



HAL
open science

Intérêt des régimes hypoglycidiqes pour la prise en charge du diabète : revue de la littérature

Sophie Lehair

► **To cite this version:**

Sophie Lehair. Intérêt des régimes hypoglycidiqes pour la prise en charge du diabète : revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932308

HAL Id: hal-01932308

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932308>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Sophie LEHAIR

Le 22 février 2018

**INTERET DES REGIMES HYPOGLUCIDIQUES POUR LA PRISE EN
CHARGE DU DIABETE : REVUE DE LA LITTERATURE.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER		Président
Monsieur le Professeur Bruno GUERCI	}	
Monsieur le Professeur Bruno CHENUÉL	}	Juges
Monsieur le Docteur Jean-Charles VAUTHIER	}	



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude
CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de
LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc
GEORGE - Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles
GROSDIDIER - Olivier GUERCI - Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT -
Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire
LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-
Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE -
Pierre MONIN Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert
PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude
SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT -
Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel
WEBER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE

Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Lactitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Nutrition,

CHRU de Nancy.

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Nous souhaitons exprimer ici notre gratitude envers vos enseignements universitaires au cours de nos études.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Bruno GUERCI,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques,

CHRU de Nancy.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites d'accepter de juger ce travail de thèse.

Nous sommes très reconnaissante de vos enseignements universitaires au cours de nos années d'externat.

Soyez assuré de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Bruno CHENUÉL,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Physiologie,

CHRU de Nancy.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Soyez assuré de notre gratitude envers la qualité de vos enseignements universitaires notamment en première année de médecine.

Veillez recevoir notre profond respect.

A notre Juge et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Jean-Charles VAUTHIER,

Médecin généraliste, Médecin du sport et Maître de Stage Universitaire.

Je te remercie de m'avoir confié ce sujet qui m'a passionnée et qui a éveillé ma curiosité médicale. Merci pour ta disponibilité, ton optimisme, ta bienveillance et ta patience à chaque étape de ce travail. C'est une chance d'avoir un directeur de thèse aussi motivé que toi.

Je sais ô combien ce sujet t'habite et j'espère que mon travail sera digne de ton intérêt.

Merci pour ton apprentissage au cours de mes 6 mois de stage à Dommartin. Tu n'es pas simplement maître de stage, tu nous dévoiles toutes les facettes de ta vie de médecin généraliste et c'est une chance pour nous internes.

J'espère garder un peu de ton esprit critique, ta bienveillance envers les patients et ton dynamisme dans ma pratique future.

Je t'adresse mes plus sincères remerciements.

Au Docteur Norbert STEYER, vous avez été mon premier contact avec la médecine générale lorsque j'étais externe. A votre épouse Elisabeth STEYER merci pour ses enseignements au DMG.

Aux Docteurs Jean-Olivier CHATEAU et Pierre REMOND, merci pour votre bienveillance, votre écoute et votre dynamisme. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je garderai une empreinte de votre pratique pour mon exercice actuel et futur de la médecine générale.

Au Docteur Stéphane MARIOT, tu as guidé mes premiers pas en tant qu'interne. Merci de ta patience et de ta bonne humeur qui ont grandement contribué à la réussite de ce stage.

Aux équipes médicales et paramédicales des services de pneumologie du CH de Verdun, de gériatrie du CHU de Nancy, des urgences, de pédiatrie et de médecine gériatrique du CHR de Metz. Travailler à vos côtés a été pour moi une grande richesse et un apprentissage certain.

Aux professionnels de la maison de santé des trois monts pour leur gentillesse, à Virginie qui m'a accueillie aussi chaleureusement que Jean-Charles.

Au Docteur Louis Labbé pour ses précieux conseils de dernière minute.

A ma famille,

A mes parents, les mots me manquent pour exprimer ma reconnaissance envers tout ce que vous avez fait pour moi depuis près de trente ans. Merci de m'avoir donné envie de faire médecine. Vous nous avez donné les moyens de concrétiser nos projets. Merci de nous avoir emmenés faire les nombreux voyages qui m'ont donné soif d'aventures.

Maman, tu es une femme brillante et dévouée aux autres. Je ne compte plus les heures passées à me faire réviser en première année. Tu étais toujours prête à venir à Nancy quand je n'avais pas le moral. Merci de m'avoir guidée tout au long de mon parcours. Je te souhaite de penser plus à toi désormais.

Papa, tu es un fonceur sensible et enthousiaste. Merci pour les fous rires, pour ton écoute et pour tes précieux conseils. Merci de me donner confiance en moi. Peut-être qu'un jour tu apprendras toi aussi à être calme. Merci pour ta relecture attentive de cette thèse.

A mon frère Paul, être ta sœur est un des rôles dont je suis le plus fière. J'admire ton humilité : toujours discret, tu as accompli un sacré bout de chemin ! A Katya qui amène de la

douceur dans notre famille toujours pressée et survoltée. A votre enfant Sacha qui nous comble de bonheur depuis un mois.

A mes grand-parents.

A Joëlle et Robert, si bienveillants envers notre famille, merci.

A mes oncles et tantes. Dominique et Michel, merci pour les moments joyeux passés au club 54. Agnès et Pierre, pensez à vous reposer entre deux triathlons. A Marc, à Monique ma marraine, merci d'avoir toujours veillé sur moi. A Christiane et aux bons moments passés ensemble à Londres.

A mes cousines Anne-Pauline, Domitille et Marine, vous êtes comme des sœurs pour moi, je ne compte plus les aventures vécues à vos côtés. Aux trois hommes de vos vies et à vos enfants qui apportent tant de joie à la famille. Marine, merci pour ton aide précieuse dans la mise en page de cette thèse !

A mes cousins Lehair : Erminia, Lucie, Simon, Charles et Jeanne, à tous les souvenirs heureux à vos côtés que ce soit à Yutz, Thionville, Marly, dans les Vosges ou ailleurs.

A ceux qui ont toujours été là et qui font partie de la famille : les Martin et François, Monique et Dimitri, Milka, les Leyendecker, les Kleiber, les Maincent et les Barthel d'Epinal.

A Raphaëlle, ma plus vieille amie, ton humour m'aide à relativiser.

A Emeline, ma septième cousine, à nos soirées médecine souvent arrosées ! Merci pour tes conseils.

A Marianna, ma sœur « russe » et « rousse » !

A mes amis,

A Sonia, mon coup de cœur amical le premier jour de seconde ! Ton amitié m'est précieuse. Julien et toi allez être des parents formidables !

A mes fidèles amies depuis mes débuts à la fac : Béatrice, Delphine, Emmanuelle, Laura, Margaux, Marine, Pauline B, Pauline F et Sarah. Aux filles que nous étions et aux femmes que nous sommes devenues. Je suis fière de chacune d'entre vous ! Aux dizaines de repas de Noël que j'espère encore vivre à vos côtés !

A mes amis de Metz, la « dreamteam ». Merci de m'avoir acceptée parmi vous en 2009. Je compte sur vous pour célébrer le mariage de Camille et Fabien comme il se doit cet été !

A Elodie et Silvère, notre amitié récente est déjà si forte ! Je ne connais pas de gens qui savent aussi bien recevoir que vous. Vous m'avez fait découvrir plein de choses et je sais que le lien qui existe entre nous nous réserve de bons moments à venir.

A Thomas, mon ami depuis le lycée et à sa femme Charlène, c'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous.

A Laura, merci pour ton enthousiasme, ton sens de la fête et ton amitié. Tu seras une super gynéco ! Je t'aime même si tu ne veux pas te mettre au low-carb !

A Julie la meilleure présidente que l'association « amis d'gens » ait jamais connu.

A Anne la sportive, à Selin, Oriane, Lucille et Aurore connues en premier semestre à Verdun !

A Paul, merci pour tes encouragements et merci d'avoir contribué à la réussite de mon dernier semestre.

A Maxime, Pierre H, Antoine, Alix, Flore, Simon, Edouard, Silvère B et les autres qui ont contribué à la joie des années médecine.

A Charles, la personne la plus courageuse et entière que je connaisse. A la famille Betka, des personnes au grand cœur.

A mes cointernes, merci d'avoir apporté tant de rires au cours de mes différents semestres !

A toute l'équipe du RAOUL-IMG actuelle et ancienne, votre dévouement aux autres m'a bluffée.

A France et Johnny, partis pendant la rédaction de cette thèse. Vos chansons ont résonné dans mon appartement et le voisin s'en souvient. A Jean d'Ormesson, parti également, j'aurais peut-être l'occasion de vous lire après la soutenance.

Aux 10 km de course à pied parcourus pour mûrir ces remerciements.

A la météo capricieuse de ce mois de janvier qui me confirme que nous devons trouver le moyen de rayonner nous-même quand le soleil fait défaut !

A ceux que j'ai oubliés mais qui me sont chers.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure

d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque »

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : American Diabetes Association

ADO : Anti Diabétiques Oraux

ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CT : Cholesterol Total

DT1 : diabète de type 1 / diabétique de type 1

DT2 : diabète de type 2 / diabétique de type 2

EBM : Evidence Based Medecine

ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé

Entred : Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques

ESTEBAN : Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HC : High-Carbohydate

HDLc : High-Density Lipoprotein cholesterol

HF : High-Fat

HFD : High-Fat Diet

HOMA : Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance

IDM : Infarctus du Myocarde

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

LC : Low-Carbohydate

LCD : Low-Carbohydate Diet

LCHFD : Low-Carbohydate High-Fat Diet

LDLc : Low-Density Lipoprotein cholesterol

LF : Low-Fat

MCCR : Moderate-Carbohydate Calorie Reduced

MCD : Moderate-Carbohydate Diet

MES : Medication Effect Score

MHD : Mesures Hygieno-Diététiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAS : Pression Artérielle Systolique

PNNS : Programme National Nutrition Santé

RCT : Randomized Controlled Trial

SFD : Société Francophone du Diabète

TG : Triglycérides

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

VLCKD : Very Low-Carbohydate Ketogenic Diet

TABLE DES MATIERES

1	PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DU SUJET.....	19
1.1	DIABETE.....	19
1.1.1	EPIDEMIOLOGIE.....	19
1.1.2	DONNEES RECENTES.....	20
1.1.2.1	Idées générales.....	20
1.1.2.2	Données Entred.....	20
1.1.2.2.1	Diabète de type 2.....	20
1.1.2.2.2	Diabète de type 1.....	21
1.1.2.2.3	Recours aux soins.....	22
1.1.2.2.4	Conséquences médico-économiques.....	22
1.1.2.2.5	Morbi Mortalité.....	23
1.1.3	HISTORIQUE DES RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES DU DIABETE.....	23
1.2	REGIME LOW-CARBOHYDRATE.....	26
1.2.1	DEFINITIONS.....	26
1.2.2	HISTORIQUE.....	27
1.2.3	CONTEXTE.....	29
2	DEUXIEME PARTIE : ARTICLE : INTERET DES REGIMES HYPOGLUCIDIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	30
2.1	INTRODUCTION.....	30
2.2	MATERIEL ET METHODES.....	31
2.2.1	DESCRIPTION DE L'ETUDE.....	31
2.2.2	CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES.....	31
2.2.3	SOURCES CONSULTEES ET STRATEGIE DE RECHERCHE.....	32
2.2.3.1	Medline.....	32
2.2.3.2	Science Direct.....	32
2.2.3.3	Ulysse.....	32
2.2.3.4	Web of science.....	33
2.2.3.5	Cochrane.....	33
2.3	RESULTATS.....	33
2.3.1	RESULTATS DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	33
2.3.1.1	Etudes incluses dans la revue.....	33
2.3.1.2	Durée des études.....	45
2.3.1.3	Nombre de patients.....	45
2.3.1.4	Pays des études.....	45

2.3.1.5	Caractéristiques des régimes LC.....	45
2.3.1.6	Caractéristiques des régimes contrôle	46
2.3.1.7	Protocole d'étude.....	46
2.3.2	CONTROLE GLYCEMIQUE.	47
2.3.2.1	Etudes contrôlées.....	50
2.3.2.2	Etudes non contrôlées.....	50
2.3.2.3	Etudes interventionnelles rétrospectives	50
2.3.3	POIDS.....	51
2.3.3.1	Etudes contrôlées.....	51
2.3.3.2	Etudes non contrôlées.....	52
2.3.4	AUTRES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE	52
2.3.4.1	Bilan lipidique	52
2.3.4.2	Pression artérielle.....	54
2.3.5	ATTRITION	55
2.3.6	OBSERVANCE	55
2.3.7	MODIFICATIONS PHARMACOLOGIQUES.....	55
2.3.8	EFFETS SECONDAIRES.....	56
2.4	DISCUSSION	57
2.4.1	LCD ET EFFICACITE DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE.....	57
2.4.1.1	HbA1c	57
2.4.1.2	Poids	58
2.4.1.3	Bilan lipidique	59
2.4.1.4	Synthèse	60
2.4.2	MISE EN ŒUVRE ET FAISABILITE	60
2.4.3	DIFFICULTES LIEES A L'ETUDE DES REGIMES ALIMENTAIRES	61
2.4.4	LIMITES	63
2.5	CONCLUSION	63
3	TROISIEME PARTIE : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	64
4	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	66

1 PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DU SUJET

1.1 DIABETE

1.1.1 EPIDEMIOLOGIE

Le diabète est un enjeu de santé publique au niveau mondial. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1], le nombre de personnes adultes atteintes de cette maladie s'élevait à 422 millions en 2014. L'évolution est épidémique puisqu'on comptait 108 millions de cas en 1980. La prévalence de cette maladie dans le monde, chez les adultes, est passée de 4.7 à 8.5% entre 1980 et 2014.

En ce qui concerne la France, le nombre de patients diabétiques traités s'élevait à 3.3 millions de personnes en 2015. Ces chiffres fournis par l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) [2] portent la prévalence du diabète à 5% dans notre pays la même année. Selon l'OMS, les chiffres actualisés de 2016 correspondent à 5.1 millions de patients en France soit une prévalence de 8%.

Les Etats-Unis [3] et la France observent de façon similaire un ralentissement de la progression de cette pandémie depuis l'année 2008. Cependant, de très fortes disparités s'observent dans les différentes régions du monde. Les pays à revenu faible ou intermédiaire voient leur prévalence augmenter plus rapidement que les pays à revenu élevé.

La recrudescence du diabète s'explique par plusieurs facteurs : d'une part l'amélioration du dépistage et de l'accès aux soins, la modification des critères diagnostiques et le vieillissement de la population, mais surtout la hausse des facteurs de risque du diabète tels le surpoids et l'obésité. On parle désormais de « diabésité » pour caractériser la coexistence du diabète de type 2 et de l'obésité [4].

Les dernières estimations mondiales de l'OMS (2016) font état de 1.9 milliard d'adultes en situation de surpoids parmi lesquels on comptait 650 millions d'obèses. La prévalence de l'obésité adulte a ainsi triplé entre 1975 et 2016 correspondant à 13% de la population mondiale [5].

Pour lutter contre le diabète et l'obésité, la France a créé le « Plan National Nutrition Santé » (PNNS) en 2001 [6], prolongé en 2006 et en 2011. La comparaison des résultats de l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS 2006) [7] à ceux de la cohorte Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition (ESTEBAN 2014-

2016) [8] permet d'étudier l'évolution de la corpulence chez les enfants et les adultes au cours de la décennie 2006-2015. En 2015, dans notre pays, la prévalence de l'obésité et du surpoids était de 54 % chez les hommes et de 44% chez les femmes. L'obésité seule atteignait 17% sans évolution depuis 10 ans. La prévalence du surpoids était de 49% [9].

Malgré une stabilisation, la prévalence du surpoids et de l'obésité est élevée en France. Des politiques de santé publique ambitieuses sont nécessaires pour diminuer leur fréquence et leur impact sur la santé.

1.1.2 DONNEES RECENTES

1.1.2.1 Idées générales

Le terme de diabète sucré englobe un ensemble de maladies ayant en commun une carence absolue ou relative en insuline empêchant ou diminuant son action hypoglycémiante. Il en résulte l'hyperglycémie et les complications dégénératives. On distingue deux formes principales de diabète : le type 1 (DT1) et le type 2 (DT2). Ils diffèrent par leur terrain, leur physiopathologie et le tableau clinique initial. Mais leurs complications et leurs modalités de prise en charge sont globalement similaires.

Le DT1 représente environ 10% des cas, il survient en général avant l'âge de 35 ans mais peut se voir à tout âge. En 2013, le nombre d'enfants de moins de 15 ans atteints de DT1 était estimé à presque 500 000 dans le monde. En France, on totalise 6400 enfants diagnostiqués DT1 entre 2013 et 2015 [10].

Le DT2 englobe 90% des cas de diabète en France et dans le monde. Il est responsable de la grande majorité des coûts engagés pour cette maladie.

1.1.2.2 Données Entred

L'échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (Entred 2007-2010) fournit des données sur l'état de santé de la population diabétique française recueillies entre 2007 et 2010 [11]. Sa comparaison avec Entred 2001-2003 permet d'apprécier l'évolution des malades.

1.1.2.2.1 Diabète de type 2

Le contrôle glycémique des patients DT2 s'est légèrement amélioré depuis 2001 puisque l'HbA1c passe de 7.4% à 7.1% en moyenne. L'intensification des traitements antidiabétiques a certainement contribué à cette amélioration. (Figure 1)

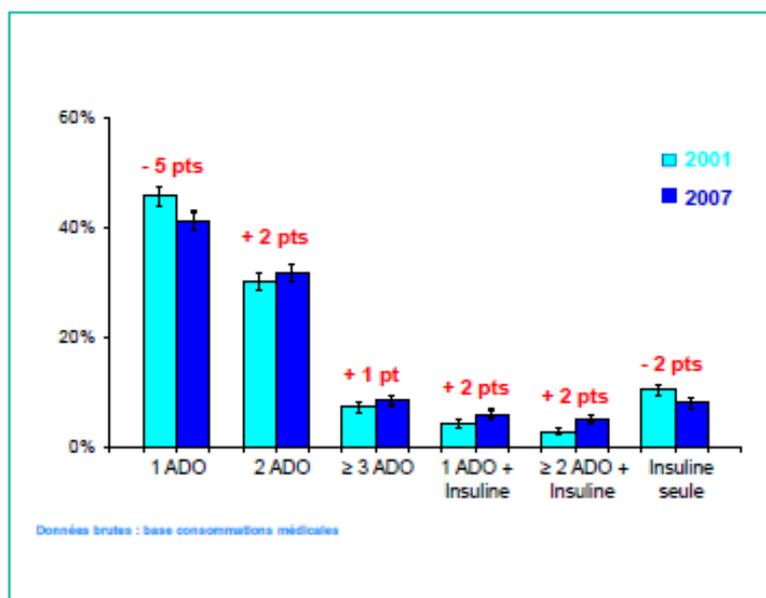


Figure 1 : Evolution des traitements antidiabétiques (Anti-Diabétiques Oraux (ADO) et/ou insuline) entre 2001 et 2007 chez les DT2 en France métropolitaine.

L'étude montre un meilleur contrôle de certains facteurs de risque cardiovasculaire (baisse des chiffres tensionnels et du LDLc) parallèlement à l'augmentation des traitements médicamenteux. Un traitement à visée cardiovasculaire, toutes classes confondues, est en effet prescrit chez 78% des patients. L'obésité ne recule pas par rapport à 2001 et concerne 41% des DT2. Le surpoids est présent chez 39% des DT2.

Ces résultats contrastés n'ont pas permis de diminuer la fréquence des complications dans ce groupe de patients diabétiques sur la période 2001-2007. La fréquence des atteintes coronariennes est passée de 18 à 21%. Celle des complications ophtalmologiques a grimpé de 16 à 19% (traitement par laser ou perte de la vision d'un œil). L'insuffisance rénale sévère se rencontre dans 19% des DT2. Ces trois types de complications représentaient la principale source d'altération de la qualité de vie des patients DT2 de l'étude.

1.1.2.2.2 Diabète de type 1

Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) s'est montré stable sur la période 2001-2007 avec une moyenne de 7.9% traduisant un contrôle médiocre. (Figure 2)

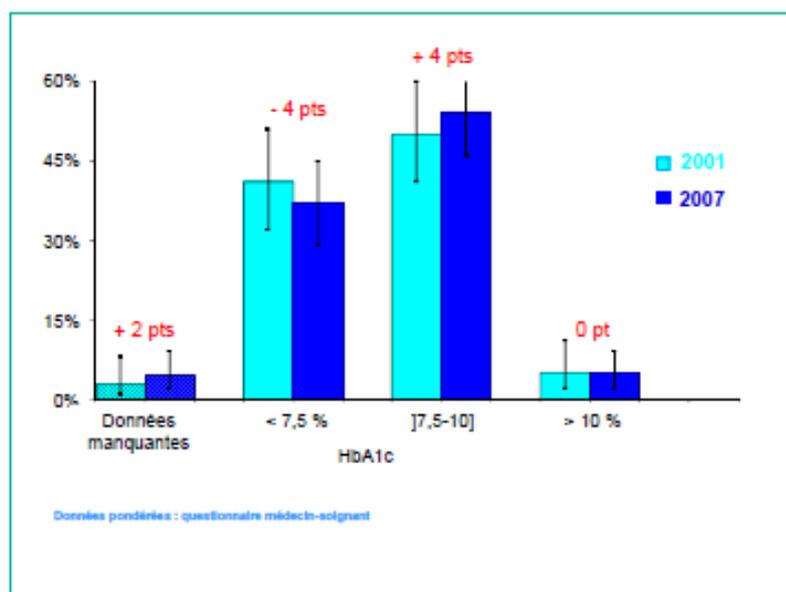


Figure 2 : Evolution du contrôle glycémique des DT1 de l'étude ENTRED entre 2001 et 2007 en France métropolitaine.

L'obésité et le surpoids se sont logiquement avérés moins fréquents chez les DT1 que chez les DT2, avec des fréquences respectives de 13 et 30%. Le profil des complications dans le DT1 diffère par rapport au DT2. On recense moins d'atteintes coronariennes (8.5%) et d'insuffisants rénaux, davantage de rétinopathies diabétiques (24%) et de maux perforants plantaires (12% en progression de 2 points par rapport à 2001). Au moins une hypoglycémie sévère par an était rapportée par 39 % des DT1 interrogés contre 10% des DT2.

1.1.2.2.3 Recours aux soins

Globalement, les patients diabétiques français ont davantage recours aux soins en 2007 qu'en 2001. Ceci est encourageant mais l'objectif de 80% de suivi conforme aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) [12] pour les patients diabétiques est loin d'être atteint.

1.1.2.2.4 Conséquences médico-économiques

En France, les dépenses liées aux soins des patients diabétiques ont considérablement augmenté (+30%) entre 2001 et 2007. Le montant total des remboursements aux personnes diabétiques traitées pharmacologiquement était estimé à 12.9 milliards d'euros en 2007. Ces dépenses représentent en moyenne 5400 € de remboursement annuel par patient diabétique, concernant le diabète et les pathologies associées.

1.1.2.2.5 *Morbi Mortalité*

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès chez les diabétiques et les cancers la seconde [13]. L'analyse de la mortalité à 5 ans des deux cohortes souligne une baisse de la mortalité globale des patients diabétiques des deux sexes mais cette baisse est plus importante chez les hommes (-26%) que chez les femmes (-11%) [14].

La mortalité par maladies cardiovasculaires baisse davantage chez les hommes (-30%) que chez les femmes (-10%). Les explications sont diverses : augmentation du tabagisme féminin, réponse moins favorable à l'activité physique chez les femmes que chez les hommes, risque cardiovasculaire féminin propre au diabète et à l'obésité plus délétère.

La surmortalité du diabète par rapport à la mortalité de la population générale reste élevée. Elle est de 34% chez les hommes diabétiques entre 2007 et 2012 malgré une importante baisse de 19 points. Chez les femmes, cette surmortalité ne s'infléchit pas et reste à 51%. Ces chiffres s'expliquent par l'excès de mortalité cardiovasculaire chez les femmes diabétiques par rapport à la population générale (+74%).

1.1.3 HISTORIQUE DES RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES DU DIABETE

L'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques (ALFEDIAM) devenue Société Francophone du Diabète (SFD) en 1996 avait fixé les objectifs de la prise en charge nutritionnelle du patient diabétique en 1995 [15] :

- Assurer un apport nutritionnel équilibré et adapté à chaque cas
- Eviter ou minimiser les fluctuations glycémiques
- Participer au contrôle des facteurs de risque
- Aider à réduire l'évolution des complications micro et macro vasculaires.

Les recommandations nutritionnelles dans la prise en charge du diabète ont fortement évolué au cours du temps et sont soumises à une réévaluation permanente. Elles évoluent au même titre que les recommandations nutritionnelles adressées à la population générale.

Bien avant l'ère de l'insuline, la thérapie nutritionnelle était le seul traitement possible et une éradication des glucides était préconisée [16]. La découverte de l'insuline par Frederick Banting en 1921 a révolutionné la prise en charge des patients diabétiques en libéralisant la consommation des glucides. Au cours de plusieurs décennies, cette part avait été limitée à 40% des apports énergétiques quotidiens [17].

Les années 1950 ont vu émerger l'idée d'un lien entre l'alimentation et les maladies cardiovasculaires. On parle de « diet-heart hypothesis » [18]. Les travaux d'Ansel Keys incarnés par la fameuse étude des Sept Pays [19] et la cohorte de Framingham [20] ont fourni des données épidémiologiques sur lesquelles se sont appuyées les nouvelles recommandations nutritionnelles américaines datant de 1977. Ces dernières étaient d'ailleurs destinées à l'ensemble de la population. L'objectif était de limiter la progression des accidents cardiovasculaires en définissant les facteurs de risque.

Les recherches de Keys ont établi un lien entre le cholestérol alimentaire, particulièrement les acides gras saturés, et la survenue de ces événements. Ces recommandations préconisaient en conséquence la baisse des lipides alimentaires à moins de 30% avec une restriction des graisses saturées à 10%. La part des glucides alimentaires a donc été portée à 50-55% [21]. Le rôle des graisses dans la survenue des événements cardiovasculaires est actuellement remis en cause dans plusieurs études et ouvrages [22,23]. Une étude récente prospective prolongée dans 18 pays conclut à une association entre mortalité et régimes riches en glucides [24]. Cette même étude ne retrouve pas d'association entre les lipides quel que soit le type et les accidents cardiovasculaires.

En 1981 naquit l'index glycémique. Ce concept correspond à une classification des aliments selon leur pouvoir hyperglycémiant [25]. L'index glycémique a eu pour effet d'adapter le choix des glucides alimentaires chez les patients diabétiques. Les aliments à index glycémique bas étaient préférés pour limiter le plus possible l'élévation glycémique postprandiale. En effet, on prenait en compte l'aspect qualitatif des glucides [26]. Récemment, des travaux ont remis en cause ce concept, stigmatisant la forte variation inter et intra individuelle de l'index glycémique [27]. Cette variabilité rend la prédictibilité de la glycémie postprandiale complexe car déterminée par des facteurs propres à chacun et difficiles à étudier [28].

Depuis les années 2000, les scientifiques ont remis à l'ordre du jour l'aspect quantitatif des glucides alimentaires [29].

Les recommandations nutritionnelles américaines de 2006 [30] pour la population générale ne modifiaient pas la part des glucides (45-65% des apports énergétiques quotidiens) et elles fixaient en 2005 [31] une quantité minimale recommandée : 130g/jour. En dessous de ce seuil, les régimes sont pauvres en glucides.

L'American Diabetes Association (ADA) met régulièrement à jour les recommandations américaines pour la prise en charge du diabète.

En 2004 [25], l'ADA a rappelé que les glucides doivent faire partie d'une nutrition équilibrée puisqu'ils sont source de vitamines hydrosolubles, de fibres et de minéraux. Elle a cependant confirmé que la quantité de ce macronutriment doit primer sur sa source ou son type dans les décisions nutritionnelles. Cette même année, l'ADA a également souligné qu'un régime pauvre en glucides n'est pas recommandé chez les patients diabétiques.

En 2008, l'ADA a cependant reconnu que le régime hypoglycémique est aussi efficace qu'un régime hypocalorique pauvre en graisses pour la perte de poids à court terme [32].

Enfin, dans ses dernières prises de position en date de 2018 [33], l'ADA affirme qu'il n'existe pas de répartition idéale entre les glucides, les lipides et les protéines de l'alimentation du patient diabétique. En effet, cette répartition doit être décidée en accord avec le patient selon ses habitudes alimentaires, ses objectifs métaboliques et ses préférences. De plus, l'ADA retrouve chez la plupart des patients diabétiques des apports glucidiques modérés, qui correspondent à 44-46% de leurs apports caloriques journaliers. Par ailleurs, l'ADA souligne le manque de données à long terme concernant les régimes hypoglycémiques. Ainsi, leurs bénéfices ont été décrits à court terme sans maintien des résultats à long terme. De même, les restrictions glucidiques plus sévères (<50g/jour) ne doivent être appliquées au patient diabétique motivé que sur une courte période, également par manque de données à long terme. L'ADA précise que si le rôle de ces régimes chez le patient diabétique reste flou, c'est en partie par manque d'harmonisation des régimes étudiés. Ceci alimente la confusion et complique la comparabilité des résultats.

Les récentes recommandations écossaises de novembre 2017 [34] estiment pour la première fois que les régimes hypoglycémiques peuvent être proposés aux patients diabétiques pour la perte de poids et l'amélioration du contrôle glycémique. Ces recommandations affirment l'innocuité d'une quantité quotidienne minimale de 50g de glucides pendant 6 mois.

Il n'y a à ce jour aucun consensus, concernant la quantité optimale des glucides alimentaires chez le patient diabétique [35].

1.2 REGIME LOW-CARBOHYDRATE

1.2.1 DEFINITIONS

« Régime pauvre en glucides » correspond à la traduction littérale de « low-carbohydrate diet » (LCD) en anglais. Il s'agit d'un mode d'alimentation qui restreint la quantité des glucides consommés.

L'alimentation est réorganisée pour diminuer la consommation d'aliments riches en glucides. Ainsi les glucides des aliments et boissons sucrés sont proscrits de même que les féculents, les céréales, les fruits et certains légumes. La viande, le poisson, les œufs, les légumes poussant au-dessus du sol (courgette, chou-fleur, brocolis, avocat, poivron, concombre, asperge, champignon...), la plupart des produits laitiers (crème, beurre, yaourts, fromages), les graines et les baies font partie intégrante du régime.

Ce régime n'a pas de définition arrêtée dans la littérature [36,37]. Cependant, les critères suivants semblent faire consensus : des apports énergétiques en glucides inférieurs à 26% d'une ration calorique journalière de 2000 kcal ou des apports absolus inférieurs à 130g définissent un LCD [36,38–40]. Le « moderate-carbohydrate diet » (MCD) ou régime modérément hypoglucidique limite les glucides à 26-45% des apports caloriques totaux.

Enfin, le plus strict des régimes hypoglucidiques correspond au « Very-Low-Carbohydrate Ketogenic Diet » (VLCKD). Ce dernier limite les apports journaliers de glucides à 20-50g, soit une part inférieure à 10% des apports énergétiques. Il peut induire une cétose nutritionnelle. La cétogénèse correspond à une réaction énergétique d'urgence face à cet état de privation. Les corps cétoniques ainsi produits représentent alors une alternative au manque de glucose d'origine alimentaire pour nourrir les organes glucodépendants comme le système nerveux central.

La définition des régimes low-carbohydrate (LC) ne concerne pas les rations protidique et lipidique ainsi que les apports énergétiques totaux [36]. Une restriction énergétique ne se rencontre que rarement dans la littérature.

Les qualificatifs employés sont nombreux et alimentent la confusion lorsqu'on évoque les régimes LC. Ainsi, les auteurs emploient parfois les termes « high-fat diet » (HFD), « low-carbohydrate high-fat diet (LCHFD), « ketogenic diet », « high-protein diet », « Atkins diet »

[36]

<p>Very low-carbohydrate ketogenic diet (VLCKD)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbohydrate, 20–50 g/d or <10% of the 2000 kcal/d diet, whether or not ketosis occurs. Derived from levels of carbohydrate required to induce ketosis in most people. • Recommended early phase (“induction”) of popular diets such as Atkins Diet or Protein Power. <p>Low-carbohydrate diet: <130 g/d or <26% total energy</p> <ul style="list-style-type: none"> • The ADA definition of 130 g/d as its recommended minimum. <p>Moderate-Carbohydrate Diet: 26%–45%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Upper limit, approximate carbohydrate intake before the obesity epidemic (43%). <p>High-Carbohydrate Diet: >45%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recommended target on ADA websites. • The 2010 Dietary Guidelines for Americans recommends 45%–65% carbohydrate. The average American diet is estimated to be ~49% carbohydrate. • Carbohydrate Consumption (NHANES)¹: <ul style="list-style-type: none"> • Men <ul style="list-style-type: none"> • 1971–1974: 42% (~250 g for 2450 kcal/d) • 1999–2000: 49% (~330 g for 2600 kcal/d) • Women <ul style="list-style-type: none"> • 1971–1974: 45% (~150 g for 1550 kcal/d) • 1999–2000: 52% (~230 g for 1900 kcal/d)

ADA, American Diabetes Association; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey

Figure 3 : Définitions des différents régimes LC. [38]

1.2.2 HISTORIQUE

Bien que méconnus, les LCD ont une histoire très ancienne qui remonte à l’ère paléolithique. A cette époque, les hommes étaient des « chasseurs cueilleurs » nomades avant que l’agriculture ne voie le jour. Leur alimentation provenait essentiellement des produits de la pêche, de la chasse et de la cueillette. La culture de la terre a progressivement transformé l’alimentation de l’espèce humaine en lui fournissant des produits plus riches en glucides (culture du blé, de pommes de terre...) [41].

L’anthropologue Mike Richards met en lumière le déclin de l’état de santé de l’homme depuis les débuts de l’agriculture caractérisant l’ère néolithique [42]. Il recense logiquement les premières caries humaines mais également et de façon surprenante, un recul staturo-pondéral. Ces bouleversements ne sont pas le seul fait de l’alimentation puisque cette révolution dans l’histoire de l’humanité a également vu naître la sédentarisation.

Vers la moitié du XIXe siècle, un patient obèse anglais nommé William Banting s’est vu prescrire un régime amincissant par Dr William Harvey qui était ORL à Londres. Ce dernier visait à supprimer le pain, le beurre, le lait, le sucre, la bière et les pommes de terre [43]. Ce fut un succès si bien que le terme « Banting » fût employé dans la langue anglaise pour signifier « être à la diète ». Dans un livret destiné au public, Banting décrit sa propre expérience et invite les personnes obèses à tenter ce régime. « ... pendant un mois seulement, et je suis convaincu qu’elles continueront ensuite, jusqu’à entière guérison, un régime qui procure des résultats si avantageux [...] par le changement d’une nourriture simple contre une

diète bien plus généreuse car la nourriture simple semble ici ajouter de l'huile au feu, tandis que la nourriture succulente paraît l'éteindre » [44]. Banting incarne le premier témoignage d'une alimentation LC appliquée à la prise en charge de l'obésité.

Pour la petite histoire, ne confondons pas William et Frederick Banting qui lui reçut le prix Nobel de médecine pour sa découverte de l'insuline.

Au début du XX^e siècle, Frederick Allen a publié une série de cas sur le traitement du diabète par le jeûne. Son régime permettait de limiter la glycosurie et l'acidocétose, et de prolonger l'espérance de vie. Cette thérapie nutritionnelle, certes non curatrice, constituait cependant la meilleure alternative avant la découverte de l'insuline. Toutefois, le jeûne impliquait une restriction calorique sévère rendant le régime de Allen très « désagréable », « difficile à tenir » et « stressant » [45].

La mise au point de l'insulinothérapie a permis aux diabétiques de type 1 de survivre à cette maladie. Dans un second temps, les avancées technologiques tel le monitoring de la glycémie capillaire et le développement des médicaments antidiabétiques ont grandement révolutionné la prise en charge des malades. Le diabète, du moins de type 1, est ainsi devenu une maladie caractérisée par une déficience hormonale à laquelle pallie l'insulinothérapie, reléguant au second plan les considérations diététiques [38].

Plusieurs facteurs ont conduit à un retour aux régimes LC depuis la fin du XX^e siècle. Ces facteurs sont l'importante progression de l'obésité et du diabète dans le monde, la remise en cause de la place des glucides dans l'alimentation et les nombreux effets secondaires des médicaments. Les ouvrages sur les régimes LC se sont multipliés.

Dans son livre intitulé « Dr Atkin's Diet Revolution » datant de 1972, Atkin détaille un programme LC devenu le célèbre « Atkins diet », composé de quatre phases : induction, perte de poids, pré-stabilisation et stabilisation [46].

Bernstein a rédigé « Dr Bernstein's diabetes solution » à partir de sa propre expérience de diabétique de type 1. Son travail concerne les patients qui souhaitent entreprendre une alimentation LC en vue d'équilibrer leur diabète. Il fixe la glycémie parfaite à 0.83 g/L [47].

Ces chercheurs ont été les précurseurs d'un mode de vie alimentaire adopté dorénavant par un nombre croissant de sujets diabétiques.

1.2.3 CONTEXTE

Alors l'alimentation LC séduit de plus en plus de patients diabétiques, la part des glucides dans l'alimentation du diabétique reste un sujet de débat. Les patients qui choisissent de débiter une alimentation LC dans le but d'atteindre un meilleur équilibre glycémique peuvent rarement se tourner vers leur médecin pour les assister dans cette prise en charge. La première raison à cela est le manque de connaissance des médecins sur le sujet. La France, particulièrement, semble en retard par rapport aux pays anglo-saxons. Les réseaux sociaux et les sites internet semblent représenter les principales sources d'information pour les patients diabétiques. Afin de proposer les meilleures options thérapeutiques aux patients il convient de s'appuyer sur des données issues d'études scientifiques solides. Nous avons cherché à savoir si ces données existent.

2 DEUXIEME PARTIE : ARTICLE : INTERET DES REGIMES HYPOGLUCIDIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE : REVUE DE LA LITTERATURE

2.1 INTRODUCTION

La progression constante du surpoids et de l'obésité dans la population générale aggrave le nombre de sujets diabétiques en France et dans le Monde depuis les années 1970. Cet enjeu de santé publique a conduit certains scientifiques à chercher des alternatives aux recommandations nutritionnelles actuelles [36] jugées insatisfaisantes dans la prise en charge du diabète. Alors qu'en trente ans la part des glucides alimentaires quotidiens a augmenté de 7% aux U.S.A [21] et que la consommation de lipides n'a cessé de diminuer [48], la recherche sur les bénéfices d'un régime qui restreint les glucides alimentaires dans la prise en charge du diabète s'est énormément développée ces vingt dernières années [37]. Pourtant, ce régime n'a rien de novateur puisqu'il représentait le seul recours, certes insuffisant, pour traiter les diabétiques avant la découverte de l'insuline en 1921 par Frederick Banting [17], qui lui valut le prix Nobel de médecine en 1923.

Ce régime possède de nombreux qualificatifs compliquant sa caractérisation : « low-carbohydrate diet » (LCD), « very-low-carbohydrate ketogenic diet » (VLCKD), « low-carbohydrate high-fat diet » (LCHF), « high-protein diet », « Atkins diet ». Notons que dans la langue française on emploie volontiers le terme incomplet « cétoène » pour qualifier ce régime.

Actuellement, un consensus se dégage pour définir le LCD comme un régime alimentaire restreignant les apports glucidiques quotidiens à 130 grammes/jour, ce qui correspond à 26% d'une ration énergétique de 2000 kcal. Le VLCKD abaisse lui les apports glucidiques jusqu'à 20-50g/jour soit 10% des apports caloriques [36,39,40,49]. La plupart des régimes LC ne limitent pas les apports énergétiques quotidiens, et rarement la ration en lipides et en protéines. Rappelons qu'il est actuellement recommandé de répartir les apports énergétiques glucidiques, protéiques et lipidiques selon le schéma 40-55% [50]/15-20%/30% avec quelques variations selon les sociétés scientifiques [51].

L'intérêt de ces régimes réside dans le fait que le patient diabétique est incapable de maintenir une glycémie normale. On peut légitimement supposer que limiter les glucides aura un effet positif sur le contrôle glycémique.

Notre objectif est de réaliser un tour d’horizon des données scientifiques de la littérature médicale internationale étudiant la prise en charge du patient diabétique par les régimes LC, depuis les années 2000, afin de susciter l’intérêt de la communauté médicale française.

2.2 MATERIEL ET METHODES

2.2.1 DESCRIPTION DE L’ETUDE

Nous avons mené une revue systématique de la littérature scientifique publiée entre janvier 2000 et juillet 2017 sur la prise en charge du diabète par une régime alimentaire LC. Cette revue a été menée par une seule personne, l’auteur de cette thèse. La recherche bibliographique a été réalisée de mars à juillet 2017.

2.2.2 CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES

Les critères de sélection des articles sont précisés dans le Tableau 1 :

<p>Critères d’inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">- période de publication : article international publié entre janvier 2000 et juillet 2017.- type d’étude/sujet : étude interventionnelle étudiant le régime LC dans la prise en charge du diabète.- régime alimentaire prescrit : apports glucidiques quotidiens < 130g/jour ou < 26% des apports énergétiques quotidiens.- durée : intervention de 4 semaines minimum.- population : patients diabétiques de Type 1 et/ou Type 2.- langue : article international rédigé en français ou en anglais.- données disponibles sur le contrôle glycémique +/- le poids +/- le bilan lipidique.
<p>Critères d’exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">- population d’étude non exclusivement diabétique.- absence de définition précise du régime alimentaire.- revues et méta-analyses (cf stratégie de recherche).

Tableau 1 : Critères de sélection des articles pour la revue de la littérature

2.2.3 SOURCES CONSULTEES ET STRATEGIE DE RECHERCHE

Nous avons consulté les bases de données MEDLINE, SCIENCE DIRECT, COCHRANE, WEB OF SCIENCE et ULYSSE.

Notre équation de recherche visait à répondre à la question suivante : existe-t-il suffisamment de données dans la littérature scientifique justifiant d'entreprendre des essais cliniques sur la prise en charge du diabète par un régime LC en France ?

Nous avons développé les équations de recherche avec les mots clés suivants « LOW-CARBOHYDRATE DIET » et « DIABETES MELLITUS ». Un premier tri a été effectué sur les titres des études. Les articles dont le résumé n'était pas disponible ont ensuite été écartés. Une deuxième sélection s'est basée sur les données du résumé de l'article. Enfin, les articles retenus ont été lus intégralement et sélectionnés selon les critères d'inclusion suscités.

Les références bibliographiques de chaque étude incluse ont par ailleurs été consultées afin d'élargir la recherche.

Les méta-analyses et les revues systématiques de la littérature ont été étudiées seulement en vue d'inclure les articles de ces études qui correspondaient à nos critères d'inclusion.

2.2.3.1 *Medline*

Nous avons sollicité l'aide d'une bibliothécaire de la bibliothèque universitaire de la faculté de médecine de Nancy. Les termes « MeSH » correspondant aux mots clés de notre recherche ont été identifiés nous conduisant à construire l'équation de recherche suivante :

(diet, low-carbohydrate [MeSH Terms] AND diabetes mellitus [MeSH terms]) AND diet therapy [MeSH Terms]
--

La recherche a été effectuée le 30.03.2017.

2.2.3.2 *Science Direct*

Recherche effectuée le 29.07.2017 avec l'équation suivante :

diet, low-carbohydrate [TITLE] and diabetes mellitus [TITLE]
--

2.2.3.3 *Ulysse*

Il s'agit du moteur de recherche donnant accès à l'ensemble des ressources documentaires fournies par les abonnements de l'Université de Lorraine.

L'équation utilisée était :

Low carbohydrate diet [TITRE] AND diabetes mellitus [TITRE] NOT gestational diabetes [TITRE]

Recherche menée le 29.07.2017.

2.2.3.4 *Web of science*

Moteur de recherche consulté le 30.07.2017 avec l'équation suivante :

TS = (carbohydrate restricted diet AND diabet**) NOT TS = gesta* diabetes

2.2.3.5 *Cochrane*

Recherche effectuée le 02.08.2017 avec l'équation de recherche suivante :

« low carbohydrate diet » [TITLE,ABSTRACT,KEYWORDS] AND « diabetes mellitus » [TITLE,ABSTRACT,KEYWORDS]

2.3 **RESULTATS**

2.3.1 **RESULTATS DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE**

(Tableau 2)

2.3.1.1 *Etudes incluses dans la revue*

La recherche initiale a permis d'identifier 483 études. Les étapes de sélection ont permis de ne retenir que 22 études. (Figure 5)

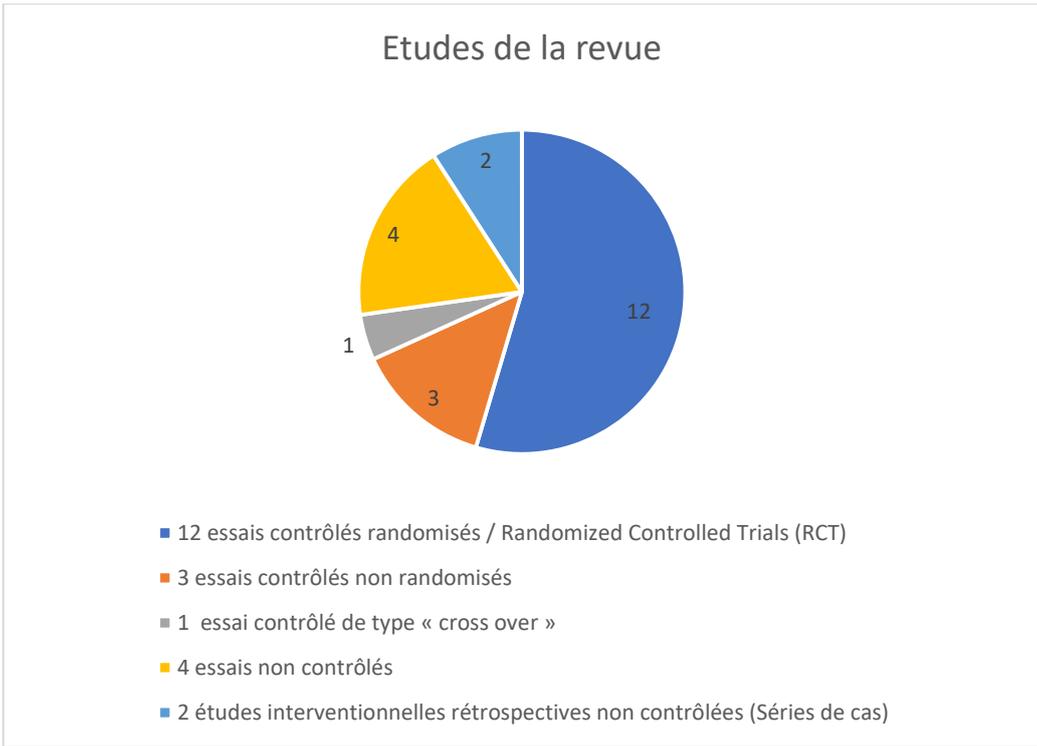


Figure 4 : Types d'études incluses dans la revue

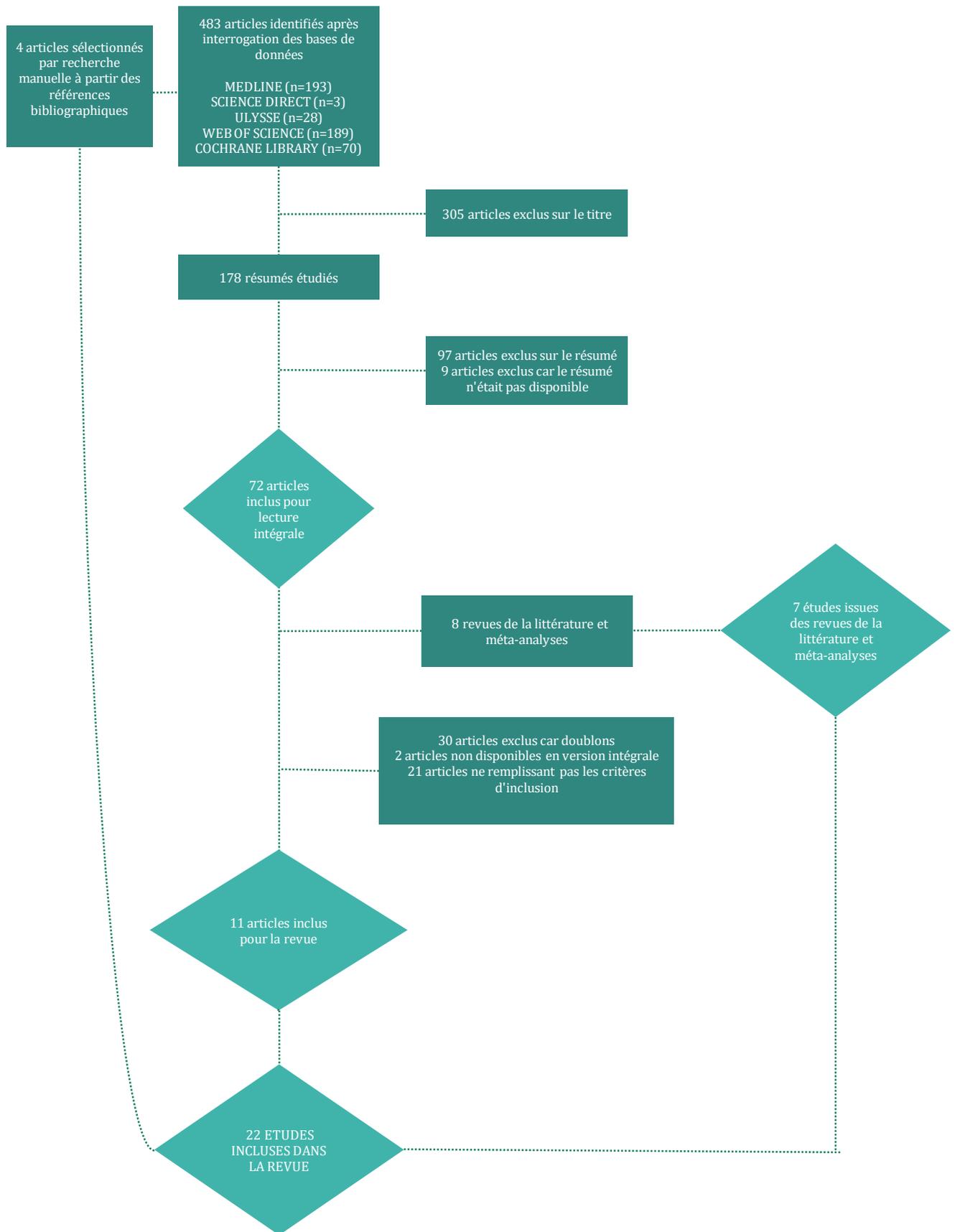


Figure 5 : diagramme de flux de la sélection des articles

Tableau 2 : Caractéristiques des 22 études incluses dans la revue

ADO : Anti Diabétiques oraux ; CT : cholestérol total ; DT2 : diabétiques de type 2 ; DT1 : diabétiques de type 1 ; E : apports énergétiques totaux ; F : Femme ; glu : glucides ; H : Homme ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; HDLc : High-density lipoprotein cholesterol ; HOMA : Homeostasis Model Assessment of insuline resistance ; LC : low-carbohydrate ; LDLc : Low-density lipoprotein cholesterol ; LF : low-fat ; lip : lipides ; MCCR : Moderate-Carbohydrate Calorie-reduced ; MES : Medication Effect Score ; MHD : Mesures Hygiéno-Diététiques ; M : mois ; prot : protéines ; RCT : Randomized Controlled Trial ; S : semaine ; TG : triglycérides.

Etude	Pays	Type d'étude	Durée	Participants	Caractéristiques du régime LC	Critère(s) d'évaluation principal(aux)	Résultats principaux	Régime alimentaire LC final	Attrition groupe LC
DALY 2006 [52]	Royaume-Uni	RCT	3 mois	102 (51 LC ; 51 LF) DT2 obèses	glu < 70g	HbA1C, poids, CT/HDLc et TG	perte de poids significativement plus importante dans le groupe LC ; baisse HbA1c dans les 2 groupes avec une baisse plus importante non significative dans le groupe LC par rapport au groupe LF ; baisse significative du rapport CT / HDLc	1290kcal/jour glu : 109g/jour soit 33,5 E%	21,5% ; pas de différence entre les 2 groupes
DAVIS 2009 [53]	USA	RCT	12 mois	105 (55 LC ; 50 LF) DT2 en surpoids ou obèses	glu : 20-25g/j pendant 15j, majoration de 5g/semaine au fur et à mesure de la perte de poids	poids et HbA1c	pas de différence significative entre les 2 groupes pour le poids ou l'HbA1c. Hausse significative du HDLc	1642 kcal/jour glu : 33,4 E% soit 137g/jour à 12 mois	14,5%, pas de différence significative entre les 2 groupes

Etude	Pays	Type d'étude	Durée	Participants	Caractéristiques du régime LC	Critère(s) d'évaluation principal(aux)	Résultats principaux	Régime alimentaire LC final	Attrition groupe LC
GANNON 2004 [54]	USA	essai contrôlé cross-over	5 semaines	11 DT2 non traités	glu : 20 % ; lip : 50% ; prot : 30%	HbA1c, profil glycémique, insuline, peptide C, beta-hydroxybutyrate, glucagon, bilan lipidique	pas de différence pour la perte de poids entre les 2 régimes ; baisse significative de la glycémie à jeun moyenne pour le régime LC ; baisse significative de l'HbA1c pour le régime LC ; baisse significative des TG dans le groupe LC ; pas de modification pour le CT, LDLc ni le HDLc	Pas de données	27,20%
GOLDSTEIN 2011 [55]	ISRAEL	RCT	12 mois	52 (26 LC ; 26 LF) DT2 obèses non traités par insuline	S1-S6 : glu < 25g/j puis 40g/j max	HbA1c, poids, profil lipidique	pas de perte de poids significativement différente entre les 2 groupes ; baisse de l'HbA1c à S6, M3, M6 et M12 sans différence entre les 2 groupes ; pas de différence significative entre les 2 groupes sur les modifications du bilan lipidique.	glu : 85g	46% (38% groupe HC)

Etude	Pays	Type d'étude	Durée	Participants	Caractéristiques du régime LC	Critère(s) d'évaluation principal(aux)	Résultats principaux	Régime alimentaire LC final	Attrition groupe LC
GULDBRAND 2012 [56]	SUEDE	RCT	24 mois	61 (30 LC ; 31 LF) DT2 sous MHD +/- ADO ou insuline	F : 1600 kcal/j ; H : 1800 kcal /j ; glu : 20% ; lip : 50% ; prot : 30%	HbA1c	baisse significative de l'HbA1c dans le groupe LC à 6 mois sans différence significative entre les 2 régimes	à M24 : glu : 31E% ; 1250kcal ; 97g	0%
IBQAL 2010 [57]	USA	RCT	24 mois	144 (70 LC ; 74 LF) obèses ou en surpoids	glu < 30g/j	poids, HbA1c, bilan lipidique, fonction rénale, glycémie à jeun, pression artérielle	pas de modification significative à M6, M12 ou M24 pour HbA1c, bilan lipidique ou le poids entre les 2 groupes	à M6 : glu : 35,4% soit 158g ; à M12 : 39,9% soit 166g ; à M24 : 47,9% soit 193g	60%
KREBS 2013 [58]	NEW ZEALAND	essai non contrôlé	6 mois	14 DT2 obèses sous ADO ou insuline	induction : glu < 20g /j S1-2 ; phase perte de poids : +5g/sem S3-12 (glu:20-25%) ; phase maintenance : +5g/sem jusqu'à un poids stable	HbA1c ; poids ; tour de taille ; bilan lipidique ; pression artérielle ; créatinine ; cétones urinaires	S24 : perte de poids significative, baisse HbA1c significative, hausse HDLc, CT et LDLc significatives	A S24 : glu : 16,5% soit 63g ; 1563 kcal	14%

Etude	Pays	Type d'étude	Durée	Participants	Caractéristiques du régime LC	Critère(s) d'évaluation principal(aux)	Résultats principaux	Régime alimentaire LC final	Attrition groupe LC
KREBS 2016 [59]	NEW-ZEALAND	RCT	12 semaines	10 DT1 (5 LF ; 5 LC)	glu : 50-75g/j	crit principal : HbA1c, monitoring glycémique continu / poids, fonction rénale, bilan lipidique, pression artérielle	pas de baisse significative de l'HbA1c entre les 2 groupes à 12 semaines ; baisse significative de l'HbA1c donc le groupe LCD	S12 : glu : 103g/jour pour LCD	0%
MAYER 2014 [60]	USA	RCT	48 semaines	46 (23 LC ; 23 LF) DT2 en surpoids ou obèses	glu < 20g/j	HbA1c et Medication Effect Score (MES)	baisse significative de l'HbA1c dans le groupe LC à 48S / pas de différence significative entre les 2 groupes pr le poids ni bilan lipidique	pour 22 patients : glucides quotidiens en moyenne 75,9g à S48	?
NIELSEN 2005a [61]	SUEDE	essai non contrôlé	12 mois	24 DT1	glu : 70-90g/j	HbA1c, épisodes d'hypoglycémies, bilan lipidique, doses d'insuline	baisse significative de l'HbA1c à M12 et baisse significative des TG.	pas de données	8,3% (2 PDV)

Etude	Pays	Type d'étude	Durée	Participants	Caractéristiques du régime LC	Critère(s) d'évaluation principal(aux)	Résultats principaux	Régime alimentaire LC réel	Attrition groupe LC
NIELSEN 2005b [62]	SUEDE	essai contrôlé non randomisé	6 mois	31 (16 LC ; 15 LF) DT2 obèses	glu : 20% (80-90g) ; lip : 50% ; prot : 30% ; F : 1600kcal/j ; H : 1800kcal/j	HbA1c ; poids ; GAJ	HbA1c, GAJ, poids et IMC ont diminué dans le groupe LC comparé au groupe contrôle	pas de données	0%
NIELSEN 2006 [63]	SUEDE	essai contrôlé non randomisé	22 mois	16 DT2 obèses	glu : 20% (80-90g) ; lip : 50% ; prot : 30% ; F : 1600kcal/j ; H : 1800kcal/j	HbA1c ; poids ; bilan lipidique	à 22 mois : baisse significative de l'HbA1c, du poids et de l'IMC dans le groupe LC par rapport au début de l'étude. Hausse du HDLc et baisse du rapport CT/HDLc significatives	pas de données	0%
NIELSEN 2008 [64]	SUEDE	essai contrôlé non randomisé	44 mois	23 DT2 obèses	glu : 20% (80-90g) ; lip : 50% ; prot : 30% ; F : 1600kcal/j ; H : 1800kcal/j	HbA1c ; poids ; bilan lipidique	à 44 mois : baisse significative de l'hbA1c du poids et de l'IMC dans le groupe LCD par rapport au début de l'étude. Hausse du HDLc et baisse du rapport CT/HDLc significatives	pas de données	0%

Etude	Pays	Type d'étude	Durée	Participants	Caractéristiques du régime LC	Critère(s) d'évaluation principal(aux)	Résultats principaux	Régime alimentaire LC final	Attrition groupe LC
ONEILL 2003 [65]	USA	étude rétrospective (case series)	2-79 mois (21,4 mois en moyenne)	30 DT1 et DT2 (66,7% DT2 ; 33,3% DT1)	glu < 30g/j	HbA1c ; poids ; bilan lipidique	baisse significative de HbA1c, baisse significative LDLc + TG + CT/HDLc ; hausse significative HDLc ; perte de poids significative	Pas de données	0% du fait de design de l'étude
SASLOW 2014 [66]	USA	RCT	3 mois	34 (16 LC ; 18 LF) DT2 ou pré-diabète en surpoids ou obèses	glu : 20-50g/j	modification HbA1C à 3 mois ; HOMA ; poids	baisse significative de l'HbA1c dans le groupe LC et par rapport au groupe MCCR ; pas de différence significative pour le poids entre les 2 groupes ; pas de différence entre les 2 groupes pour le bilan lipidique	glu : 57,8g, 14,7 E%	6% (1/16 patients pour cause de déménagement)

Etude	Pays	Type d'étude	Durée	Participants	Caractéristiques du régime LC	Critère(s) d'évaluation principal(aux)	Résultats principaux	Régime alimentaire LC final	Attrition groupe LC
TAY 2014 [67]	AUSTRALIE	RCT	24 semaines	115 (58 LC ; 57 LF) DT2 obèses ou en surpoids	glu : 14% (<50g/jour) ; lip : 58% ; prot 28%	crit primaire : hbA1C ; crit secondaires : variabilité glycémique, pression artérielle, bilan lipidique, modifications thérapeutiques	baisse significative de l'HbA1c pour les patients dont l'HbA1c initiale était > 7,8% dans le groupe LC vs HC / hausse significative du HDLc chez les patients avec un HDLc initial <1,3mmol/L dans le groupe LC ; baisse significative des TG dans le groupe LC	glu : 56,7g 14E%	21%
TAY 2015 [68]	AUSTRALIE	RCT	52 semaines	115 (58 LC ; 57 LF) DT2 obèses ou en surpoids	glu : 14% (<50g/jour) ; lip : 58% ; prot 28%	crit primaire : hbA1C ; crit secondaires : variabilité glycémique, pression artérielle, bilan lipidique, modifications thérapeutiques	pas de modification de l'HbA1c entre les 2 groupes à S52 ; augmentation significativement plus importante du HDLc et baisse significativement plus importante des TG dans le groupe LC vs LF	glu : 74g 16,6E%	29%

Etude	Pays	Type d'étude	Durée	Participants	Caractéristiques du régime LC	Critère(s) d'évaluation principal(aux)	Résultats principaux	Régime alimentaire LC final	Attrition groupe LC
VERNON 2003 [69]	USA	étude rétrospective (case series)	2 mois minimum / durée médiane de suivi : 8 mois	14 diabétiques	glu < 20g/j. Une fois l'équilibre glycémique obtenu : majorer la ration quotidienne de glucides de 5g par semaine jusqu'à la disparition des cétones urinaires	HbA1c, profil lipidique, poids, pression artérielle	réduction significative de l'HbA1c entre le début et la fin des suivis ; baisse significative des TG ; baisse significative des rapports CT/HDLc et TG/HDLc ; perte de poids non significative	pas de données	0% du fait de design de l'étude
WESTMAN 2008 [70]	USA	RCT	24 semaines	84 (38 LC ; 46 LF) DT2 obèses ou en surpoids	glu < 20g/j	HbA1c	réduction significative de l'HbA1c dans le groupe LC vs LF ; perte de poids significative groupe LC vs LF ; hausse significative du HDL LC vs LF	glu : 49g soit 13 E%	44,70%

Etude	Pays	Type d'étude	Durée	Participants	Caractéristiques du régime LC	Critère(s) d'évaluation principal(aux)	Résultats principaux	Régime alimentaire LC réel	Attrition groupe LC
YAMADA 2014 [71]	JAPON	RCT	6 mois	24 (12 LC ; 12 LF) DT2	glu : 70-130g/j	poids + baisse HbA1c	baisse significative de l'HbA1c LC vs LF ; poids stable pour les 2 groupes ; pas de modification significative bilan lipidique LC vs LF	glu : 125g soit 29,8 E% ; 1634kcal/jour	0%
YANCY 2003 [72]	USA	essai non contrôlé	16 semaines	7 DT2	glu < 20g/j	HbA1C et poids	baisse significative de l'HbA1c ; pas de modification du bilan lipidique ; baisse significative du poids	pas de données	0%
YANCY 2005 [73]	USA	essai non contrôlé	16 semaines	28 DT2 obèses	glu < 20g/j	HbA1c	baisse significative de l'HbA1c : baisse significative du poids ; baisse significative des TG	glu : 33,8g / 1418,7 kcal ; soit 9,5% E%	25%

2.3.1.2 Durée des études

La durée moyenne de suivi des études est de 11.4 mois allant de 5 semaines à 44 mois.

2.3.1.3 Nombre de patients

Cette revue a permis d'inclure 606 patients chez lesquels un régime LC a été étudié.

Le nombre de patients contrôle s'élève à 465.

2.3.1.4 Pays des études

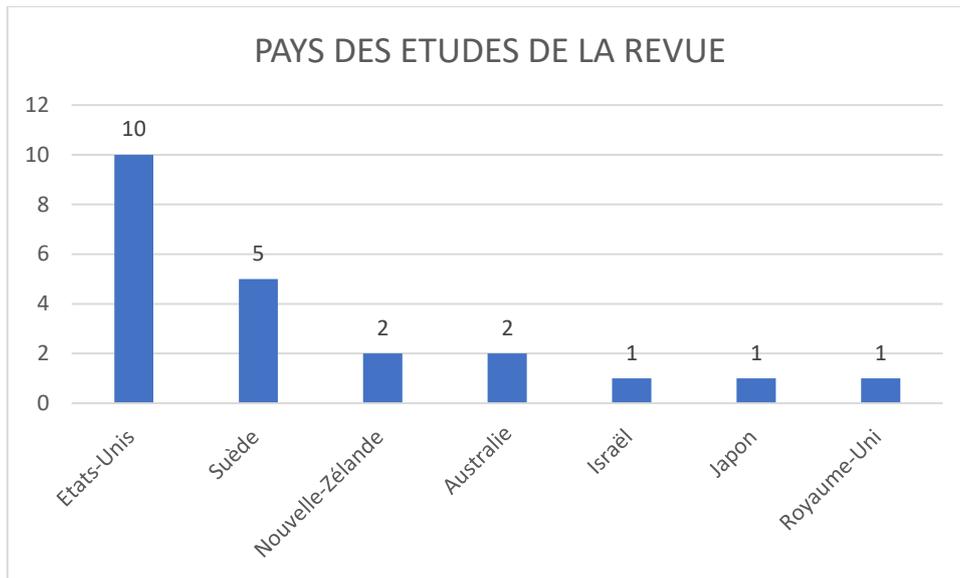


Figure 6 : Pays d'origine des 22 études de la revue

2.3.1.5 Caractéristiques des régimes LC.

10 études ont étudié un régime LC [52,54,56,58,59,61–64,71].

7 études de la revue ont étudié un régime VLCK [55,57,65–68,70].

Entre ces deux régimes se situe un régime séquentiel étudié dans les cinq articles restants [53,60,69,72,73] correspondant à un régime VLCK à la phase initiale avec libéralisation secondaire du taux de glucides mais toujours dans la limite des seuils définissant les régimes LC.

Dans la grande majorité des cas, les apports énergétiques quotidiens des régimes LC n'étaient pas limités. Une restriction s'est vue imposée seulement dans sept études [54,56,62–64,67,68].

2.3.1.6 Caractéristiques des régimes contrôle

Les régimes alimentaires proposés aux patients témoins des essais contrôlés sont multiples mais varient peu. Ils sont toujours hypocaloriques et suivent, à peu de différence près, la répartition 55/15/30 pour les macronutriments (glucides/protéines/lipides).

Ils sont référencés par les termes : « low-fat diet » (LFD), « calorie-reduced diet » (CRD), « conventional diet » (CD) ou encore « high-carbohydrate diet » (HCD).

2.3.1.7 Protocole d'étude

L'éducation thérapeutique des régimes subit peu de variations d'une étude à l'autre. Elle comprend souvent une séance d'éducation individuelle suivie des sessions collectives hebdomadaires ou bimensuelles à la phase initiale puis mensuelles pour les études d'une durée supérieure à 3 mois.

Le recueil des données concernant les régimes alimentaires effectivement observés par les patients se fait par l'analyse des rappels alimentaires d'une durée allant de 1 à 5 jours. Parfois les protocoles prévoient la recherche des cétones urinaires.

2.3.2 CONTROLE GLYCEMIQUE.

Tableau 3 : Résultats pour l'équilibre glycémique

S : significatif ; NS : non significatif

Tableau 3 (suite)

RCT

DALY 2006	Variation HbA1c (%)	
		3 mois
LC		-0,55*
LF		-0,23*

*p=0,132 (-0,10 - 0,75) NS

DAVIS 2009	Variation HbA1c (%)		
	3 mois	6 mois	12 mois
LC	-0,64	-0,29	-0,02*
LF	-0,26	-0,15	0,24*

p=0,71
NS

GOLDSTEIN 2011	Variation HbA1c (%)		
		6 mois	12 mois
LC		-1,6	-1
LF		-1	-1

p=0,31 NS p=0,73 NS

GULDBRAND 2012	HbA1c (%)			
	initiale	6 mois	12 mois	24 mois
LC	7,5	7,1*	7,3	7,5**
LF	7,2	7,2	7,3	7,4**

*baisse S dans le groupe LC (p=0,004)

**p=0,76 différence NS entre les groupes

IBQAL 2010	Variation HbA1c (%)		
	6 mois	12 mois	24 mois
LC	-0,5	-0,1	-0,1*
LF	-0,1	-0,3	-0,2*

*différence NS entre les groupes

KREBS 2016	HbA1c (%)	
	initiale	3 mois
LC	7,9	7,2*
LF	7,4	7,4

* p<0,05 ; amélioration S groupe LC

différence NS entre les groupes

MAYER 2014

HbA1c (%)

	initiale	48 semaines
LC	7,6	6,9*
LF	7,6	7,7*

*différence **S** entre groupes

SASLOW 2014

HbA1c (%)

	initiale	3 mois
LC	6,6	6*
LF	6,9	6,9*

p<0,05 ; IC (95%) : [-1,1 à -0,03] différence **S** entre groupes

TAY 2014 et 2015

Variation HbA1c (%)

	12 mois
LC	-1
LF	-1

p=0,65 ; différence **NS** entre groupes

WESTMAN 2008

HbA1c (%)

	initiale	3 mois	12 mois
LC	8,8	7,2	7,3*
LF	8,3	7,5	7,8*

p=0,03 différence **S** entre groupes

YAMADA 2014

HbA1c (%)

	initiale	6 mois
LC	7,6	7*
LF	7,7	7,5*

p=0,03 différence **S** entre groupes

ESSAI CONTRÔLE NON RANDOMISÉ

NIELSEN 2005b

Variation HbA1c (%)

	6 mois
LC	-1,4
LF	-0,6

différence **S** entre groupes

NIELSEN 2005b, 2006
et 2008

HbA1c (%)

	initiale	3 mois	6 mois	22 mois	44 mois
LC	8*	5,9*	6,6*	6,9*	6,8*
LF	données non disponibles				

p<0,001 **S** dans la comparaison entre les groupes

ESSAI CONTRÔLE CROSS-OVER

GANNON 2004

HbA1c (%)

	initiale	5 semaines
LC	9,8	7,6
LF	données non disponibles	

p<0,0007 **S** dès 3 semaines dans la comparaison entre les groupes

ESSAIS NON CONTROLES

KREBS 2013

HbA1c (%)

	initiale	3 mois	6 mois
LC	7,4	6,1*	6,3*

* baisse **S** (p<0,05)

NIELSEN 2005a

HbA1c (%)

	initiale	3 mois	12 mois
LC	7,5	6,4*	6,4*

* baisse **S** (p<0,001)

YANCY 2003

HbA1c (%)

	initiale	4 mois
LC	7,4	5,9*

baisse **S** de l'HbA1c (p=0,02)

YANCY 2005

HbA1c (%)

	initiale	4 mois
LC	7,5	6,3*

* baisse **S** de l'HbA1c (p<0,001)

ETUDES INTERVENTIONNELLES RETROSPECTIVES

O'NEILL 2003

HbA1c (%)

	initiale	terme du suivi
LC	7,9	5,7*

* baisse **S** (p=0,0001)

VERNON 2003

HbA1c (%)

	initiale	terme du suivi
LC	10	5,9*

* baisse **S** (p<0,001)

2.3.2.1 Etudes contrôlées

Parmi les seize études contrôlées de la revue, six études dont quatre randomisées montraient un abaissement significatif de l'HbA1c sous régime LC comparé au régime contrôle. [54,60,62,66,70,71]

Dans l'étude de Guldbland [56], le contrôle glycémique était significativement amélioré à 6 mois dans le groupe LC (7.1% vs 7.5% initialement) sans maintien de ces résultats à 24 mois (7.5%) et sans supériorité significative par rapport au groupe LF (7.2%, 7.2% et 7.4% à 0, 3 et 24 mois).

Krebs [59] retrouve également une diminution significative de l'HbA1c à 12 semaines dans le groupe LC (7.2% vs 7.9% initialement) sans supériorité par rapport au groupe contrôle (HbA1c stable à 7.4 %).

Seule l'étude menée par Ibqal [57] retrouve un meilleur résultats pour l'HbA1c dans le groupe contrôle par rapport au régime LC. A 24 mois, la baisse de l'HbA1c était de -0.1% dans le groupe LC vs -0.2% dans le groupe HC sans significativité.

L'HbA1c est améliorée sans que les résultats soient significatifs dans les autres études [52,53,67,68].

L'étude de Goldstein a la particularité d'objectiver une baisse significative identique dans les 2 groupes à 12 mois (-1.0% pour l'HbA1c p=0.73).

Nielsen a prolongé le suivi des patients sous régime alimentaire LC inclus dans son essai de 2005 [62] permettant ainsi l'obtention de résultats sur une période de 22 et 44 mois [63,64]. La baisse de l'HbA1c était maintenue de façon significative pour les participants jusqu'au terme de cette étude (6.8% à 44 mois vs 8% au début). Les articles ne fournissent pas de données pour le groupe contrôle à 22 et 44 mois.

2.3.2.2 Etudes non contrôlées

Les quatre études interventionnelles non contrôlées [58,61,72,73] de notre revue retrouvent une baisse significative de l'HbA1c au terme du suivi du groupe LC.

2.3.2.3 Etudes interventionnelles rétrospectives

O'Neill [65] et Vernon [69] retrouvent une baisse significative de l'HbA1c chez les patients soumis à un régime LC.

2.3.3 POIDS

2.3.3.1 *Etudes contrôlées*

Le régime LC était plus efficace quant à la perte de poids que le régime contrôle dans deux études de notre revue. L'étude de Daly [52] retrouve au terme des 3 mois de suivi une perte de 3.55 kg dans le groupe LC vs 0.92 kg perdus en moyenne dans le groupe LF ($p=0.001$ IC_{95%} : [1.16-4.09]). Les chiffres obtenus par Westman [70] après 6 mois sous régime LC montrent une perte de poids significative dans ce groupe (-11.1 kg en moyenne) comparativement au groupe LF (-6.9 kg) ; $p=0.008$.

La perte de poids est similaire entre les deux régimes testés dans sept études [53,54,56,60,67,68,71].

Une perte de poids supérieure sans valeur statistiquement significative est notée dans les groupes LC des essais d'Ibqal [57], Krebs 2013 [58] et Saslow [66].

Goldstein observe à 12 mois une perte de poids plus importante en faveur du groupe LF sans significativité statistique (-0.9kg vs -3.4kg ; $p=0.12$).

L'étude de Nielsen [60,63,64] comporte un suivi étendu à 44 mois. La perte de poids la plus importante s'est vue sur les 6 premiers mois (-11.4kg $p<0.001$ vs -1.8kg dans le groupe LF) avant d'observer une reprise moyenne de 3.9 kg entre 6 et 44 mois. La perte de poids reste significative dans l'analyse intragroupe du groupe LC au terme du suivi ($p<0.001$).

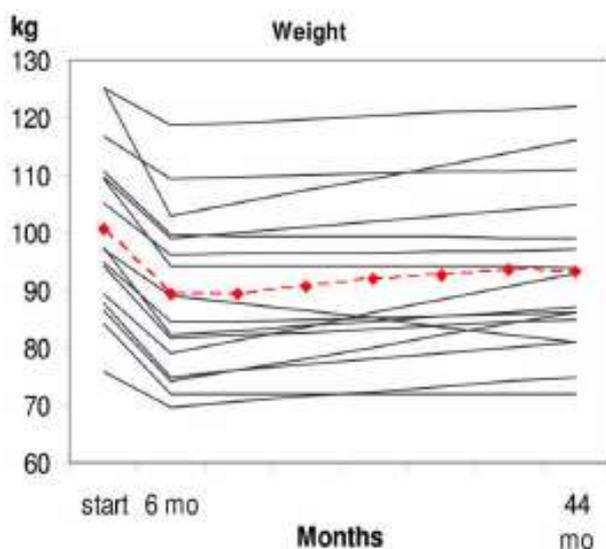


Figure 7 : Evolution du poids chez 16 patients obèses diabétiques sous régime LC pendant 44 mois (Nielsen 2008).

2.3.3.2 *Etudes non contrôlées*

Une perte de poids significative est également notée dans les articles de Yancy [72,73], O'Neill [65] et Krebs [58].

2.3.4 AUTRES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

2.3.4.1 *Bilan lipidique*

Une baisse significative des triglycérides après initiation d'un régime LC est retrouvée dans huit études [54,61,65,67–70,73].

Une hausse statistiquement significative du taux de HDLc est relevée dans sept études de notre revue [53,56,58,64,65,68,70] avec une supériorité significative par rapport au groupe contrôle pour les études de Davis, Tay et Westman.

Le rapport cholestérol total/HDLc était significativement amélioré dans le groupe LC des études de Daly, Nielsen, O'Neill et Vernon.

La consommation majorée de lipides secondaire à la baisse des apports en glucides inhérente au régime LC a été associée à une hausse significative du taux de LDLc dans l'étude de Krebs (2013) [58]. Ce taux était augmenté de façon non significative dans les études de Gannon, Krebs 2016 [59], Westman et Yancy [72,73]. Pour les études restantes et dont les valeurs du taux de LDLc étaient disponibles, on observe une baisse non significative dans neuf études [53,56,57,60,66–69,71]. Seule l'étude de O'Neill retrouve une baisse significative du taux de LDLc après initiation d'un régime alimentaire LC.

Tableau 4 : Profil lipidique et LCD, principaux résultats

ETUDE	REGIME	DEBUT	FIN	TEST STATISTIQUE
GANNON [54]		S0	S5	
	TG (mg/dl)			
	LCD	246±27	149±23	p<0.05 ≠ intergroupe
	LFD	264±36	226±32	
WESTMAN [70]		S0	S24	
	TG (mg/dl)			
	LCD	210.4±10.3	142.9±76.9	p<0.05 ≠ intragroupe
	LFD	167.1±125.7	147.8±128.5	
	HDLc (mg/dL)			
	LCD	44.0±8.7	49.6±11.7	p<0.05 ≠ intergroupe
LFD	48.7±11.8	48.7±10.1		
TAY [67,68]		S24	S52	
	Variation TG (mmol/L)			
	LCD	-0.5 ¹	-0.4*	¹ p=0.001 ≠ intergroupe
	LFD	-0,1	-0.01	*p=0.001 ≠ intergroupe
		S52		
	Variation HDLc (mmol/L)			
	LCD	+0.1	P=0.002 ≠ intergroupe	
LFD	+0.06			
GULDBRAND [56]		M0	M24	
	HDLc (mmol/L)			
	LCD	1.13±0.33	1.36±0.44	p<0.001 ≠ intragroupe
	LFD	1.09±0.29	1.20±0.32	p=0.001 ≠ intragroupe
			p=0.15 ≠ intergroupe	
DAVIS [53]		M12		
	Variation HDLc (mmol/L)			
	LCD	+0.16 ± 0,27		p=0.002 ≠ intergroupe
LFD	+0.06 ± 0.21			
NIELSEN (2005a) [61]		M0	M12	
	TG (mmol/L)			
	LCD	0.8±0.2	0.6±0.3	p<0.02 ≠ intragroupe
YANCY (2005) [73]		S0	S16	
	TG (mmol/L)			
LCD	2.69	1.57	p=0.001 ≠ intragroupe	

Tableau 4(suite) : Profil lipidique et LCD, principaux résultats

ETUDE	REGIME	DEBUT	FIN	TEST STATISTIQUE
O'NEILL [65]	TG (mg/dL)			
	LCD	106.8	73.6	p=0.005 ≠ intragroupe
	HDLc (mg/dL)			
	LCD	50.4	72.2	p=0.001 ≠ intragroupe
	CT/HDL			
	LCD	5	3.4	p=0.0001 ≠ intragroupe
	LDLc (mg/dL)			
LCD	155.4	129.7	p=0.004 ≠ intragroupe	
VERNON [69]	TG (mg/dL)			
	LCD	316.9	157.4	p=0.01 ≠ intragroupe
	CT/HDLc			
LCD	5.2	4.1	p=0.04 ≠ intragroupe	
NIELSEN (2008) [64]		M0	M44	
	HDLc (mmol/L)			
	LCD	1.1	1.3	p<0.001 ≠ intragroupe
	CT/HDLc			
LCD	5.4	4.1	p<0.001 ≠ intragroupe	
KREBS (2013) [58]		S0	S12	
	HDLc (mmol/L)			
	LCD	0.80	0.94	p<0.01 ≠ intragroupe
	LDLc (mmol/L)			
LCD	3.30	3.70	p<0.05 ≠ intragroupe	

2.3.4.2 Pression artérielle

Les résultats de l'essai contrôlé randomisé de Mayer sont en faveur d'une baisse significative de la pression artérielle systolique (PAS) en comparaison avec le groupe contrôle (134.2mmHg/128.3mmHg avant et après intervention vs 124.6mmHg/129.7mmHg pour les groupes LC et LF respectivement ; p=0.006). Deux études [56,70] sont en faveur d'une baisse significative de la PAS dans l'analyse de la variation des chiffres tensionnels au sein du groupe LC. La pression artérielle systolique est élevée de façon non significative seulement dans l'étude de Saslow (130.7mmHg/136mmHg avant et après intervention vs 129.5mmHg/134.2mmHg dans les groupes LC et LF respectivement). La PAS est abaissée de façon non significative après régime LC dans huit autres études [52,55,57–59,67,68,72].

La pression artérielle systolique est donc globalement améliorée sous régime LC.

2.3.5 ATTRITION

Les taux d'attrition dans les groupes LC étaient très variables allant de 0 à 60% notamment du fait de la variabilité des protocoles des études.

Dans les onze RCT présentant des résultats relatifs à l'attrition, le taux d'attrition était en moyenne de 21.6%.

2.3.6 OBSERVANCE

Nous disposons de résultats sur l'observance finale des patients diabétiques soumis à un régime LC dans 13 des 22 de nos études.

L'observance est globalement mauvaise dans les groupes LC.

Les apports glucidiques quotidiens fixés pour le groupe LC ont été atteints dans seulement quatre études de notre revue [58,60,67,71].

Aucune des études qui fixaient un régime VLCK strict n'a obtenu une observance satisfaisante. Les apports glucidiques quotidiens déclarés par les patients dépassaient en effet le seuil autorisé.

Nous observons que pour 7 autres études [52,56,59,66,68,70,73], les quantités de glucides dépassaient le seuil fixé par le protocole tout en validant un taux en accord avec la définition du régime LC c'est-à-dire inférieur à 130g/jour.

La composition des régimes alimentaires des patients des groupes LC des essais de Davis et Ibqal ne répondait pas aux critères d'un régime LC.

Pour les groupes témoins, l'objectif de restriction calorique est en général atteint. En revanche le taux de lipides visé à moins de 30% des apports énergétiques quotidiens est souvent dépassé.

2.3.7 MODIFICATIONS PHARMACOLOGIQUES

La modification des traitements médicamenteux (antidiabétiques, anti-hypertenseurs et hypolipémiants) est un critère d'évaluation secondaire fréquent dans les études de la revue. Un test statistique n'est pas toujours disponible.

Globalement, la tendance est une désescalade des traitements anti-diabétiques sous régime LC. Nombreux auteurs précisent l'importance d'un suivi médical rapproché afin d'adapter les doses des traitements dans le but d'éviter les hypoglycémies. Tay et Mayer ont utilisé un score appelé « Medication Effect Score » (MES). Plus le MES est élevé plus l'usage de traitements antidiabétiques est important. Mayer a noté une diminution non significative du MES sous LCD (1.78 vs 0.53 à S0 et S48 dans le groupe LC en comparaison aux chiffres du groupe LF : 2.13 vs 1.31 ; $p = 0.27$). Tay décrit des résultats similaires au terme des 52 semaines de suivi avec un test statistique significatif. Après 3 mois de régime LC, les doses d'insuline ont été abaissées de manière significative de 64.4 à 44.2 UI/24h dans l'étude de Krebs (2016). De même, les antidiabétiques oraux (ADO) et particulièrement les sulfamides sont fréquemment diminués voire arrêtés [53,58,62–64,66,70,72,73].

Les rares données concernant les traitements anti-hypertenseurs et hypolipémiants ne permettent pas de tirer de conclusion. Les modifications étaient similaires dans les 2 groupes des études de Tay.

2.3.8 EFFETS SECONDAIRES

Des effets secondaires sous LCD sont peu déclarés dans les études. Les hypoglycémies et les événements digestifs à type de constipation et diarrhées [61,66,70] ainsi que des céphalées [70] sont les plus fréquents.

Des hypoglycémies non sévères sont rapportées dans 3 études [68,71,72].

L'étude de Nielsen fait état de plusieurs événements cardiovasculaires dans chacun des 2 groupes au terme des 44 mois de suivi : 1 Accident Vasculaire Cérébral (AVC) et une décompensation cardiaque dans le groupe LC et 4 infarctus du myocarde (IDM) compliqués d'insuffisance cardiaque à l'origine de 2 décès dans le groupe LF. Notons que l'effectif du groupe LC à la fin de l'étude était de 23 patients comparés à 5 patients dans le groupe LF (switch de 7 patients LF vers le groupe LC). Ibqal rapporte 5 décès (2 LCD et 3 LFD) au terme des 2 années de suivi de son étude. Parmi ces décès, il enregistre un IDM dans chaque groupe et une origine inconnue pour les 3 autres.

2.4 DISCUSSION

2.4.1 LCD ET EFFICACITE DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE

2.4.1.1 HbA1c

Le principal résultat de notre étude est la baisse de l'HbA1c chez les patients diabétiques qui suivent un régime LC.

Parmi les études contrôlées, une seule comporte un moins bon résultat pour l'HbA1c dans le groupe LC en comparaison au groupe LF.

Ces résultats sont d'autant meilleurs que la quantité de glucides effectivement consommée est basse. La méta-analyse de Snorgaard livre des résultats qui sont en accord avec cette association [74].

En effet, lorsque la baisse d'HbA1c était d'au moins 1%, le taux de glucides ingéré par jour était inférieur à 75g [58,68,70,73].

Les résultats les plus décevants concernaient deux études menées par Ibqal et Davis (respectivement -0.1% et -0.02% pour l'HbA1c) comportant des apports journaliers en glucides supérieurs à 130g ne correspondant pas à un régime LC.

Les excellents résultats obtenus dans les 9 études pour lesquelles nous ne disposons pas de la composition des régimes observés par les patients doivent être interprétés avec prudence [54,55,61–65,69,73]. Le protocole de deux de ces études correspondant à des séries de cas rétrospectives implique des biais de sélection (patients chez qui le régime était bien conduit). Ceci entraîne un niveau de preuve plus faible.

Ces résultats sont superposables aux données des études de Samaha [75] et Stern [76]. Il s'agit du suivi à 6 et 12 mois d'un même RCT étudiant un VLCKD (<30g de glucides par jour) sur une population non exclusivement diabétique de 123 obèses. L'HbA1c des sujets diabétiques (39% de l'échantillon) n'était pas significativement abaissée par rapport au groupe LF à 6 mois pour un taux de glucides moyen de 130g/jour (-0.6% vs 0% pour les groupes LC et LF respectivement ; p=0.06). A 12 mois, la baisse de l'HbA1c était significativement meilleure dans le groupe LC alors que la quantité de glucides consommée était abaissée à 120g/jour (-0.7% vs -0.1 % IC_{95%} [-1.6-0.2] p=0.019).

L'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33) a comparé deux groupes de patients diabétiques nouvellement diagnostiqués et pour lesquels le régime standard seul avait échoué [77]. Le groupe intensif s'est vu prescrire un traitement médicamenteux par sulfamide hypoglycémiant ou insuline alors que le groupe conventionnel a poursuivi les mesures hygiéno-diététiques habituelles. L'HbA1c à 10 ans était de 7% dans le groupe intensif et elle était de 7.9% dans le groupe conventionnel. L'étude précise que le meilleur contrôle du groupe intensif s'est fait au détriment d'hypoglycémies plus fréquentes. Le risque de complications micro vasculaires était abaissé sans amélioration du risque macro vasculaire. La baisse des épisodes hypoglycémiques procurée par des fluctuations moindres de la glycémie sous LCD est un avantage pour les patients traités par insuline.

2.4.1.2 Poids

Depuis les années 2000, les données soulignant le lien entre régimes LC et statut pondéral ne cessent de s'accumuler dans la littérature. Si les bénéfices du contrôle pondéral dans les pathologies telles le diabète, l'obésité ou le syndrome métabolique font l'unanimité, la stratégie pour y parvenir fait encore débat [78].

Chez les patients soumis à un régime LC, une perte de poids plus rapide et efficace à court terme en comparaison avec le régime standard est observée dans les essais de Daly [52] et Westman [70] à 3 et 4 mois respectivement. L'étude de Davis [53] retrouve une tendance similaire avec une perte de poids plus rapide à 3 mois par rapport au groupe LF (-5.2 kg vs -3.2 kg), tendance qui n'est pas maintenue à 12 mois où l'on observe une perte de poids identique entre les 2 groupes (-3.1kg). Dans la littérature, plusieurs RCT menés dans des populations obèses non exclusivement diabétiques corroborent cette efficacité en termes de réduction pondérale à court terme [75,76,79–84].

Il y a ainsi une accumulation de preuves scientifiques confirmant l'efficacité du régime LC pour la perte de poids. Cependant, sur les mécanismes expliquant cette efficacité, les chercheurs avancent plusieurs théories.

Les variations du poids du corps sont dictées par deux facteurs : la consommation calorique et la composition des macronutriments [37]. Une baisse spontanée des apports énergétiques se voit chez les sujets consommant LC et elle est permise par le caractère satiétogène du régime. Trois facteurs mènent à cette satiété : fonction propre des protéines qui voient leur apport alimentaire augmenter relativement, modulation des taux de leptine et ghréline qui influencent

l'appétit et pouvoir intrinsèque des corps cétoniques [85]. Selon Bravata [86], cette restriction calorique est à elle seule responsable de la perte de poids.

Cependant, certains auteurs avancent l'idée d'avantages métaboliques propres à la restriction des glucides permettant la perte de poids. Afin de démontrer cet effet, des RCT comparant des régimes iso caloriques LC vs HC ont été menés [87] et concluent à une plus grande efficacité des LCD. Ces avantages métaboliques découlent de l'utilisation préférentielle des lipides comme source d'énergie plutôt que des glucides [36].

2.4.1.3 Bilan lipidique

La baisse du taux de TG et la hausse du taux de HDLc sont les modifications du bilan lipidique induites par un régime LC les plus fréquemment retrouvées dans notre revue et dans la littérature. La baisse significative des TG a bien été démontrée dans les RCT étudiant les régimes LC chez des adultes obèses [75,76], chez des adolescents obèses [88] ainsi que chez des femmes obèses [84].

Les craintes liées à l'élévation du taux de LDLc sous régime LC engendrée par une consommation majorée de lipides n'est constante ni dans notre revue ni dans la littérature. On observe parfois une aggravation transitoire qui tend à se normaliser au fil du temps. Cette élévation est rarement significative.

Yancy a mené deux RCT sur des échantillons d'adultes obèses dans le but de comparer les effets métaboliques du régime LC à ceux du régime standard.

En 2004 [82] le suivi était de 24 semaines chez des sujets présentant une dyslipidémie et on observait une augmentation non significative du LDLc de +1.6 mg/dL ($p=0.2$). Le groupe LF observait une baisse non significative de -7.4mg/dL ($p=0.2$). Notons tout de même que deux sujets du groupe LC avaient arrêté l'étude devant un taux de LDLc majoré à 4 et 12 semaines du début du suivi.

Ces résultats étaient comparables au RCT de 2010 [83] dans lequel Yancy a prolongé le suivi d'un groupe similaire à 48 semaines : la majoration transitoire du LDLc (+8.09 mg/dL) à 24 semaines était corrigée à 48 semaines (-1.91mg/dL ; $p=0.14$). Cette baisse était légèrement plus importante de façon non significative dans le groupe contrôle. Les perturbations du taux de LDLc semblent donc transitoires et corrigées au fil du temps chez les patients sous LC.

La quantité absolue des lipides ingérée n'augmente pas ou peu dans les régimes LC. L'augmentation concerne en effet la part relative puisque la ration calorique totale diminue. En cela, les LCD ne sont pas véritablement HF.

2.4.1.4 *Synthèse*

La confrontation de nos résultats avec ceux des plus récentes méta-analyses permettent de tirer plusieurs conclusions.

Alors que l'amélioration de l'équilibre glycémique est démontrée à court terme, le manque de données sur des cohortes de longue durée interroge sur le maintien de ces résultats et l'innocuité du régime à long terme. La méta-analyse de Meng [89] portant sur 9 des 12 RCT figurant dans notre étude évoque ainsi des bénéfices à court terme supérieurs à ceux à long terme. Les auteurs des études sur les régimes LC appellent constamment à la réalisation d'études de longue durée.

Les méta-analyses de Snorgaard [74] et van Wyk [90] ne concluent pas à une efficacité supérieure des régimes LC par rapport aux régimes HC. Cette efficacité est cependant, ici encore, mise en évidence à court terme [74]. Cette discordance avec nos conclusions peut être expliquée par l'inclusion d'études comparant des régimes « moderate carbohydrate restricted » (restriction glucidique inférieure à 45%) ne correspondant pas à des régimes LC. Il s'agit d'une nouvelle démonstration de l'hétérogénéité des régimes LC étudiés dans la littérature et de la complexité qui en découle dans l'interprétation des données.

A l'heure actuelle, les comités d'experts ne sont pas en mesure de proposer une répartition idéale des macronutriments de l'alimentation du patient diabétique. Ceci est expliqué par les difficultés liées à la recherche nutritionnelle dans le domaine LC. L'ADA quant à elle insiste depuis plusieurs années sur l'intérêt de conseils diététiques individualisés pour chaque patient, avec un curseur modulable.

2.4.2 MISE EN ŒUVRE ET FAISABILITE

Notre revue confirme l'efficacité d'une alimentation LC sur de nombreux paramètres de la prise en charge du patient diabétique, illustrée dans de nombreuses études. Intéressons-nous à présent à la mise en œuvre d'une telle alimentation.

Ce mode d'alimentation encore méconnu en France fait l'objet d'interrogations quant à sa faisabilité. Notre revue rapporte en effet des résultats d'observance variable et diminuée au fil

du temps laissant penser que le régime ne serait pas tenable par les patients [53,57]. Une publication de Nielsen datant de 2012 [91] s'est spécifiquement intéressée à l'adhérence au LCD dans un groupe de 48 patients diabétiques de type 1. 4 années après l'instauration du régime, 25 patients, soit 52% de l'échantillon n'adhéraient plus. Ces résultats peuvent sembler insatisfaisants mais les conclusions de l'auteur suédois sont cependant optimistes. En effet chez les patients adhérant au régime, les résultats sont si favorables sur les complications dégénératives du diabète qu'ils justifient l'instauration de ce mode d'alimentation pour ces patients. De plus, statistiquement, Nielsen montre que pour avoir des effets durables chez un patient, il suffit d'en traiter deux.

En considérant l'efficacité et la tolérance du régime, l'argument de faible adhérence ne semble pas suffisant pour discréditer les régimes LC. D'autant que cette adhérence n'est pas moins bonne que celle des régimes contrôles LF hypocaloriques.

Le tendance récente vers un retour à une alimentation saine, locale et durable [92] est favorable à la promotion de nouvelles alternatives nutritionnelles qui tournent le dos aux aliments industriels. Les médias communiquent sur la remise en cause des recommandations diététiques actuelles [93,94].

L'évolution de la prise en charge du patient chronique vers un patient acteur de sa santé n'est pas un fait récent. Nous assistons à une multiplication des groupes de patients diabétiques sur les réseaux sociaux à l'origine d'échanges dynamiques qui tendent à un véritable partage d'informations notamment sur les régimes [95].

Le contexte actuel nous semble en effet propice à une modernisation des recommandations nutritionnelles.

2.4.3 DIFFICULTES LIEES A L'ETUDE DES REGIMES ALIMENTAIRES

La recherche scientifique en nutrition est compliquée par différents facteurs quel que soit le régime étudié.

Les taux d'attrition élevés ne permettent pas un suivi prolongé de qualité [96]. Cependant les études sur les LCD ne semblent pas présenter de moins bons résultats en termes d'attrition que ce soit dans notre revue ou dans la littérature [97] (figure 8). De fait, nous pouvons affirmer que l'attrition en recherche nutritionnelle est malheureusement inévitable et non imputable au régime LC.

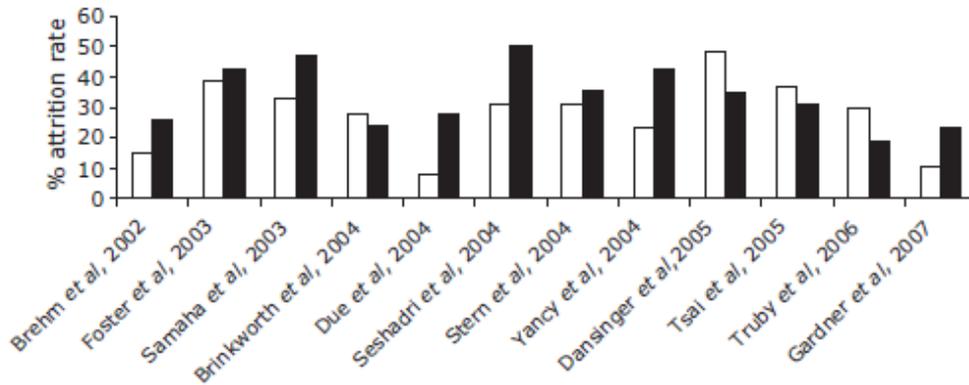


Figure 8 : comparaison des taux d'attrition dans les groupes LC (blanc) vs LF (noir) des RCT de la littérature.[97]

Nous avons vu que souvent les régimes alimentaires étudiés ne correspondent pas aux critères fixés par le protocole. Ceci complique l'interprétation des résultats en termes d'efficacité. A cela, il faut ajouter les difficultés inhérentes aux enquêtes alimentaires. Aucune méthode n'est parfaite et le journal alimentaire tenu par le patient semble être l'outil largement utilisé dans les études. Mais plusieurs travaux de recherche ont démontré la sous-estimation des apports alimentaires par les patients dans ces journaux tenus sur plusieurs jours en comparaison avec une technique validée [98,99]. Cela entraîne un biais d'information et complique l'interprétation des résultats.

Comme vu précédemment, la multiplicité du régime LC ne peut que compromettre sa comparabilité [97] et de nombreuses revues proposent des résultats sur des régimes faussement identifiés LC [100].

De même, les programmes d'éducation nutritionnelle sont plus ou moins intenses selon les protocoles d'études. Ce facteur peut favoriser ou au contraire altérer l'observance des patients au régime et ainsi influencer les résultats de l'étude.

Tous ces faits rappellent la difficulté de mener à bien des études de qualité en nutrition et la complexité d'une extrapolation des résultats aux conditions de vie réelle. Pourtant, la littérature abonde en RCT et autres essais traitant des régimes LC soulignant la motivation des chercheurs à apporter des données d'Evidence Based Medecine (EBM) pour justifier cette pratique dans la prise en charge du diabète. Schofield [101] rappelle qu'aucune étude comparant l'efficacité des LCD aux LFD n'a justifié les recommandations nutritionnelles des années 1970 qui visaient à diminuer les lipides alimentaires en faveur des glucides.

2.4.4 LIMITES

Nous ne nous attendions pas à une telle abondance d'essais contrôlés randomisés sur le sujet dans la littérature.

Cependant, en prenant le parti d'inclure davantage de travaux sur les régimes LC, nous n'avons pas limité nos recherches aux seuls RCT.

Il en découle fatalement une baisse du niveau de preuve.

Nous n'avons pas opéré de nouvelle recherche bibliographique depuis août 2017 et ceci peut signifier que de nouveaux travaux publiés depuis cette date et remplissant nos critères de sélection n'ont pas été inclus.

2.5 CONCLUSION

Notre revue met en lumière une littérature scientifique riche sur l'alimentation LC dans la prise en charge du diabète. Ces données alimentent le débat sur la part des glucides dans le régime alimentaire du patient diabétique. L'efficacité à court terme sur l'HbA1c, le poids et le bilan lipidique est démontrée dans la plupart des études de cette revue. La restriction glucidique imposée par les protocoles des études était rarement atteinte par les patients au terme du suivi. Des travaux doivent être menés pour permettre d'étudier la faisabilité de cette diète sur le long terme ainsi que ses modalités d'application car les données manquent après 4 ans.

3 TROISIEME PARTIE : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'augmentation de la « diabésité » expose nos sociétés modernes à un défi sans pareil à travers les drames humains qu'elle impose et à travers la question tristement pragmatique de son financement.

La thérapie nutritionnelle devrait être la pierre angulaire de la prise en charge de cette maladie. Pour le patient atteint de DT1 elle doit permettre de limiter les fluctuations glycémiques et faciliter la complexité de l'adaptation des doses d'insuline. Son objectif pour le patient DT2 est d'éviter l'ensemble des pathologies fréquemment associées ou provoquées par ce terrain.

La crainte d'imposer des contraintes alimentaires à un patient subissant déjà une maladie exigeante, la complexité de la mise en œuvre de l'éducation thérapeutique alimentaire, la cacophonie des messages nutritionnels, la transformation industrielle des aliments et l'omniprésence des injonctions de consommation compliquent la tâche des médecins et de leurs patients.

La prise en charge actuelle peut même conduire à un cercle vicieux dont la seule réponse serait l'escalade thérapeutique. L'insuline est le seul traitement disponible du diabète de type 1 et le sucre paradoxalement son antidote. Les résultats des nouveaux traitements obtenus lors des essais thérapeutiques se heurtent à la dure réalité de la vie réelle (comorbidité, patients non sélectionnés, inobservance) ainsi qu'à leur coût [102]. La seule innovation thérapeutique, bien qu'étant indispensable ne peut donc constituer une réponse univoque.

Notre revue de la littérature met en lumière les nombreux articles rapportant les bénéfices d'une alimentation LC dans la prise en charge du diabète. L'efficacité de cette alimentation est démontrée dans la plupart des études. Cette efficacité est d'autant plus pertinente que les régimes LC sont comparés à des régimes hypocaloriques et qu'elle se traduit souvent par une diminution des traitements utilisés. En pratique, les résultats sont si positifs qu'ils provoquent étonnement l'indifférence de la communauté médicale. En effet, les valeurs d'HbA1c sont souvent inférieures à 6% sans majoration des hypoglycémies.

Le confort de vie apporté par une glycémie stable est l'argument majeur motivant l'adhésion de nombreux patients à ce mode de vie alimentaire, qui demande cependant une discipline certaine. Une étude s'est intéressée aux facteurs de stress chez les patients diabétiques de type 1 [103]. La crainte d'une hypoglycémie ainsi que l'HbA1c sont les deux sujets qui étaient

significativement associés à un stress chez les patients. Au contraire, les complications du diabète, un traitement par pompe à insuline et l'âge ne l'étaient pas.

Le régime LC reste méconnu en France.

Ce mode de vie alimentaire ne peut prétendre résoudre seul les défis soulevés par le diabète. Néanmoins, cette diète combinée aux progrès considérables apportés par l'insulinothérapie et le monitoring de la glycémie donne des résultats bien meilleurs que l'insulinothérapie fonctionnelle.

Le diabète est une maladie complexe engageant le pronostic vital. Elle impose au patient une prise en charge quotidienne, contraignante et qu'il devra poursuivre toute sa vie. Elle demande au couple patient-médecin une collaboration de premier ordre. Le médecin aidera le patient à fixer les objectifs qu'il est en mesure d'atteindre en lui donnant toutes les clés nécessaires à son choix.

Loin d'une approche dogmatique, un test de courte durée peut facilement être proposé au patient sous couvert d'un renforcement de l'auto surveillance glycémique et d'une éventuelle adaptation thérapeutique

Notre travail démontre qu'il existe suffisamment d'arguments scientifiques pour que cette méthode nutritionnelle efficace prenne sa place dans la prise en charge du diabète. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour déterminer ses modalités de mise en place : indications (population concernée, moment optimal pour l'initier), contre-indications (troubles du comportement alimentaire associés), niveau de restriction glucidique, éducation thérapeutique dédiée, modalités de suivi...

Le forum anglais « diabetes.co.uk » revendique plus de 250 000 patients diabétiques de type 2 ou prédiabétiques ayant déjà suivi un programme alimentaire LC. La communauté Facebook® Typeonegrit® dédiée au DT1 compte plus de 2700 personnes. Il est essentiel que les sociétés savantes francophones s'approprient cette méthode et ne laissent pas le champ libre à certaines médecines parallèles qui se développent sans garantir le sérieux et la rigueur nécessaires face à ce fléau.

4 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le diabète. 2016.
2. Santé Publique France. Prévalence et incidence du diabète / Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>.
3. Geiss LS, Wang J, Cheng YJ, Thompson TJ, Barker L, Li Y, et al. Prevalence and Incidence Trends for Diagnosed Diabetes Among Adults Aged 20 to 79 Years, United States, 1980-2012. JAMA. 24 sept 2014;312(12):1218-26.
4. Kalra S. Diabetes. JPMA J Pak Med Assoc. avr 2013;63(4):532-4.
5. Organisation Mondiale de la Santé. OMS | Obésité et surpoids [Internet]. WHO. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>.
6. Hercberg S. Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) : un vrai programme de santé publique. Cah Nutr Diététique. 1 mai 2011;46(2, Supplement 1):S5-10.
7. Castetbon K, Vernay M, Deschamps V, Salanave B, Malon A, Hercberg S. Situation nutritionnelle en France selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS)-Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006): prévalences de l'obésité, de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies. Obésité. 1 mars 2008;3(1):19-26.
8. Balicco A, Oleko A, Szego E, Boschat L, Deschamps V, Saoudi A, et al. Protocole Esteban : une Étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014–2016). Toxicol Anal Clin. déc 2017;29(4):517-37.
9. Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude l'ESTEBAN et évolution depuis 2006.
10. BEH n°27-28/2017 / 2017 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2017/BEH-n-27-28-2017>.
11. Institut de veille sanitaire (France), Département Maladies chroniques et traumatismes. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010: caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques. Saint-Maurice; [La Plaine-Saint-Denis: Institut de veille sanitaire; Régime social des indépendants : INPES; 2012.
12. HAS. Diabète de type 2 de l'adulte. Guide Parcours Soins. 2014.
13. Institut de veille sanitaire (France). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France: synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010.

14. Mandereau-Bruno, L, Fagot-Campagna, A, Rey, G, Piffaretti, C, Antero-Jacquemin, J, Latouche, A. Évolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine : comparaison des cohortes Entred 2001 et Entred 2007 [Internet]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/37-38/2016_37-38_1.html.
15. Paquot N. Le régime alimentaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Médicale Liège*. 2005;60(5-6, May-Jun):391–4.
16. Marion J Franz. Histoire de la thérapie nutritionnelle du diabète. *Diabetes Voice*. déc 2004;49:30-3.
17. Wylie-Rosett J, Davis NJ. Low-carbohydrate diets: an update on current research. *Curr Diab Rep*. oct 2009;9(5):396-404.
18. Dallongeville J. Histoire critique des recommandations nutritionnelles : l'exemple des lipides et des maladies cardiovasculaires. *Cah Nutr Diététique*. 1 déc 2015;50(6, Supplement 1):6S42-6S49.
19. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevič BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13(2):141–154.
20. Gordon, T, Kannel, WB. Framingham Study. 1968.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in intake of energy and macronutrients--United States, 1971-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 6 févr 2004;53(4):80-2.
22. Teicholz N. *The big fat surprise: why butter, meat, and cheese belong in a healthy diet*. First Simon & Schuster hardcover edition. New York: Simon & Schuster; 2014.
23. Harcombe Z, Baker JS, DiNicolantonio JJ, Grace F, Davies B. Evidence from randomised controlled trials does not support current dietary fat guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 8 janv 2016;3(2):e000409.
24. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 4 nov 2017;390(10107):2050-62.
25. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary Carbohydrate (Amount and Type) in the Prevention and Management of Diabetes. *Diabetes Care*. 1 sept 2004;27(9):2266-71.
26. Lecerf J-M. Prise en charge nutritionnelle du diabète de type 2: certitudes et controverses. *Corresp En MHDN*. 2012;16(3):56–61.
27. Vega-López S, Ausman LM, Griffith JL, Lichtenstein AH. Interindividual variability and intra-individual reproducibility of glycemic index values for commercial white bread. *Diabetes Care*. juin 2007;30(6):1412-7.
28. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 19 nov 2015;163(5):1079-94.

29. Wood RJ, Fernandez ML. Carbohydrate-restricted versus low-glycemic-index diets for the treatment of insulin resistance and metabolic syndrome. *Nutr Rev.* mars 2009;67(3):179-83.
30. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, éditeurs. *DRI, dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements.* Washington, D.C: National Academies Press ; 2006.
31. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)* [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2005. Disponible sur : <http://www.nap.edu/catalog/10490>.
32. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1 janv 2008;31(Supplement 1):S61-78.
33. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* janv 2018;41(Supplement 1):S38-50.
34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of diabetes: a national clinical guideline.* Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010.
35. Reynolds L. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. *Diabetes Care.* janv 2017;40.
36. Westman EC, Mavropoulos J, Yancy WS, Volek JS. A review of low-carbohydrate ketogenic diets. *Curr Atheroscler Rep.* 1 nov 2003;5(6):476-83.
37. Arora SK, McFarlane SI. The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab.* 14 juill 2005;2:16.
38. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* janv 2015;31(1):1-13.
39. Castañeda-González LM, Bacardí Gascón M, Jiménez Cruz A. Effects of low carbohydrate diets on weight and glycemic control among type 2 diabetes individuals: a systemic review of RCT greater than 12 weeks. *Nutr Hosp.* déc 2011;26(6):1270-6.
40. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab.* 2008;5:9.
41. Cordain L. Implications of Plio-Pleistocene hominin diets for modern humans. *Early Hominin Diets Known Unkn Unknowable.* 2006;363–383.
42. Richards MP. A brief review of the archaeological evidence for Palaeolithic and Neolithic subsistence. *Eur J Clin Nutr.* déc 2002;56(12):1270.
43. Taubes G. *Good calories, bad calories: fats, carbs, and the controversial science of diet and health.* New York: Anchor; 2008.
44. Banting W. Letter on corpulence, addressed to the public. *Obesity.* 1993;1(2):153–163.
45. Mazur A. Why were « starvation diets » promoted for diabetes in the pre-insulin period? *Nutr J.* 11 mars 2011;10:23.

46. Atkins RC. Dr. Atkins' diet revolution: the high calorie way to stay thin forever. New York : Bantam Books; 1989.
47. Bernstein RK. Dr. Bernstein's diabetes solution: the complete guide to achieving normal blood sugars. [4th ed.], Newly rev. and updated. New York: Little, Brown and Co; 2011.
48. Willett WC, Leibel RL. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am J Med.* 30 déc 2002;113 Suppl 9B:47S-59S.
49. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition.* 1 janv 2015;31(1):1-13.
50. ANSES. Actualisation des repères du PNNS: révision des repères de consommations alimentaires. 2016.
51. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 1 mars 2013;97(3):505-16.
52. Daly ME, Paisey R, Paisey R, Millward BA, Eccles C, Williams K, et al. Short-term effects of severe dietary carbohydrate-restriction advice in Type 2 diabetes-a randomized controlled trial. *Diabet Med.* janv 2006;23(1):15-20.
53. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, et al. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1147–1152.
54. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(9):2375–2382.
55. Goldstein T, Kark JD, Berry EM, Adler B, Ziv E, Raz I. The effect of a low carbohydrate energy-unrestricted diet on weight loss in obese type 2 diabetes patients – A randomized controlled trial. *E-SPEN Eur E-J Clin Nutr Metab.* août 2011;6(4):e178-86.
56. Guldbbrand H, Lindström T, Dizdar B, Bunjaku B, Östgren CJ, Nystrom FH, et al. Randomization to a low-carbohydrate diet advice improves health related quality of life compared with a low-fat diet at similar weight-loss in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(2):221–227.
57. Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, Chittams JL, Dalton-Bakes CV, Dowd M, et al. Effects of a Low-intensity Intervention That Prescribed a Low-carbohydrate vs. a Low-fat Diet in Obese, Diabetic Participants. *Obesity.* sept 2010;18(9):1733-8.
58. Krebs JD, Bell D, Hall R, Parry-Strong A, Docherty PD, Clarke K, et al. Improvements in glucose metabolism and insulin sensitivity with a low-carbohydrate diet in obese patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr.* 2013;32(1):11-7.
59. Krebs JD, Parry-Strong A, Cresswell P, Reynolds AN, Hanna A, Haeusler S. A randomized trial of the feasibility of a low carbohydrate diet vs. standard carbohydrate counting in adults with type 1 diabetes taking body weight into account. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015.

60. Mayer SB, Jeffreys AS, Olsen MK, McDuffie JR, Feinglos MN, Yancy WS. Two diets with different haemoglobin A1c and antiglycaemic medication effects despite similar weight loss in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):90–93.
61. Nielsen JV, Jönsson E, Ivarsson A. A Low Carbohydrate Diet in Type 1 Diabetes. *Ups J Med Sci.* 2005;110(3):267–273.
62. Nielsen JV, Jönsson E, Nilsson A-K. Lasting Improvement of Hyperglycaemia and Bodyweight: Low-carbohydrate Diet in Type 2 Diabetes. - A Brief Report. *Ups J Med Sci. janv* 2005;110(1):69-74.
63. Nielsen JV, Joensson E. Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes. Stable improvement of bodyweight and glycemic control during 22 months follow-up. *Nutr Metab.* 2006;3(1):22.
64. Nielsen JV, Joensson EA. Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes: stable improvement of bodyweight and glycemic control during 44 months follow-up. *Nutr Metab.* 2008;5(1):14.
65. O’Neill DF, Westman EC, Bernstein RK. The effects of a low-carbohydrate regimen on glycemic control and serum lipids in diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord.* 2003;1(4):291–298.
66. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, et al. A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PloS One.* 2014;9(4):e91027.
67. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. A Very Low-Carbohydrate, Low-Saturated Fat Diet for Type 2 Diabetes Management: A Randomized Trial. *Diabetes Care.* nov 2014;37(11):2909-18.
68. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 1 oct 2015;102(4):780-90.
69. Vernon MC, Mavropoulos J, Transue M, Yancy Jr WS, Westman EC. Clinical experience of a carbohydrate-restricted diet: effect on diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord.* 2003;1(3):233–237.
70. Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab.* 2008;5(1):36.
71. Yamada Y, Uchida J, Izumi H, Tsukamoto Y, Inoue G, Watanabe Y, et al. A non-calorie-restricted low-carbohydrate diet is effective as an alternative therapy for patients with type 2 diabetes. *Intern Med.* 2014;53(1):13–19.
72. Yancy WS, Vernon MC, Westman EC. A pilot trial of a low-carbohydrate, ketogenic diet in patients with type 2 diabetes. *Metab Syndr Relat Disord.* sept 2003;1(3):239-43.
73. Yancy WS, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab.* 2005;2:34.

74. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* févr 2017;5(1):e000354.
75. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *N Engl J Med.* 22 mai 2003;348(21):2074-81.
76. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 18 mai 2004;140(10):778-85.
77. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 12 sept 1998;352(9131):837-53.
78. Dyson PA. A review of low and reduced carbohydrate diets and weight loss in type 2 diabetes. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* déc 2008;21(6):530-8.
79. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity. *N Engl J Med.* 22 mai 2003;348(21):2082-90.
80. Dyson PA, Beatty S, Matthews DR. An assessment of low-carbohydrate or low-fat diets for weight loss at 2 year's follow-up. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* mars 2010;27(3):363-4.
81. Dyson PA, Beatty S, Matthews DR. A low-carbohydrate diet is more effective in reducing body weight than healthy eating in both diabetic and non-diabetic subjects. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* déc 2007;24(12):1430-5.
82. Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 18 mai 2004;140(10):769-77.
83. Yancy WS, Westman EC, McDuffie JR, Grambow SC, Jeffreys AS, Bolton J, et al. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet vs Orlistat Plus a Low-Fat Diet for Weight Loss. *Arch Intern Med.* 25 janv 2010;170(2):136-45.
84. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2003;88(4):1617-23.
85. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(8):789-796.
86. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD, et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA.* 9 avr 2003;289(14):1837-50.
87. Volek J, Sharman M, Gómez A, Judelson DA, Rubin M, Watson G, et al. Comparison of energy-restricted very low-carbohydrate and low-fat diets on weight loss and body composition in overweight men and women. *Nutr Metab.* 8 nov 2004;1(1):13.
88. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. *J Pediatr.* mars 2003;142(3):253-8.

89. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* sept 2017;131:124-31.
90. van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* févr 2016;33(2):148-57.
91. Nielsen JV, Gando C, Joensson E, Paulsson C. Low carbohydrate diet in type 1 diabetes, long-term improvement and adherence: A clinical audit. *Diabetol Metab Syndr.* 31 mai 2012;4(1):23.
92. Fardet A. Mangeons vrai: halte aux aliments ultra transformés ! 2017.
93. Cholestérol le grand bluff. 2016.
94. Didier Raoult. Le Point. La vérité sur le sucre. 19 oct 2017;(2354).
95. Feinman RD, Vernon MC, Westman EC. Low carbohydrate diets in family practice: what can we learn from an internet-based support group. *Nutr J.* 2 oct 2006;5:26.
96. Willett WC, Stampfer MJ. Current Evidence on Healthy Eating. *Annu Rev Public Health.* 2013;34(1):77-95.
97. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* janv 2009;10(1):36-50.
98. Martin LJ, Su W, Jones PJ, Lockwood GA, Tritchler DL, Boyd NF. Comparison of energy intakes determined by food records and doubly labeled water in women participating in a dietary-intervention trial. *Am J Clin Nutr.* avr 1996;63(4):483-90.
99. Mertz W, Tsui JC, Judd JT, Reiser S, Hallfrisch J, Morris ER, et al. What are people really eating? The relation between energy intake derived from estimated diet records and intake determined to maintain body weight. *Am J Clin Nutr.* août 1991;54(2):291-5.
100. van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* févr 2016;33(2):148-57.
101. Schofield GM, Henderson G, Thornley S. Very low-carbohydrate diets in the management of diabetes revisited. *N Z Med J.* 1 avr 2016;129(1432):67-74.
102. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 Diabetes in the Real World: The Elusive Nature of Glycemic Control. *Diabetes Care.* nov 2017;40(11):1425-32.
103. Todd PJ, Edwards F, Spratling L, Patel NH, Amiel SA, Sturt J, et al. Evaluating the relationships of hypoglycaemia and HbA1c with screening-detected diabetes distress in type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 23 déc 2017;e00003.

VU

NANCY, le 30 janvier 2018
Le Président de Thèse

NANCY, le 31 janvier 2018
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Olivier ZIEGLER

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10173

NANCY, le 1^{er} février 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : Malgré le développement des traitements pharmacologiques l'équilibre glycémique des patients diabétiques est stable et perfectible. La part optimale des glucides de l'alimentation diabétique reste un sujet de débat. On observe un intérêt récent de certains patients pour les régimes « low-carbohydate » (LC). L'objectif de notre travail était de savoir s'il existe suffisamment de données dans la littérature scientifique pour poursuivre le développement des régimes LC. **Matériel et Méthodes :** Nous avons mené une revue systématique de la littérature publiée depuis l'année 2000. Nous avons consulté les bases de données MEDLINE, ULYSSE, COCHRANE, WEB OF SCIENCE et SCIENCE DIRECT. Toute étude interventionnelle étudiant un régime LC (<130g de glucides par jour) chez des patients diabétiques de type 1 et/ou 2 sur une durée d'un mois minimum était retenue. Des données sur l'équilibre glycémique (HbA1c), le poids et le bilan lipidique étaient recherchées. **Résultats :** 22 articles dont 12 RCT ont été inclus dans la revue. La durée moyenne de suivi était de 11.4 mois. La baisse de l'HbA1c était significativement plus importante dans le groupe LC par rapport au groupe contrôle dans 4 des 12 RCT inclus. Le régime alimentaire conventionnel a obtenu de meilleurs résultats dans une seule étude sans significativité statistique. Le profil lipidique était fréquemment amélioré avec une baisse du taux de TG ainsi qu'une hausse du HDLc. La perte de poids était plus efficace dans le groupe LC par rapport au groupe témoin à court terme. Une baisse des traitements médicamenteux était fréquente. Les objectifs de restriction glucidique étaient rarement atteints. **Conclusion :** La littérature médicale disponible sur l'étude des régimes low-carbohydate dans le management du diabète est riche et de bonne qualité. L'efficacité sur le contrôle glycémique est certaine à court terme. Une réflexion sur les modalités de mise en place des régimes LC semble nécessaire.

TITRE EN ANGLAIS : Low-carbohydrate diet in the management of diabetes : a systematic review.

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2018

MOTS CLES : low-carbohydrate diet ; diabetes mellitus ; diet therapy

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de médecine de Nancy
9 Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY
