépendante (EDRF) ; ce mécanisme physiopathologique favorise donc la goutte et l'hypertension artérielle. Un régime enrichi en sucres ajoutés (plus de 25 % des apports caloriques *versus* moins de 10 %) multiplie par 2,7 la mortalité cardiovasculaire [31]. Remplacer les AGS par un régime enrichi en hydrates de carbone augmente le risque d'infarctus du myocarde [32]. Un régime riche en sucres augmente les triglycérides, le CT, les LDL-C et le rapport CT/HDL-C. Les effets sur la pres-

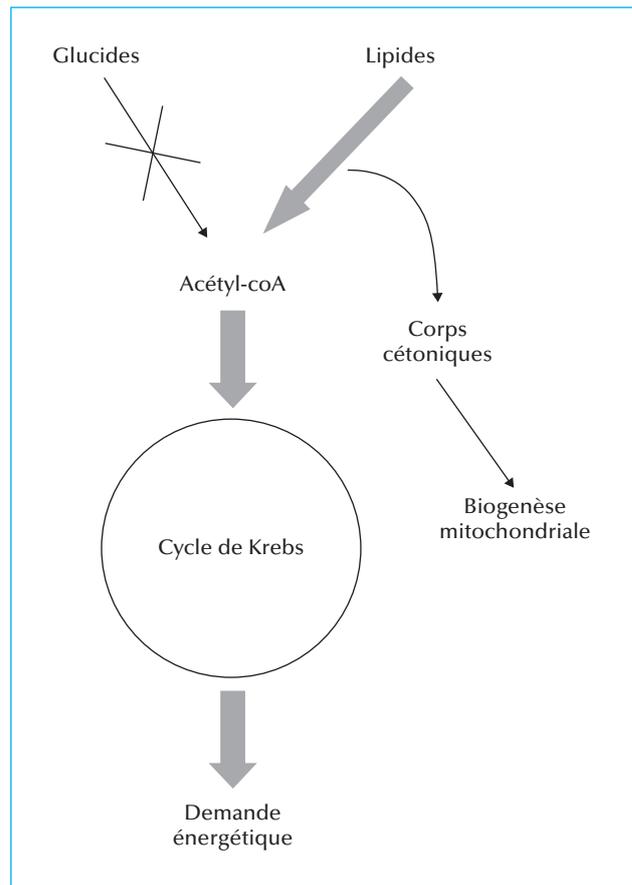


Figure 8. Illustration de la physiologie de pénurie.

sion artérielle et le poids sont également délétères [33]. Le monosaccharide fructose et le disaccharide sucrose ou saccharose (glucose + fructose) sont beaucoup plus toxiques d'un point de vue métabolique que le glucose seul (sous forme de monosaccharide ou de polysaccharide, l'amidon).

Le fructose, par rapport au glucose, induit donc une lipogenèse hépatique *de novo*, une oxydation des particules LDL-C, une résistance à l'insuline, une adiposité viscérale [34] et une augmentation des niveaux de glycation non enzymatique des protéines [AGE, pour *advanced glycation end-products*] [35]. À l'inverse, les fibres insolubles qui constituent les parties solides des fruits ou des légumes permettent de ralentir le transport du fructose vers le foie et donc de contrebalancer la toxicité hépatique du fructose.

## Recommandations nutritionnelles

Les deux approches évoquées ci-dessus (épidémiologique et physiologique) plaident en faveur d'une réduction

drastique des apports glucidiques. Plusieurs équipes de recherche parlent de restriction calorique non protidique pour y parvenir. Cette mesure permettrait de casser le cercle vicieux dans lequel la dysfonction mitochondriale engendre la dysfonction mitochondriale.

Le régime alimentaire de type méditerranéen, connu de longue date, est un bon point de départ empirique pour mettre en application ce principe. En effet, ce régime, également connu sous le nom de régime crétois, revient à un régime *low carb*, puisque la part des glucides dans la fourniture énergétique totale y est de 45 % [36]. De plus, l'apport en lipides insaturés a pour effet de faire baisser la charge insulinique [37] et le rapport AG saturés/AG insaturés [38] par rapport à un régime alimentaire de type occidental.

Sur un mode plus analytique à présent, Bremer *et al.* [30] proposent trois comportements préventifs permettant de restaurer la fonction mitochondriale :

- la restriction calorique, en prenant garde à ne pas induire de carences en protéines et en micronutriments,
- la diminution de la mise à contribution hépatique dans le métabolisme énergétique, en réduisant l'index glycémique. On y parviendra en supprimant les glucides rapides et le fructose, et en introduisant davantage de fibres alimentaires,
- l'accroissement de la dépense énergétique par l'exercice physique.

Ces différentes mesures permettent d'obtenir le *switch* métabolique prôné par Anton *et al.* [39] en passant d'un flux métabolique orienté vers le stockage (que nous avons appelé physiologie de pléthore) à un flux catabolique (physiologie de pénurie). Ce *switch* métabolique aura des effets bénéfiques aussi bien en termes de composition corporelle que de santé.

Plusieurs essais thérapeutiques ont alors tenté de formuler des recommandations pratiques permettant d'obtenir ce *switch*. Bazzano *et al.* observaient, à un an, chez des sujets exposés à un appauvrissement en hydrates de carbone, une baisse plus importante du poids corporel, de la masse grasse et des triglycérides, qu'avec les autres régimes [40]. L'étude DIRECT [41] a comparé trois modes alimentaires sur deux ans :

- le régime méditerranéen avec restriction calorique (35 % de lipides principalement tirés de l'huile d'olive et des oléagineux),
- une alimentation pauvre en lipides avec restriction calorique (30 % de la ration calorique totale dont 10 % de graisses saturées),
- un régime *low carb* de type Atkins (20 g/j de glucides sans restriction calorique ni lipidique).

Les régimes *low carb* et méditerranéen ont un meilleur impact, en termes métabolique et de poids, que le régime pauvre en lipides. Les auteurs vont jusqu'à suggérer que les bénéfices procurés par le changement de comportement alimentaire sont comparables à ceux potentiellement

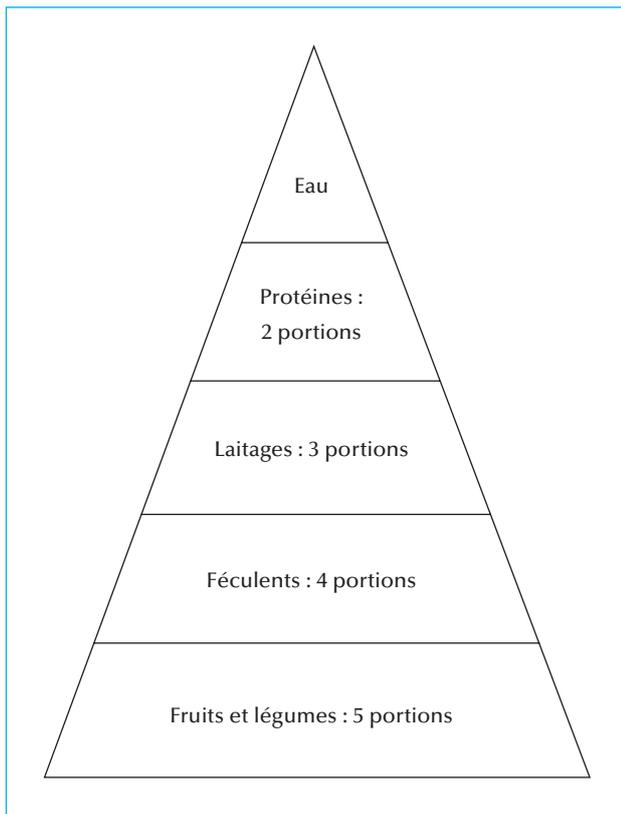
obtenus par l'approche pharmacologique. Ces données sont confirmées par les méta-analyses [42]. Chez des patients atteints de NASH, le régime pauvre en sucres diminue de façon efficace l'accumulation de graisse intra-hépatique, les alanine transaminases [ALAT], la graisse abdominale, le taux de LDL-C et la pression artérielle [43]. Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Saslow *et al.* [44], qui montre qu'un régime cétogène (version radicale du régime *low carb*) permet d'obtenir de meilleurs résultats qu'un régime classique (restriction lipidique), en termes de perte de poids et de contrôle de l'hémoglobine glyquée, à douze mois chez des patients diabétiques de type 2. Dans un commentaire récemment publié dans le *Lancet* [45], Uusitupa évoque désormais la possible réversibilité du diabète de type 2 et va jusqu'à parler de rémission.

À noter: il ne faut pas confondre l'étude DIRECT (pour *dietary intervention randomized control trial*, NCT00160108) [41] et l'étude DiRECT (pour *diabetes remission control trial*, 03267836) [46]. La première a donné lieu à une série de publications suggérant qu'un régime alimentaire restreignant drastiquement la part des glucides permettait d'inverser l'évolution de pathologies d'origine métabolique (athérosclérose carotidienne, altération de la fonction rénale ou dyslipidémie). La seconde a utilisé un substitut de repas commercial restreignant drastiquement l'apport calorique total à environ 830-850 kcal/j lors de sa phase initiale, sans précision sur la répartition macronutritionnelle [47].

L'approche de l'étude PURE [21] est différente, puisqu'il s'agit d'une étude observationnelle menée sur plus de 135 000 individus dans dix-huit pays avec une durée de suivi médiane de sept ans. Les auteurs ont calculé la mortalité totale et l'incidence de la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs en fonction de la composition macronutritionnelle de la ration alimentaire. Leurs résultats vont dans le même sens que ceux de l'étude DIRECT [41], en confirmant le rôle délétère de l'apport glucidique et l'absence de surrisque cardiovasculaire lié à la consommation de lipides.

L'étude POUNDS LOST s'est plus spécifiquement intéressée à l'interaction entre les caractéristiques macronutritionnelles de la ration alimentaire et le génotype. Elle a donné lieu à une publication qui suggère que les patients génétiquement prédisposés au diabète de type 2 et à l'insulinorésistance pourraient bénéficier d'une ration en protéine plus élevée [48]. Bien que l'étude ne précise pas la contribution souhaitable des glucides en fonction du risque génétique, elle ouvre clairement la voie à la personnalisation diététique en fonction du profil génétique.

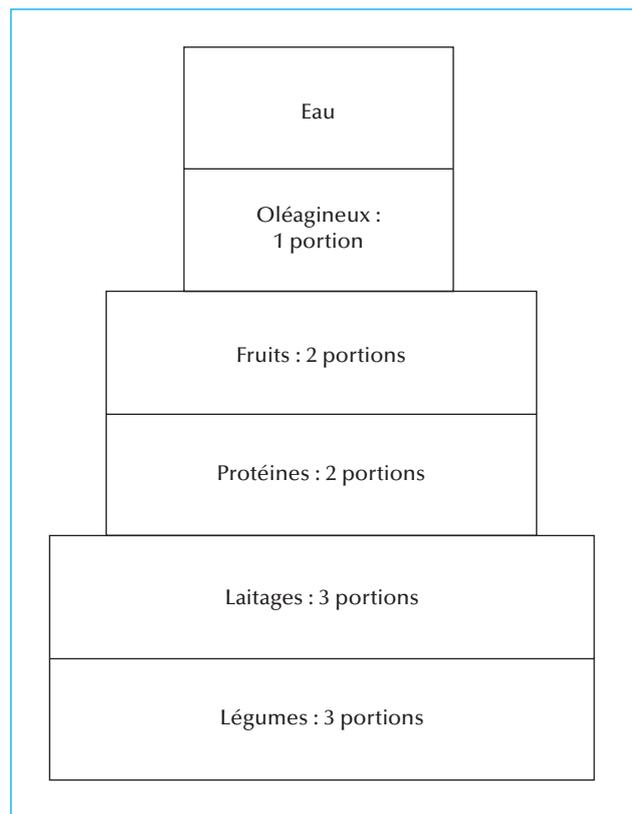
Il faut également signaler qu'une étude récente [49] met en avant le rôle du sodium dans l'absorption digestive des glucides. La co-ingestion aurait donc un effet synergique et majorerait les effets délétères d'un régime riche en glucides.



**Figure 9.** Pyramide alimentaire avec une part importante donnée aux hydrates de carbones.

Les mitochondries humaines, tout comme celles des bactéries, ne peuvent pas métaboliser les AG trans via la  $\beta$ -oxydation, provoquant, en cas d'apports excessifs, une accumulation lipidique intrahépatique ectopique. Une étude new-yorkaise récemment publiée dans le *Journal of American Medical Association* montre que la restriction de l'utilisation des acides gras trans technologiques s'est accompagnée d'une diminution temporelle des hospitalisations pour AVC ou infarctus du myocarde [50]. Réduire le cholestérol alimentaire dans le cadre d'une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire ne réduit donc pas la mortalité coronaire. Des méta-analyses récentes montrent que la consommation quotidienne d'œufs n'augmente pas le risque coronaire et réduit même le risque d'AVC de 12 % [51]. La recommandation de la Fédération française de cardiologie, « moins de deux œufs par semaine », n'est donc pas justifiée. Alors que le rapport oméga-6/oméga-3 dans l'alimentation était au paléolithique de 1/1, il est aujourd'hui entre 20/1 et 30/1, valeur symptomatique de la « malbouffe » occidentale. Il faudrait arriver en dessous de 4/1 pour améliorer la santé publique.

La mise en application pratique de ces messages issus des études cliniques pose question. Comment relayer le message auprès du grand public ?



**Figure 10.** Pyramide alimentaire supprimant la part accordée aux hydrates de carbones.

L'expérience montre que les conseils trouvent d'autant plus écho qu'ils sont simples.

L'un des modèles alimentaires les plus utilisés, celui de la pyramide alimentaire (figure 9), possède un double avantage : sa simplicité, et le fait qu'il ne laisse aucune place aux aliments classiquement qualifiés de *junk food*. Il propose de structurer l'alimentation quotidienne autour de grandes catégories d'aliments : cinq portions quotidiennes de fruits et légumes, quatre de féculents, trois de produits laitiers, deux de protéines (viandes, poissons ou œufs) et une hydratation abondante.

Ce modèle souffre cependant, en l'état actuel des connaissances, d'une faiblesse majeure : la part importante accordée aux glucides. Nous proposons donc de garder le principe de la structure pyramidale (figure 10) afin d'en conserver la simplicité d'utilisation, mais en modifiant la répartition des différentes catégories d'aliments comme suit :

- trois portions de légumes ou légumineuses,
- trois portions de laitages,
- deux portions de protéines (une portion de protéines = une pièce de viande blanche ou rouge, ou un morceau de poisson, ou deux œufs, etc.),
- deux portions de fruits (pomme, kiwi, orange, etc.),

- une portion d'oléagineux (source d'acide gras oméga-3: noix, noisettes, amandes, avocats, etc.),
- hydratation >1,5 L/j.

On arrive de la sorte à un modèle diététique appelé 3-3-2-2-1-1 facile à mettre en place en phase d'attaque, dont le but est la réversion de l'insulinorésistance, voire d'un diabète, et qui constitue une base qu'il est secondairement possible d'affiner (réintroduction progressive d'hydrates de carbone non raffinés riches en fibres) par un médecin nutritionniste, en l'associant à une augmentation de l'activité physique.

### Conclusion

Les facteurs alimentaires (sucres, acides gras trans technologiques, sel et suralimentation) et comportementaux (sédentarité) ont largement contribué à l'origine de l'augmentation vertigineuse de l'incidence de l'obésité, du diabète, de l'hypertension artérielle et par conséquent de la maladie coronaire dans le monde. Un des enjeux actuels en termes de santé publique est donc de mieux contrôler la sécrétion d'insuline afin d'inverser le flux énergétique cellulaire, en passant d'un modèle de physiologie de pléthore à un modèle de pénurie. L'attention des médecins s'est (ou a été) focalisée sur la restriction globale en graisses (des documents ont permis de révéler la corruption de chercheurs académiques par l'industrie du sucre [52]), alors que réduire l'apport surtout en sucre et en acides gras industriels (nourriture transformée) est probablement la solution la plus efficace sur le poids et le profil cardio-métabolique. Dans tous les cas, l'exercice physique permet une stimulation favorable de la machinerie mitochondriale et l'intoxication tabagique doit être « combattue ».

L'activité physique doit être fortement encouragée et le tabagisme combattu. Les deux réponses simplifiées que l'on pourrait donner à la question formulée en titre de cet article sont donc : *low refined carbs, low processed trans fats, high-fibre diet et avoid processed rubbish and just shop and eat real food* (Robert Lustig).

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Lectures conseillées

Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail (Anses). *Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras*. 2011.

*Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) sur l'estimation des apports en acides gras trans de la population française*. 2009.

Dr Robert Lustig. Sugar: *The Bitter Truth*. Conférence disponible sur YouTube.

### Références

1. Anitschkow N. Über die veränderungen der kaninchen aorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beitr Pathol Anat Allgem Pathol* 1913 ; 56 : 379-404.
2. Report by the central committee for medical and community program of the American heart association. Dietary fat and its relation to heart attacks and strokes. *JAMA* 1961 ; 175 : 389-91.
3. Kern Jr. F. Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day. Mechanisms of adaptation. *N Engl J Med* 1991 ; 324(13) : 896-9.
4. Harman NL, Leeds AR, Griffin BA. Increased dietary cholesterol does not increase plasma low density lipoprotein when accompanied by an energy-restricted diet and weight loss. *Eur J Nutr* 2008 ; 47(6) : 287-93.
5. Schnohr P, Thomsen OO, Riis Hansen P, Boberg-Ans G, Lawaetz H, Weeke T. Egg consumption and high-density-lipoprotein cholesterol. *J Intern Med* 1994 ; 235(3) : 249-51.
6. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994 ; 106 : 241-53.
7. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1997 ; 95 : 69-75.
8. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21(5) : 844-8.
9. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977 ; 62(5) : 707-14.
10. Bove B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, Zayed A, Al-Aly MZ. High density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among U.S. veterans. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 ; 11 : 1784-93.
11. Ko DT, Alter DA, Guo H, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study. *J Am Coll Cardiol* 2016 ; 68(19) : 2073-83.
12. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 373-81.
13. Dreon DM, Fernstrom HA, Campos H, et al. Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 67 : 828-36.
14. Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999 ; 340(25) : 1994-8.
15. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354(15) : 1601-13.

16. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82 : 495-506.
17. Keys A. Sucrose in the diet and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1971 ; 14(2): 193-202.
18. Yerushalmy J, Hilleboe HE. Fat in the diet and mortality from heart disease. A methodologic note. *N Y State J Med* 1957 ; 57 : 2343-54.
19. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, *et al.* Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2001 ; 322 : 757-63.
20. Leosdottir M, Nilsson PM, Nilsson JA, *et al.* Dietary fat intake and early mortality patterns – data from The Malmo Diet and Cancer Study. *J Intern Med* 2005 ; 258 : 153-65.
21. Dehghan M, Mente A, Zhang X, *et al.* Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3, pii: S0140-6736(17)32252-3.
22. Ptaschitz NG, Strand E, Norekval TM, *et al.* Dietary intake of saturated fat is not associated with risk of coronary events or mortality in patients with established coronary artery disease. *J Nutr* 2015 ; 145 : 299-305.
23. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A. Cochrane corner: what are the effects of reducing saturated fat intake on cardiovascular disease and mortality? *Heart* 2015 ; 101 : 1938-40.
24. Harcombe Z, Baker JS, Cooper SM, *et al.* Evidence from randomised controlled trials did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015 ; 2 : e000196.
25. O'Sullivan TA, Hafekost K, Mitrou F, *et al.* Food sources of saturated fat and the association with mortality: a meta-analysis. *Am J Public Health* 2013 ; 103 : e31-42.
26. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, *et al.* Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015 ; 351 : h3978.
27. Foster DW. Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid synthesis and oxidation. *J Clin Invest* 2012 ; 122(6) : 1958-9.
28. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM. ROS and brain diseases: the good, the bad and the ugly. *Oxid Med Cell Longev* 2013 ; 2013 : 963520.
29. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci* 2013 ; 1281 : 123-40.
30. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics* 2012 ; 129(3) : 557-70.
31. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, *et al.* Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among U.S. adults. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 : 516-24.
32. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, *et al.* A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake and risk of coronary heart disease in U.S. women. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 71 : 1455-61.
33. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr* 2014 ; 100(1) : 65-79.
34. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, *et al.* Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1322-34.
35. Ahmed N, Furth AJ. Failure of common glycation assays to detect glycation by fructose. *Clin Chem* 1992 ; 38 : 1301-3.
36. Kafatos A, Verhagen H, Moschandreas J, Apostolaki I, Van Westerop JJ. Mediterranean diet of Crete: foods and nutrient content. *J Am Diet Assoc* 2000 ; 100(12) : 1487-93.
37. Rodríguez-Rejón AI, Castro-Quezada I, Ruano-Rodríguez C, *et al.* Effect of a Mediterranean diet intervention on dietary glycaemic load and dietary glycaemic index: the PREDIMED study. *J Nutr Metab* 2014 ; 2014 : 985373.
38. Bos MB, de Vries JH, Feskens EJ, *et al.* Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 ; 20(8) : 591-8.
39. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, *et al.* Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity (Silver Spring)* 2018 ; 26(2) : 254-68.
40. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, *et al.* Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014 ; 161(5) : 309-18.
41. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, *et al.* Dietary intervention randomized controlled trial (DIRECT) group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008 ; 359(3) : 229-41.
42. Hu T, Mills KT, Yao L, *et al.* Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2012 ; 176(Suppl 7) : S44-54.
43. Jang EC, Jun DW, Lee SM, Cho YK, Ahn SB. Comparison of efficacy of low-carbohydrate and low-fat diet education programs in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled study. *Hepatol Res* 2017. doi: 10.1111/hepr.12918 [Epub ahead of print].
44. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, *et al.* Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes* 2017 ; 7(12) : 304.
45. Uusitupa M. Remission of type 2 diabetes: mission not impossible. *Lancet* 2017, pii: S0140-6736(17)33100-8.
46. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, *et al.* Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017, pii: S0140-6736(17)33102-1.
47. Leslie WS, Ford I, Sattar N, *et al.* The diabetes remission clinical trial (DiRECT): protocol for a cluster randomised trial. *BMC Fam Pract* 2016 ; 17 : 20.
48. Kerkisick C, Thomas A, Campbell B, *et al.* Effects of a popular exercise and weight loss program on weight loss, body composition, energy expenditure and health in obese women. *Nutr Metab (Lond)* 2009 ; 6 : 23.

49. Baud G, Caiazzo R, Verkindt H, *et al.* Influence des interactions entre l'absorption intestinale du sodium et du glucose sur le métabolisme glucidique. *Cah Nutr Diet* 2017.

50. Hospital admissions for myocardial infarction stroke before and after the trans-fatty acid restrictions in New York. *JAMA Cardiol* 2017; 2(6): 627-34.

51. Alexander DD, Miller PE, Vargas AJ, Weed DL, Cohen SS. Meta-analysis of egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Nutr* 2016; 6: 1-13.

52. Kearns CE, Schmidt LA, Glantz SA. Sugar industry and coronary heart disease research: a historical analysis of internal industry documents. *JAMA Intern Med* 2016; 176(11): 1680-5.