

Faculté des sciences de la motricité

Les effets du régime cétogène sur les symptômes des patients atteints de sclérose en plaques.

Une revue systématique

Auteurs : Dumont Elise et Hasiak Célia
Promotrices : Detrembleur Christine
Année académique 2025-2026
Master en kinésithérapie et réadaptation [60.0]- KINE2

UCLouvain FSM : Déclaration d'utilisation des aides et outils Intelligence Artificielle (IA)

J'ai utilisé l'IA pour ce	• Oui - Non
---------------------------	---

Si vous avez utilisé l'IA dans ce travail, veuillez préciser comment ci-dessous :

Texte (par exemple, vérification orthographique, génération de texte, production d'idées, ...)

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum) :

L'outil a uniquement servi d'aide pour reformuler, corriger ou améliorer certaines phrases.

Images

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum) :

Non utilisé

Code, aide à la programmation ou algorithmes

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum) :

Non utilisé

Autres utilisations

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum) :

Non utilisé

Je connais les règles de la Faculté des sciences de la motricité de l'UCLouvain en matière d'intelligence artificielle. Je déclare que toute utilisation d'aides ou d'outils d'intelligence artificielle est explicitement mentionnée dans le présent formulaire de déclaration.

NOMS	DUMONT / HASIAK	Prénoms	Elise / Célia
------	-----------------	---------	---------------

Remerciements

Nous souhaitons remercier sincèrement toutes les personnes qui nous ont accompagnées et soutenues tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, nous tenons à remercier notre promotrice, Madame la professeure Christine Detrembleur, pour son accompagnement, sa disponibilité et la qualité de ses conseils. Son expertise, sa bienveillance et sa manière claire d'expliquer les choses ont rendu ce travail plus accessible et plus motivant. Sa présence et son soutien ont été essentiels à l'aboutissement de ce projet.

Nous souhaitons également remercier les personnes qui ont contribué à la construction de ce travail, notamment par leurs échanges, leurs critiques constructives, leurs retours ou leur aide au cours de l'année.

Enfin, nous remercions chaleureusement notre famille, nos amis et nos proches pour leur soutien précieux. Votre patience, vos encouragements et votre présence ont joué un rôle important tout au long de ce parcours. Merci d'avoir été présents à chaque étape, votre appui nous a permis d'avancer avec confiance et de mener ce mémoire à son terme.

Table des matières

Table des matières.....	5
Abréviations.....	6
I. Introduction.....	7
II. Méthode.....	9
1. Type d'étude.....	9
2. Protocole.....	9
3. Stratégie de recherche.....	9
4. Critère d'éligibilité (inclusion/exclusion).....	12
5. Processus de sélection des études.....	13
6. Extraction et gestion des données.....	13
7. Evaluation de la qualité méthodologique / risque de biais.....	13
III. Résultats.....	17
1. Tableau résultats.....	17
2. Caractéristiques des patients.....	25
3. Caractéristiques des interventions.....	25
4. Caractéristiques des critères de jugements (variables retenues).....	26
5. Risques de biais.....	28
6. Synthèse des résultats.....	29
6.1. Effet du régime sur les biomarqueurs de la neurodégénérescence (taux sérique de NfL) (= biomarqueur de la lésion neuroaxonale).....	29
6.3. Effets du régime sur des performances fonctionnelles.....	30
6.4. Effets sur le sommeil.....	31
IV. Discussion.....	33
1. Objectifs.....	33
2. Synthèse des résultats.....	33
2.1. Analyse des effets du régime cétogène sur les différents symptômes.....	33
2.2. Limites du régime.....	37
2.3. Forces et limites des études incluses.....	38
2.4. Perspectives.....	39
V. Conclusion.....	40
VI. Bibliographie.....	41
ANNEXES.....	43

Abréviations

BDI	Beck Depression Inventory
BHB	Bêta-hydroxybutyrate
BMI	Body Mass Index
HDL	High-Density Lipoprotein
EAE	Experimental Autoimmune Encephalomyelitis
FFM	Fat Free Mass (Masse Maigre)
FM	Fat Mass (Masse Grasse)
GC	Groupe Contrôle
GI	Groupe d'Intervention
HbA1c	Hémoglobine glyquée
DMT	Disease Modifying Therapy
IC 95 %	Intervalle de Confiance à 95 %
IMC	Indice de Masse Corporelle
KD	Ketogenic diet = Régime Cétogène
KDMAD	Ketogenic Diet - Modified Atkins Diet
LDL	Low-Density Lipoprotein
médiane	Valeur centrale d'un ensemble de données
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MS	Multiple Sclerosis = sclérose en plaques
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life-54
n	Nombre de participants
N(%normal)	Nombre (et pourcentage) de sujets présentant des valeurs normales
NfL	Neurofilament Léger
9HPT	9 Hole Peg Test
NS	Non Significatif
OSA	Obstructive Sleep Apnea
p	Valeur de probabilité statistique
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PLMD	Periodic Limb Movement Disorder
QoL	Quality of Life = Qualité de Vie
SEP	Sclérose En Plaques
6MWT	6 Minutes Walk Test
RLS	Restless Legs Syndrome
RR	Rémittente-récurrente
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SDS-25	Sleep Disorders Symptom Checklist-25 items
25FWT	25 Foot Walk Test
Vit. D	Vitamine D
WASO	Wake After Sleep Onset
%female	Pourcentage de participants de sexe féminin

I. Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique du système nerveux central, caractérisée par une démyélinisation progressive et une atteinte neuroaxonale (1–6). La myéline est une gaine protectrice des fibres nerveuses. Son altération déclenche une réaction inflammatoire, des lésions nerveuses et une diversité de symptômes dont le ralentissement de la transmission des signaux nerveux. Cette maladie touche principalement des jeunes adultes, entre 20 à 40 ans, et affecte environ trois fois plus de femmes que d’hommes. À l’échelle mondiale, la SEP touche environ 2 à 2,5 millions de personnes, constituant l’une des principales causes d’invalidité neurologique non traumatique chez les jeunes adultes (2–4).

Trois formes cliniques de SEP sont décrites (1). La forme rémittente-récurrente (SEP-RR), la plus fréquente, se caractérise par des poussées suivies de périodes de récupération partielle. La forme secondaire progressive est marquée par une aggravation continue après une phase rémittente. Enfin, la forme primaire progressive se caractérise par un déclin fonctionnel qui apparaît dès le début, sans périodes de rémission.

Les manifestations cliniques varient considérablement d’un patient à l’autre. Les symptômes prédominants incluent la fatigue, les troubles moteurs (faiblesse, manque de coordination), les douleurs ou troubles de la sensibilité, ainsi que des troubles cognitifs (mémoire, concentration) et émotionnels (dépression). D’autres symptômes tels que les vertiges, les difficultés à marcher, la sensibilité à la chaleur (phénomène d’Uhthoff), les troubles urinaires ou digestifs, et parfois les atteintes visuelles comme la névrite optique ou la vision double sont également fréquents (1). Les troubles du sommeil touchent 25 à 50 % des patients, incluant l’insomnie, le syndrome des jambes sans repos, les troubles du rythme circadien ou la somnolence diurne excessive (5-7).

Le diagnostic de la SEP se réalise par une évaluation neurologique spécialisée (1). Le neurologue évalue dans un premier temps les symptômes de son patient, puis effectue un examen physique complet. Dans certains cas, l'imagerie par résonance magnétique ou la ponction lombaire sont nécessaires pour confirmer le diagnostic.

La prise en charge est multidisciplinaire (1-8). Elle combine des traitements immunomodulateurs, de la rééducation intensive, de l'activité physique et des interventions nutritionnelles, comme le régime cétogène, objet du présent mémoire. Par ailleurs, elle peut également reposer sur la mise en place de dispositifs d'assistance tels que l'orthèse ou la canne chez les patients ayant des problèmes d'équilibre et des difficultés de marche (1).

Le régime cétogène, basé sur une consommation élevée de graisses et très faible en glucides, induit un état métabolique appelé cétose. Plusieurs études le décrivent comme un régime imitant un état de jeûne, capable d'augmenter la production de corps cétoniques utilisés comme substrats énergétiques alternatifs (8–10). Ce mécanisme semble offrir plusieurs bénéfices potentiels pour les personnes atteintes de sclérose en plaques (SEP) (8–11). Au-delà de ses effets métaboliques, la littérature montre des propriétés neuroprotectrices et anti-inflammatoires notamment via la réduction des espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'activation des voies antioxydantes, la modulation de l'inflammasome NLRP3, la diminution des cytokines pro-inflammatoires. Ces mécanismes pourraient contribuer à réduire l'inflammation, diminuer la fatigue et la dépression, améliorer la qualité de vie de ces patients et avoir un effet neuroprotecteur (7).

Cette revue systématique a pour but d'examiner les effets du régime cétogène sur la symptomatologie de la SEP, s'appuyant sur des essais contrôlés randomisés, études observationnelles et études exploratoires.

II. Méthode

1. Type d'étude

Le présent mémoire prend la forme d'une revue systématique basée sur des études contrôlées randomisées, des études observationnelles et exploratoires. Afin de minimiser les biais et produire des résultats fiables, cette revue repose sur une méthodologie explicite et reproductible par d'autres auteurs.

2. Protocole

La rédaction de ce mémoire a été effectuée grâce au protocole Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020). Cette grille de contrôle composée de 27 items, garantit la rigueur et la transparence du processus de sélection des articles. Ceux-ci sont répartis dans sept sections principales (titre, résumé, introduction, méthode, résultats, discussion et financement). PRISMA nous a permis d'utiliser une approche méthodologique rigoureuse, de garantir la qualité de la revue et de permettre davantage de transparence dans le processus utilisé pour sélectionner les meilleurs articles qui lui servent de base.

3. Stratégie de recherche

La question de recherche suivante a été formulée : “Le régime cétogène a-t-il un effet sur les symptômes des patients atteints de sclérose en plaques ?”.

Nous avons utilisé diverses bases de données telles que PubMed, Embase, Cochrane et Google Scholar et avons défini les mots-clés importants à l'aide des critères PICO. (Tableau 1)

Tableau 1 : Critères PICO

Population/participants	Patients atteints de SEP (pédiatriques et adultes)
Intervention	Régime cétogène (KD)
Comparaison/comparateur	Régime alimentaire standard, ou méditerranéen, ou aucun régime alimentaire et jeûne/restriction alimentaire
Outcome/objectifs	Symptômes cliniques de la SEP
Study design/type d'études	Essais randomisés contrôlés, études observationnelles et exploratoires Fiabilité avec l'échelle PEDRO

À partir des critères définis ci-dessus, nous avons ensuite sélectionné les mots-clés, les opérateurs booléens et ainsi identifié les synonymes afin d'obtenir des équations de recherche. Nous avons obtenu les équations de recherche présentées ci-dessous dans les différentes bases de données citées plus haut. Nous retrouvons ces équations de recherche dans les figures suivantes 1, 2 et 3.

("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis"[Title/Abstract] OR "MS"[Title/Abstract] OR "relapsing-remitting multiple sclerosis"[Title/Abstract] OR "RRMS"[Title/Abstract] OR "primary progressive multiple sclerosis"[Title/Abstract] OR "PPMS"[Title/Abstract] OR "secondary progressive multiple sclerosis"[Title/Abstract] OR "SPMS"[Title/Abstract]) AND ("ketogenic diet"[MeSH Terms] OR "ketogenic diet"[Title/Abstract] OR "keto diet"[Title/Abstract] OR "low-carbohydrate high-fat diet"[Title/Abstract] OR "LCHF"[Title/Abstract] OR "very low carbohydrate diet"[Title/Abstract] OR "VLCD"[Title/Abstract]) AND ("fatigue"[MeSH Terms] OR "fatigue"[Title/Abstract] OR "muscle weakness"[MeSH Terms] OR "muscle weakness"[Title/Abstract] OR "spasticity"[MeSH Terms] OR "spasticity"[Title/Abstract] OR "ataxia"[MeSH Terms] OR "ataxia"[Title/Abstract] OR "balance disorders"[MeSH Terms] OR "balance"[Title/Abstract] OR "sleep disorders"[MeSH Terms] OR "sleep"[Title/Abstract] OR "paresthesia"[MeSH Terms] OR "tingling"[Title/Abstract] OR "vertigo"[MeSH Terms] OR "dizziness"[Title/Abstract] OR "quality of life"[MeSH Terms] OR "quality of life"[Title/Abstract] OR "QoL"[Title/Abstract])

Figure 1 : Equation de recherche sur PubMed le 25/04/2026 (28 articles)

(('multiple sclerosis'/exp OR 'ms (multiple sclerosis)' OR 'chariot disease' OR 'disseminated sclerosis' OR 'insular sclerosis' OR 'multiple sclerosis' OR 'sclerosis multiplex' OR 'sclerosis, disseminated' OR 'sclerosis, insular' OR 'sclerosis, multiple') AND ('adult'/exp OR 'adult' OR 'adults' OR 'grown-ups' OR 'grownup' OR 'grownups') OR 'relapsing remitting multiple sclerosis'/exp OR 'rr-multiple sclerosis' OR 'rrms (relapsing remitting multiple sclerosis)' OR 'multiple sclerosis, relapsing-remitting' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing-remittent (rr) multiple sclerosis' OR 'relapsing-remittent ms' OR 'relapsing-remittent multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting (rr) multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting ms' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR 'remittent-relapsing ms' OR 'remittent-relapsing multiple sclerosis' OR 'remitting-relapsing ms' OR 'remitting-relapsing multiple sclerosis' OR 'progressive multiple sclerosis'/exp OR 'chronic progressive ms' OR 'chronic progressive multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, chronic progressive' OR 'primary progressive multiple sclerosis' OR 'progressive ms' OR 'progressive multiple sclerosis' OR 'secondary progressive multiple sclerosis') AND ('ketogenic diet'/exp OR 'diet, ketogenic' OR 'keto diet' OR 'ketogenic diet' OR 'ketogenous diet' OR 'ketosis-based diet' OR 'ketosis-inducing diet' OR 'ketotic diet' OR 'very low calorie ketogenic diet'/exp OR 'ketogenic very low caloric diet' OR 'ketogenic very low calorie diet' OR 'ketogenic very low calory diet' OR 'ketogenic very low energy diet' OR 'very low caloric ketogenic diet' OR 'very low calorie ketogenic diet' OR 'very low calory ketogenic diet' OR 'very low energy ketogenic diet') AND ('symptom' OR 'fatigue'/exp OR 'muscle weakness'/exp OR 'quality of life'/exp OR 'hrql' OR 'health related quality of life' OR 'life quality' OR 'quality of life' OR 'spasticity'/exp OR 'muscle spasticity' OR 'spastic' OR 'spastic disease' OR 'spasticism' OR 'spasticity' OR 'ataxia'/exp OR 'ataxia' OR 'ataxie' OR 'sleep disorder'/exp OR 'atypical sleep' OR 'difficult sleeping' OR 'difficulties in sleeping' OR 'difficulty sleeping' OR 'disorder during sleep' OR 'disorder sleep' OR 'disorders during sleep' OR 'disorders sleep' OR 'disturbance during sleep' OR 'disturbance of sleep' OR 'disturbances during sleep' OR 'disturbances of sleep' OR 'problem during sleep' OR 'problem of sleep' OR 'problems during sleep' OR 'problems of sleep' OR 'sleep disorder' OR 'sleep disorders' OR 'sleep disturbance' OR 'sleep disturbances' OR 'sleep interference' OR 'sleep perturbation' OR 'sleep perturbations' OR 'sleep problem' OR 'sleep problems' OR 'sleep related disease' OR 'sleep related disorder' OR 'sleep related problem' OR 'sleep wake disorder' OR 'sleep wake disorders' OR 'sleeping difficulties' OR 'sleeping difficulty' OR 'sleeping disorder' OR 'sleeping disorders' OR 'sleeping problem' OR 'sleeping problems' OR 'trouble sleeping')

Figure 2 : Equation de recherche sur Embase le 25/04/2026 (99 articles)

("multiple sclerosis":ti,ab OR "relapsing-remitting multiple sclerosis":ti,ab OR "RRMS":ti,ab OR "primary progressive multiple sclerosis":ti,ab OR "PPMS":ti,ab OR "secondary progressive multiple sclerosis":ti,ab OR "SPMS":ti,ab OR "MS":ti,ab) AND ("ketogenic diet":ti,ab OR "keto diet":ti,ab OR "low-carbohydrate high-fat diet":ti,ab OR "very low carbohydrate diet":ti,ab OR "LCHF":ti,ab OR "VLCD":ti,ab) AND ("fatigue":ti,ab OR "muscle weakness":ti,ab OR "spasticity":ti,ab OR "ataxia":ti,ab OR "quality of life":ti,ab OR "QoL":ti,ab)

Figure 3 : Equation de recherche sur Cochrane le 25/04/2026 (10 articles)

4. Critère d'éligibilité (inclusion/exclusion)

Les critères d'éligibilité utilisés dans cette revue systématique ont été établis de manière à garantir la sélection d'articles et d'études pertinentes répondant à notre question de recherche. Par conséquent, les critères d'inclusion ont été définis en se basant sur le modèle PICO. Les critères d'exclusion ont, eux aussi, été décrits dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	- Adultes + enfants - Atteints de sclérose en plaques, toutes formes confondues : rémittente-récurrente ; secondaire progressif ; primaire progressif - Symptômes : qualité de vie ; fatigue ; faiblesse musculaire ; spasticité ; ataxie ; problèmes de sommeil ; troubles de l'équilibre - Revues contrôlées randomisées ; études observationnelles et exploratoires - Articles peuvent inclure les animaux
Critères d'exclusion	- Pathologie autre que la sclérose en plaques - Études rédigées dans des langues autres que le français et l'anglais - Articles payants - Articles < 2015 - PEDro < 6 - Score Downs and Black < 15

5. Processus de sélection des études

Après avoir introduit les équations de recherche dans les quatre bases de données, les résultats obtenus ont été exportés vers le logiciel de gestion des références Rayyan. Cela a permis d'identifier et de supprimer les doublons. La sélection des articles s'est déroulée en plusieurs étapes.

La première sélection s'est basée sur l'analyse des titres et des résumés. Deux examinateurs (D.E et H.C) ont procédé à une sélection initiale en aveugle sur titre et résumé, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion préalablement définis (rubrique critères d'éligibilité). Cela nous a ensuite permis de mettre nos résultats en commun. La dernière étape nécessaire dans le processus de sélection des études, a correspondu à une analyse approfondie des textes. Cette étape a été effectuée en aveugle par nos deux lecteurs afin de confirmer la pertinence des articles et d'affiner la sélection. Après ce double tri, les deux examinateurs (C.H et E.D) ont mis en commun leurs résultats et ont établi la liste définitive des articles inclus dans la revue systématique.

6. Extraction et gestion des données

Une fiche standardisée pour chaque article a été réalisée comprenant :

- la référence (auteur, année, journal)
- la population étudiée (nombre de participants, âge, pathologie)
- le type d'intervention (programme, durée, fréquence, intensité)
- le groupe comparateur (si présent)
- les variables évaluées (exemple : qualité de vie, sommeil, ...)
- les résultats principaux

7. Evaluation de la qualité méthodologique / risque de biais

Afin de garantir la fiabilité des résultats de cette revue systématique, une évaluation de la qualité méthodologique des études incluses a été réalisée. Plusieurs échelles ont été utilisées en fonction du type d'études : PEDro, Downs and Black (DWABK), AXIS tool et SYRCLE risk of bias tool (cf. tableau 3).

Tableau 3 : *Récapitulatif des échelles évaluant la qualité méthodologique des articles*

Type d'étude	Outil d'évaluation	Score retenu
Essais randomisés contrôlés	PEDro	$\geq 6/10$
Revue systématique / méta-analyses / études observationnelles	Downs and Black	$\geq 15/32$
Études transversales	AXIS tool	Pas de score global
Études interventionnelles sur les animaux	SYRCLE RoB tool	Pas de score global

Ces échelles sont décrites ci-dessous.

L'échelle PEDro est utilisée pour évaluer la qualité méthodologique des essais cliniques randomisés. Elle comprend 11 items (seulement 10 sont cotés, le premier item n'entre pas dans le score final) portant sur la validité interne et externe, mais également sur la présentation statistique des résultats. Il attribue un score de 0 à 10 en fonction des critères de validité. Un résultat inférieur à 4 indique une faible qualité méthodologique, un score entre 4 et 5 une qualité moyenne. Au-delà de 6, la qualité est jugée bonne.

Le score PEDro de chaque article a été calculé. Seuls les articles dont le score était égal ou supérieur à six ont été conservés (cf. ANNEXE score PEDro).

Pour analyser la qualité méthodologique des revues systématiques, des méta-analyses et des études observationnelles, l'échelle de Downs and Black (DWABK) a été utilisée. Elle comporte 27 items répartis dans cinq grands domaines : le rapport (clarté et transparence des informations fournies), la validité externe (généralisation des résultats à d'autres populations), la validité interne (biais de mesure et de sélection), la validité interne-confusion (contrôle des facteurs de confusion) et la puissance statistique (calcul de la taille d'échantillon). Elle attribue un score entre 0 et 32 points. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité méthodologique de la revue.

Les articles ayant un résultat égal ou supérieur à 15 ont été conservés (cf. ANNEXE score Downs and Black).

L'outil AXIS tool (Appraisal tool for Cross-Sectional Studies) permet d'évaluer les études transversales. Il contient 20 items portant sur la clarté des objectifs, la représentativité de l'échantillon, la validité des mesures et l'interprétation des résultats. Contrairement aux autres échelles, l'outil AXIS ne génère pas de score numérique global, mais permet une analyse qualitative des points forts et des limites méthodologiques. (cf. ANNEXE score AXIS tool).

Le dernier outil utilisé pour analyser la qualité méthodologique des études interventionnelles sur les animaux est la SYRCLE RoB (Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation – Risk of Bias Tool). Il s'inspire de l'outil Cochrane RoB orienté vers les essais cliniques humains. Il se base sur 10 domaines répartis sur six types de biais (de sélection, de performance, de détection, d'attrition, de rapport et autres...) permettant d'évaluer si l'étude est à faible risque, risque incertain ou risque élevé. Il n'existe pas de score numérique global réel, mais se base plutôt sur une évaluation par domaine.

Seules les études qui présentaient un risque de biais faible à modéré ont été retenues (cf. ANNEXE score SYRCLE RoB).

L'utilisation de ces différentes échelles a permis de limiter le risque de biais d'appréciation et d'assurer la robustesse méthodologique des résultats.

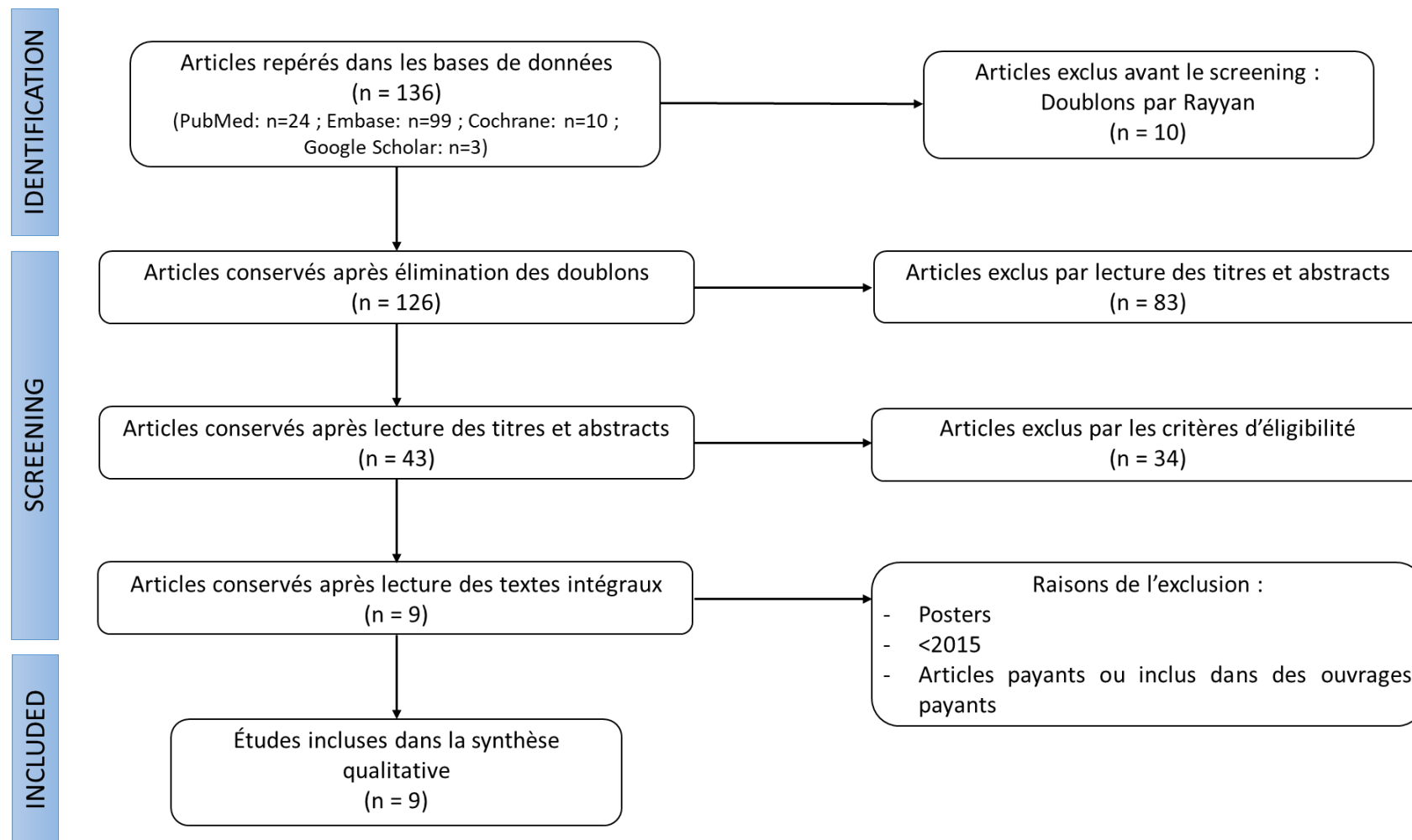


Figure 1. Diagramme de flux PRISMA

III. Résultats

1. Tableau résultats

Tableau 4 : caractéristiques des études, principaux résultats et conclusions

Auteur(s) (année)	Intervention	Temps de mesure	Variables analysées	Taux initial	Résultats principaux	Discussion
Bahr et al. (2025)	KD : 70-80 % lipides, 15-20 % protéines, 5-10 % glucides (max 40 g /j)	18 mois	Nouvelles lésions IRM T2 ; Atrophie cérébrale (variation du volume cérébral) ; Taux de rechute annualisé ; Progression du handicap neurologique et fonctionnel (EDSS, MSFC) ; Cognition (SDMT) ; Fatigue (FSS) ; Dépression (BDI-II) ; Force musculaire (dynamomètre de Jamar) ; Endurance à la marche (TDM6) ; Qualité de vie (MSQOL- 54)	Nombre de lésions, médiane : 31 (IQR : 17–76) ; SDMT, médiane : 57 (IQR : 47–65) ; FSS, médiane : 3,4 (IQR : 2,2–4,4) ; BDI-II, médiane : 6 (IQR : 3–11)	Comparé au SD : nombre de lésions, médiane 1 (IQR 1– 76) ; Volume des lésions cérébrales, médiane –1 262 mm ³ (p = 0,024) ; Leptine sérique –3,5 (6,4) µg/L à 9 mois (p = 0,044 ; B = –3,0, p = 0,017) ; Adiponectine sérique +2,4 (5,4) µg/mL à 9 mois (p = 0,075 ; B = +2,2, p = 0,039) ; Insuline B = –2,3 (p = 0,058) ; IMC et poids corporel inférieurs au SD à 9 et 18 mois (B = –0,9 ; p = 0,014) ; Tour de taille –3 cm à 18 mois (p = 0,044) ; Masse grasse corporelle B = –1,653 (p = 0,015) ; Masse grasse abdominale B = –2,2 (p = 0,008), inférieure au SD à 9 mois ; BHB plasmatique ≥ 0,5 mmol/L chez 62 % à 9 mois et 35 % à 18 mois. Comparé aux valeurs initiales : triglycérides –14 mg/dL à 9 mois ; perte de poids, médiane –3,8 kg	À 18 mois, aucun changement significatif du nombre de nouvelles lésions T2 ni du volume lésionnel n’a été observé (p > 0,05). Les concentrations sériques de NfL sont restées stables tout au long de la période de suivi (p > 0,05). Une amélioration des fonctions cognitives , évaluées par le SDMT, a été mise en évidence à 18 mois. Aucun changement significatif du score dépressif (BDI-II) n’a été observé, tandis que les scores de fatigue (FSS) sont demeurés stables sur 18 mois. L’IMC et le poids corporel ont été significativement réduits à 9 mois (p < 0,05), accompagnés d’une diminution du tour de taille ainsi que de la masse grasse corporelle et abdominale. Une diminution de la pression artérielle diastolique a également été observée à différents temps de suivi.

						Aucune carence nutritionnelle n'a été observée. Enfin, la présence d'une cétose nutritionnelle a été confirmée, avec des concentrations de BHB $\geq 0,5$ mmol/L chez 62 % des participants à 9 mois et 35 % à 18 mois.
Bahr et al. (2020)	KD : 70–80 % lipides, 15–20 % protéines, 20–40 g glucides/j, mesure régulière des cétones (objectif 0,5–3 mmol/L) FD : jeûne 7 jours tous les 6 mois, jeûne intermittent 14 h/j, alimentation végétarienne DGE SD : régime standard DGE, principalement végétarien, non restrictif	18 mois (évaluation s à T0, 9 mois, 18 mois)	Nouvelles lésions IRM T2 à 18 mois ; Atrophie cérébrale Taux de rechutes ; Progression EDSS ; MSFC ; Cognition (SDMT) ; Fatigue (FSS) ; Dépression (BDI-II) ; Force musculaire ; 6MWT ; Qualité de vie (MSQoL-54) ; Microbiote, métabolomique, immunologie	RRMS selon les critères de McDonald 2017 ; EDSS initial $< 4,5$; Activité de la maladie dans les 2 ans précédant l'inclusion	Résultats finaux non inclus dans le protocole Étude en cours lors de la publication	KD et FD ont permis de stabiliser la maladie sans apparition de nouvelles lésions cérébrales. Effet neuroprotecteur, probablement lié à la production de corps cétoniques et à la réduction du stress oxydatif. Régime de jeûne a montré une réduction significative du NfL, un biomarqueur de la neurodégénérescence, indiquant une diminution de l'activité inflammatoire et une légère amélioration des symptômes dépressifs, ce qui pourrait être lié à des effets métaboliques ou à une meilleure régulation du microbiote intestinal. Les deux régimes ont montré une réduction de la fatigue.
Brenton et al. (2022)	KDMAD : < 20 g glucides/jour, augmentation	6 mois (évaluation s à T0, 1	IMC, tour de taille, masse grasse, masse maigre, RMR ;	IMC moyen : 33,2 $\pm 7,0$ EDSS médian : 2,3	IMC $-3,4$ ($p < 0.001$) Masse grasse $-7,7$ kg ($p < 0,001$)	Améliorations marquées : fatigue, humeur, QoL, marche, motricité fine

	graisses saines, multivitamines (minéraux), calcium si nécessaire	mois, 3 mois, 6 mois)	EDSS; MSFC (9HPT, 25FWT, PASAT, SDMT); 6MWT ; PRO : MFIS, MSFSS, BDI, MSQoL-54 ; Leptine, adiponectine, lipides, insuline, HbA1c, vitamine D, carnitine	(1–6) Durée SEP : 8,4 ans	Tour de taille –9,8 cm (p<0,001) EDSS –0,5 (p<0,001) 9HPT amélioré (–1,1 s, p<0,001) 6MW +78 ft (p<0,001) Fatigue (MFIS) –14,4 (p<0,001) MSFSS –3,4 (p=0,002) Dépression (BDI) –3,8 (p<0,001) QoL physique +12,0 ; QoL mentale +11,2 (p<0,001) Leptine –10,6 (p<0,001) Adiponectine +1,7 (p=0,002) Insuline –5,2 (p<0,001) HbA1c –0,3 (p<0,001) Vitamine D +12 ng/mL (p<0,001)	Réduction inflammation adipocytaire (↓ leptine, ↑ adiponectine)
Capper et al. (2024)	EAE + KD préconditionné ; EAE + KD prophylactique ; EAE + KD retardé (KD à longue chaîne)	42 jours	Score EAE quotidien (AUC) ; Acuité visuelle OKR ; ERG ; VEP ; Epaisseur RGC complexe ; Epaisseur CNFR ; Score de lésion axonale ; Densité axonale	Score EAE : 0 (tous les groupes) ; OKR : Tous les groupes : ≈ 0,38–0,40 cycles/degree ;	Score EAE (pic à 14j) : précond KD ≈ 3,0 / prophyl. KD ≈ 2,0 / late KD ≈ 2,4 ; OKR (J42) : GC = 0,40, GI : précond KD : 0,07-0,08 / prophyl. KD = 0,10-0,11 / late KD = 0,10 ;	
Merlino et al. (2023)	KD pendant 6 mois (rapport 2 :1 ; 1600–2300 kcal/j ; ≤ 30 g glucides/j ; Supplémentation	6 mois	Sommeil (PSQI) ; Somnolence diurne (ESS) ; Statut psychologique (DASS-21 (dépression, anxiété, stress)) ;	Âge 48,3 ± 10 ans EDSS basal 1–2 IMC initial 24,7 ± 2,7 (p=0.001) FFM 49,1 ± 7,1 FM 22,2 ± 6,6	Sommeil global –9,0 (T0 14 vs T1 5 ; p = 0,012) ; Qualité du sommeil (PSQI) améliorée ; Mauvaise qualité de sommeil 38,1 % → 9,5 % (p =	KD améliore la qualité subjective du sommeil, la somnolence diurne et le statut psychologique. Effet positif sur la QoL,

	multivitamines/minéraux		Qualité de vie (MSQOL-54) ; Anthropométrie (IMC, FM, FFM)		0,031) ; Somnolence diurne (ESS) améliorée ; Dépression $-4,2$ ($5,7 \pm 4,0$ vs $1,5 \pm 2,1$; $p = 0,001$) ; Anxiété $-2,6$ ($4,3 \pm 4,1$ vs $1,7 \pm 2,7$; $p = 0,003$) ; Stress $-4,0$ ($9,9 \pm 5,7$ vs $5,9 \pm 5,7$; $p = 0,001$) ; Qualité de vie améliorée : rôle physique, bien-être émotionnel, énergie, cognition, QoL globale, changement de santé IMC, masse grasse et masse maigre ↓ significativement	probablement médié par l'amélioration du sommeil. Intérêt d'utiliser des régimes alimentaires comme voie thérapeutique pour la SEP. Néanmoins, absence d'un groupe témoin, petite taille d'échantillon Mécanismes possibles : ↑ GABA, ↑ ondes lentes, ↑ BDNF
Perlman et al. (2024)	KDMAD : <20 g glucides/j ; augmentation des graisses	6 mois (évaluation à T0, 3 mois et 6 mois)	Somnolence diurne (ESS) ; Symptômes de troubles du sommeil (SDS-25) insomnie, OSA, RLS/PLMD, narcolepsie, parasomnies, troubles circadiens)) ; Journaux de sommeil (durée, WASO, siestes) ; Anthropométrie (IMC, masse grasse) ; Fatigue (MFIS, MSFSS) ; Dépression (BDI) ; Qualité de vie (MSQoL-54) ; Leptine	IMC : $31,9 \pm 5,3$; EDSS : 2,5 (1–6)	Somnolence diurne $-1,9$ points ($p < 0,001$) ; Score SDS total diminué ($p = 0,002$) ; Insomnie, OSA et RLS diminués ($p < 0,01$) ; Aucun effet sur la narcolepsie, les parasomnies et les troubles circadiens ; WASO diminué à 3 mois ($p = 0,015$) ; Nombre de siestes par jour diminué ($p = 0,028$) ; IMC $-3,5$ kg/m ² ($p < 0,001$) ; Masse grasse $-8,1$ kg ($p < 0,001$) ; EDSS $-0,4$ ($p < 0,001$) ; Fatigue diminuée significativement ;	KDMAD améliore la somnolence diurne, l'insomnie, l'OSA, le RLS, indépendamment de la durée de sommeil ; Corrélations fortes entre amélioration du sommeil, fatigue, dépression et QoL ; KDMAD = option thérapeutique complémentaire prometteuse pour les troubles du sommeil dans la SEP

					Dépression diminuée ($p < 0,001$) ; QoL mentale +11,2 ; QoL physique +12,0 ($p < 0,001$) ; Leptine -13 ng/mL ($p < 0,001$)	
U. Oh et al. (2023)	LCKD	6 mois	NfL sérique (Pg/ml) ; BHB (mmol/L)	GI : 5,45 pg/ml (IC à 95 % : 4,59 - 6,3) ; GC : 15,17 pg/ml (IC 95 % : 9,83-20,52)	NfL à 6 mois : 5,59 (4,82–6,19), NS ; BHB >1 mmol/L : Δ NfL -2,3 $\pm$ 4,3 vs +0,4 $\pm$ 1,7 ($p = 0,01$)	Taux sérique de NfL est resté stable après six mois de régime cétogène ; Plus le niveau de cétose (BHB) était élevé, plus le taux de NfL diminuait.
E. Wetmore, D. Lehner-Gulotta, B. Florenzo et al. (2023)	KD	6 mois	Anthropométrie (BMI, tour de taille) ; Fatigue (MFIS) ; Humeur (BDI) ; Qualité de vie (MSQOL-54) ; Fonction (SDMT, 6MWT) ; Paramètres métaboliques (vit. D, HbA1c, LDL/HDL)	BMI : 32,7 $\pm$ 6,0 ; Tour de taille : 103,9 $\pm$ 13,9 cm ; MFIS : 33,8 $\pm$ 18,6 ; BDI : 8,1 $\pm$ 4,8 ; MSQOL-54 physique : 67,6 $\pm$ 15,1 ; Vit. D : 44,9 $\pm$ 16,4 ng/mL ; HbA1c : 5,4 $\pm$ 0,7 % ; LDL/HDL : 2,49 $\pm$ 0,84.	$\downarrow$ BMI (-2,6 $\pm$ 2,6, $p < 0,001$) ; $\downarrow$ tour de taille (-6,6 $\pm$ 7,8, $p < 0,001$) ; $\downarrow$ fatigue MFIS (-9,5 $\pm$ 16,9, $p < 0,001$) ; $\downarrow$ dépression BDI (-2,5 $\pm$ 5,0, $p = 0,001$) ; $\uparrow$ QoL physique (+6,7 $\pm$ 14,5, $p = 0,007$) ; $\uparrow$ Vit. D (+8,7 $\pm$ 14,0, $p < 0,001$) ; $\downarrow$ HbA1c (-0,2 $\pm$ 0,4, $p = 0,016$) ; $\downarrow$ ratio LDL/HDL (-0,35 $\pm$ 0,56, $p < 0,001$). Comparé à un autre régime : effets supérieurs sur la fatigue ($p < 0,001$) et anthropométrie ($p = 0,003$). Apports alimentaires : $\downarrow$ glucides (-106 $\pm$ 176 g, $p < 0,001$), $\downarrow$ sucres ajoutés (-8 $\pm$ 23 g, $p = 0,029$), $\uparrow$ % kcal protéines (+3 %, $p = 0,020$), $\uparrow$ % kcal lipides (+9 %, $p < 0,001$).	Perte de poids Amélioration des symptômes de SEP (paresthésies, engourdissement, troubles de l'équilibre et maux de tête) ; réduction et/ou arrêt de certains médicaments (attention, douleur/spasticité, maux de tête) ; Augmentations des dépenses mensuelles, réduction importante de l'IMC, amélioration de la fatigue à 6 mois ; Amélioration des tests : SDMT, PASAT, 6MWT ; changement habitude alimentaire durables ; Amélioration 25-hydroxyvitamine D ; Réductions soutenues d'adipocytokine pro-inflammatoire et leptine ; Augmentation de

Abréviations — KD : ketogenic diet (régime cétoène) ; LCKD : long-chain ketogenic diet (régime cétoène à chaînes longues) ; KDMAD : ketogenic modified Atkins diet ; FD : fasting diet (régime de jeûne) ; SD : standard diet (régime standard) ; SEP : sclérose en plaques ; RRMS : relapsing-remitting multiple sclerosis ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; T2 : séquence pondérée T2 ; EDSS : Expanded Disability Status Scale ; MSFC : Multiple Sclerosis Functional Composite ; 9HPT : 9-Hole Peg Test ; 25FWT : 25-Foot Walk Test ; PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test ; SDMT : Symbol Digit Modalities Test ; ESS : Epworth Sleepiness Scale ; PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index ; SDS : Sleep Disorders Scale ; WASO : Wake After Sleep Onset ; OSA : obstructive sleep apnea ; RLS : restless legs syndrome ; BDI : Beck Depression Inventory ; DASS-21 : Depression Anxiety Stress Scale-21 ; MFIS : Modified Fatigue Impact Scale ; MSFSS : Multiple Sclerosis Fatigue Severity Scale ; MSQoL-54 : Multiple Sclerosis Quality of Life-54 ; QoL : quality of life (qualité de vie) ; TDM6 ou 6MW : 6-Minute Walk Test ; RMR : resting metabolic rate ; IMC : indice de masse corporelle ; FM : fat mass (masse grasse) ; FFM : fat-free mass (masse maigre) ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; BHB : bêta-hydroxybutyrate ; NfL (ou NFL) : neurofilament light chain (neurofilaments légers) ; ERG : électrorétinogramme ; OKR : optokinetic response ; VEP : visual evoked potentials ; RGC : retinal ganglion cells ; CNFR : circumpapillary nerve fiber layer ; AUC : area under the curve ; IQR : interquartile range ; BMI : body mass index (indice de masse corporelle) ; LDL : low-density lipoprotein ; HDL : high-density lipoprotein ; LDL/HDL : ratio lipoprotéines de basse et haute densité ; GI : global index ; GC : group control (groupe contrôle) ; IC : intervalle de confiance ; NS : non significatif ; Δ : variation (différence entre deux temps de mesure) ; vit. D : vitamine D ; LDL/HDL ratio : rapport LDL sur HDL.

Tableau 5 : caractéristiques des patients

Auteurs (année)	Population ; n=...	Age (années) et sexe	IMC (BMI)	EDSS score
Bahr et al. (2025)	SEP-RR. ; n = 36 (KD)	Age médian (ET) : 41 (10) Sexe n(%femmes) : 31 (86)	Médiane : 23,7 kg/m ² (IQR : 22,3–26,3)	GI : médiane 2,0 (3,1-1,5)
Bahr et al. (2020)	n = 111 patients prévus (37/groupe)	18-65 ans Hommes et femmes	IMC 19–45 kg/m ²	EDSS < 4,5
Brenton et al. (2022)	n = 64 (seuls 56 patients ont terminé l'intervention de 6 mois)	Âge médian = 40 ans (15-54) 55 femmes (85 %)	IMC moyen 33,2 ± 7,0 kg/m ²	EDSS médian = 2,3 (1,0-6,0)
Capper et al. (2024)	Modèle murin n = 96 (GI) n = 16 (GC)	Âge : 2 mois Sexe n(%femmes) : 80 (100)	Étude préclinique (Modèle murin)	Étude préclinique (modèle murin)
Merlino et al. (2023)	n = 21 (RR.)	Âge : 48.3 ± 9.8 ans 15 femmes, 6 hommes	IMC T0 : 24,7 ± 2,7 kg/m ² IMC T1 : 22,7 ± 2,5 kg/m ² (p=0.001)	EDSS basal : 1-2
Oh et al. (2023)	SEP-RR. stable (sous ttt de fond) ; n = 39	Âge : GC ; 37,3 ±10,9, GI ; 39,4 ±7,9 Sexe n(%female) : GC ; (71 %), GI ; (85 %)	Absence de données	GC : 2,4 ± 1,8 GI : 2,4 ± 0,9
Perlman et al. (2024)	n = 39	Âge médian = 40 ans (20-24) 33 femmes (85 %)	IMC : 31,9 ± 5,3 kg/m ²	EDSS : 2,5 (1-6)
Wetmore et al. (2023)	SEP-RR. stable ; n = 64 (52 suivis à six mois)	Âge médian : 40 (15-54) p= 0,931 Sexe n(%femmes) : (85 %) p= 0,527	BMI catégorie : N(%normal) ; 4 % p= 0,165	GI : Médiane 2,5 (p = 0,199, NS)

Abréviations : BMI/IMC, body mass index/indice de masse corporelle ; EDSS, Expanded Disability Status Scale ; SEP-RR, sclérose en plaques rémittente-récurrente ; RR, rémittente-récurrente ; GI, groupe intervention ; GC, groupe contrôle ; DMT, disease-modifying therapy (traitement de fond de la SEP) ; IC, intervalle de confiance ; NS, non significatif ; ET, écart-type ; IQR, intervalle interquartile ; T0, temps initial (baseline) ; T1, temps final (fin d'intervention) ; ttt, traitement

2. Caractéristiques des patients

Au total, 486 patients atteints de sclérose en plaques ont été inclus dans cette revue systématique. Parmi les neuf études sélectionnées, seules quatre (3,7,9,11) ont précisé la forme clinique de la maladie, à savoir une sclérose en plaques rémittente-récurrente. Une prédominance féminine a été observée, représentant 80 à 85 % de l'échantillon total. L'âge moyen des patients a été de 40 ans avec des valeurs comprises entre 37 et 48 ans selon les études (10–12). La majorité des participants présente un IMC moyen situé entre 27 et 30 kg/m², les classant dans le stade obésité. Pour évaluer le niveau de handicap, la quasi-totalité des études, à l'exception d'une (4), se sont appuyées sur le score EDSS. Les résultats montrent des valeurs moyennes s'étalant de 1,0 à environ 6,0 avec une médiane à 2,0-3,0. Cela correspondant à un handicap "léger" à "modéré", signifiant que la majorité des patients ont conservé une marche autonome.

3. Caractéristiques des interventions

Les neuf études ont porté principalement sur le régime cétogène ou sur des régimes pauvres en glucides. Certaines études ont comparé ce régime à un régime standard, à un protocole de jeûn (jeûne standard) ou à un régime standard non restrictif (DGE) (2). Toutefois, plusieurs études n'ont pas disposé de groupe contrôle, ce qui a pu limiter la comparaison entre les interventions (2,3,7,10–12).

La plupart des études ont appliqué une restriction glucidique, avec un apport limité à 10-20 %, soit moins de 40 g de glucides par jour (2,3,7,10,12). Le régime cétogène est caractérisé par une forte augmentation de l'apport lipidique. Les deux études menées par Bahr et al. (2,3) ont montré ainsi un apport d'environ 70-80 %. D'autres études n'ont pas détaillé les quantités de macronutriments (4,9,11). L'étude de Bahr et al. de 2020 (2) a inclus un suivi régulier des cétones pour obtenir une valeur entre 0,5 et 3 mmol/L. Dans les études de Brenton et al. et Merlino et al. (7,10), le régime cétogène a été associé à une supplémentation en multivitamines, en minéraux et, dans certains cas, en calcium.

Les protocoles expérimentaux analysés s'étendent sur des périodes allant de 6 semaines à 18 mois, la majorité des travaux se concentrant sur un suivi de 3 à 6

mois. Cette revue met en évidence une différence importante dans les groupes d'interventions, tant au niveau de la répartition des macronutriments (ratio lipides/glucides/protéines) que des marqueurs nutritionnels.

4. Caractéristiques des critères de jugements (variables retenues)

La fatigue a été étudiée dans cinq études (2,3,10–12), la plupart ayant utilisé le questionnaire Fatigue Severity Scale (FSS) (2,3,12). Les deux autres études (10,11) se sont basées sur le questionnaire Modified Fatigue Impact Scale.

Deux études ont évalué le score de handicap des patients (10,12). Elles utilisent le score Expanded Disability Status Scale (EDSS) permettant de savoir si le patient présente un handicap léger ou élevé.

Plusieurs études ont mesuré les données anthropométriques des patients (7,10–12). Le Body Mass Index a été déterminé dans chacune de ces études. Deux articles ont mesuré le tour de taille (10,11). Les travaux de Brenton et al., Merlino et al. ainsi que Perlman et al. intègrent l'évaluation de la composition corporelle via la masse grasse (FM) et la masse maigre (FFM). Ces paramètres, classiquement utilisés pour monitorer le développement musculaire et la condition physique chez l'adulte, permettent ici d'affiner le suivi nutritionnel et fonctionnel des patients (7,10,12).

Six des travaux sélectionnés ont intégré la qualité de vie parmi leurs critères de jugement principaux afin d'évaluer l'impact des interventions sur les patients. Les auteurs se sont donc appuyés sur le questionnaire MSQOL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54), permettant une analyse multidimensionnelle du vécu des patients.

L'évaluation de la dépression a été le critère de jugement le plus évalué, retrouvé dans six études (2,3,7,10–12). La plupart de ces études ont utilisé le questionnaire Beck Depression Inventory (BDI) (2,3,10–12). Celle de Merlino et al. s'est davantage intéressée au statut psychologique des patients (7). Pour cela, elle a utilisé le questionnaire Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS-21).

Les deux études menées par Bahr et al. (2,3) ont évalué la cognition à l'aide du Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Ce test neuropsychologique a permis

d'estimer la vitesse de traitement de l'information, l'attention et les fonctions visuo-motrices.

Deux études se sont intéressées au sommeil des patients (7,12). The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) est un questionnaire d'autoévaluation mesurant la qualité et les troubles du sommeil sur le dernier mois, a été utilisé dans l'étude de Merlino et al. (7). Celle-ci a aussi évalué la somnolence diurne excessive à l'aide du questionnaire Epworth Sleepiness Scale (ESS). Perlman et al. se sont également basés sur ce questionnaire ainsi que sur les symptômes des troubles du sommeil (12). Ils ont utilisé le questionnaire Sleep Disorders Symptom-25 (SDS-25) dans lequel ils ont jugé l'insomnie, la narcolepsie, les parasomnies, les troubles circadiens... Cet article a complété son évaluation en se basant sur les journaux du sommeil avec le questionnaire Wakefulness After Sleep Onset (WASO) ou bien le nombre de siestes des patients sur une journée.

Une seule étude a inclus également des critères biologiques, notamment la mesure des corps cétoniques sanguins (Béta-HydroxyButyrate BHB) ou urinaires afin d'évaluer l'adhésion au régime (3). D'autres se sont basées sur des paramètres métaboliques et inflammatoires tels que la vitamine C, le taux de bon cholestérol (HDL) ou de mauvais cholestérol (LDL) (10,11).

Les hormones comme la leptine, l'adiponectine ou même l'insuline ont été incluses comme critère de jugement dans cinq études (2,3,10–12).

Enfin, certaines études ont utilisé des critères paracliniques, incluant des mesures d'imagerie par résonance magnétique telles que le nombre de lésions, l'atrophie cérébrale ou l'évolution volumétrique (2,3).

5. Risques de biais

Les risques de biais des études ont été évalués à l'aide des échelles PEDRO, AXIS tool, DOWNS and Black (DAWB) et SYRCLE's Risk of bias tool. Les scores sont présentés dans le tableau en annexe. Le risque de biais a été jugé modéré pour l'étude de Capper et al. (4). Globalement, la qualité méthodologique des études est considérée comme moyenne à bonne. Les scores DAWB de quatre articles sont de 9/10 reflétant une bonne qualité méthodologique. Seul le critère "Les caractéristiques des patients perdus de vue ont-elles été décrites ?" n'a pas été respecté.

L'imprécision de certaines méthodologies, notamment sur la répartition des sujets et l'aveugle, fragilise la robustesse des résultats en exposant l'étude à des biais de sélection.

Les critères de jugement principaux comme les biomarqueurs sériques tels que les NfLs sont des mesures objectives, ce qui a limité les risques de biais de détection.

Le taux d'attrition a été variable selon les études, mais est resté globalement acceptable donc aucun biais majeur n'est identifié.

Concernant la validité externe des études, celle-ci a été globalement acceptable avec un score de 2/3, mais avec une limite liée à la représentativité des participants volontaires ainsi les patients qui acceptent de participer ne représentent pas tous les patients SEP.

Concernant la validité interne des études incluses, elle est apparue modérée, avec des scores autour de 5 sur 13. Plusieurs critères méthodologiques n'ont pas été remplis, tels que l'absence de randomisation, l'absence de dissimulation de l'assignation et le manque d'ajustement systématique pour les facteurs de confusion. Ces éléments ont augmenté le risque de biais de sélection et de confusion. Les pertes de suivi ont également été prises en compte dans la majorité des études.

Le risque de biais méthodologique étant modéré, l'interprétation des résultats doit se faire avec une certaine prudence.

6. Synthèse des résultats

6.1. Effet du régime sur les biomarqueurs de la neurodégénérescence (taux sérique de NfL) (= biomarqueur de la lésion neuroaxonale)

Dans l'étude de Oh et al. (9), les niveaux sériques de NfL étaient déjà faibles à l'inclusion, indiquant une faible activité neuroaxonale. Après 6 mois de régime, ces niveaux sont restés globalement stables. Une diminution plus marquée de NfL a toutefois été observée chez les patients présentant une cétose plus élevée (BHB > 1.0 mmol/L). Dans les études de Bahr et al. (2,3), une baisse du NfL n'a été observée que dans le groupe Fasting Diet : -1,94 pg/mL. Néanmoins, aucune différence significative n'a été retrouvée à 18 mois entre les groupes Fasting Diet (FD), Ketogenic Diet (KD) ou Standard Diet (SD). Le volume cérébral exprimé en pourcentage est resté inchangé après 18 mois.

En résumé, les données n'ont pas montré d'effet neuroprotecteur clair du régime cétogène sur le taux de neurofilament.

6.2. Effet du régime sur l'anthropométrie, les résultats cliniques et quantitatifs.

a. IMC

Les études disponibles ont rapporté globalement des améliorations significatives de l'IMC, du tour de taille, de la masse grasse et de plusieurs paramètres métaboliques chez les patients suivant un régime cétogène. Brenton et al. (10) ont observé une réduction significative de l'IMC, du tour de taille, de la masse grasse, de la masse non grasse et du taux métabolique au repos. Wetmore et al. (11) ont également rapporté une diminution plus importante de l'IMC dans le groupe KD comparé aux autres types de régimes. Merlino et al. (7) ont montré une baisse de 2 kg/m² de l'IMC après six mois de régime cétogène, accompagnée d'une légère diminution de la masse maigre. De leur côté, les études de Bahr et al. (2,3) ont indiqué plusieurs améliorations métaboliques à neuf mois : une diminution de 14 mg/dL des triglycérides, une perte de poids de 3.8 kg, une réduction du tour de taille et de la masse grasse, ainsi qu'une baisse de la masse graisseuse abdominale de 5 % à 9 mois et de 3 % à 18 mois. Le groupe Standard Diet (SD) a également présenté une baisse du cholestérol total et du LDL, tandis que le groupe Fasting Diet (FD) montre une diminution du LDL, une perte de poids et une baisse de l'IMC.

De manière générale, les études ont convergé vers une amélioration de l'IMC, du poids, de la composition corporelle après plusieurs mois de régime cétogène.

b. Fatigue, dépression, cognition, qualité de vie

Six essais ont évalué l'effet du régime sur la fatigue, la dépression, la cognition et la qualité de vie (2,3,7,11,12).

Plusieurs études ont rapporté une réduction significative des scores de fatigue (10–12), avec une baisse moyenne de 11,1 à 15,4 points au MFIS ($p<0,001$) et de $3,4 \pm 5,8$ points au MSFSS ($p=0,002$). À l'inverse, les travaux de Bahr et al. (2,3) indiquent que la fatigue, évaluée par le FSS, est restée stable sur une période de 18 mois.

La dépression s'est améliorée nettement, avec une diminution moyenne significative ($p<0,001$) de $3,8 \pm 4,5$ points, (10,12). L'étude de Merlino et al. (7) a rapporté une amélioration importante des trois dimensions psychologiques : la dépression ($5,7 \pm 4,0$ à $1,5 \pm 2,1$ [$p=0,001$]), l'anxiété ($4,3 \pm 4,1$ à $1,7 \pm 2,7$ [$p=0,003$]), et enfin le stress ($9,9 \pm 5,7$ à $5,9 \pm 5,7$ [$p=0,001$]).

Les bénéfices sur le plan cognitif ont été plus limités que pour les autres paramètres. Seules les études de Bahr et al. (2,3) ont intégré le SDMT. Si le score est resté stable au sein du groupe Standard Diet (SD), une augmentation a en revanche été observée à 18 mois pour les groupes Fasting Diet (FD) et Ketogenic Diet (KD).

La qualité de vie s'est améliorée de manière significative. Perlman et al. et Brenton et al. (10,12) ont montré une amélioration marquée des composantes physique ($+12,0$; [$p<0,001$]) et mentale ($+11,2$; [$p<0,001$]). Merlino et al. (7) ont présenté des améliorations sur plusieurs sous échelles du MSQoL-54, notamment la fonction cognitive ($+21,5$ points ; [$p=0,001$]), l'énergie ($+13,5$ points ; [$p=0,050$]) et les limitations de rôle-physique ($+29$ points ; [$p=0,023$]).

6.3. Effets du régime sur des performances fonctionnelles

Quatre études ont évalué les performances fonctionnelles telles que le 9 Hole Peg test (9HPT), le 6 Minute Walk Test (6MWT), la force de préhension et le score de handicap EDSS (2,3,10,11).

Parmi ces quatre études, seule Brenton et al. (10) a rapporté des améliorations significatives à ces différents tests fonctionnels. La vitesse moyenne d'essai pour

placer les chevilles dans les neuf trous (9HPT) a baissé de 1.1 seconde. Les patients ont gagné 78 pas lors du test de marche de six minutes. Cet essai a également démontré une réduction globale du score EDSS, c'est-à-dire une baisse de $0,5 \pm 0,6$ à six mois ($p < 0,001$). Les mesures fonctionnelles sont restées stables dans les groupes sur 18 mois de régime dans les études de Bahr et al. (2,3).

6.4. Effets sur le sommeil

Deux études se sont intéressées au sommeil des patients (7,12).

Elles ont montré des améliorations notables des troubles du sommeil. Merlino et al. (7) ont mis en évidence une réduction de moitié du mauvais sommeil (T0: 14 contre T1 : 5, [$p = 0,012$]) et une baisse de la somnolence diurne excessive (38,1 % à 9,5 % [$p = 0,031$]) après le traitement.

En se focalisant sur la somnolence diurne excessive, Perlman et al. (12) ont mis en évidence une réduction du score moyen à l'ESS de 1,9 point après 6 mois ($p < 0,001$). Parallèlement, une diminution de 4,4 points a été observée sur l'échelle des troubles du sommeil, tandis que les sous-scores SDS ont présenté des améliorations manifestes. L'insomnie moyenne a diminué de 1,55 points ($p = 0,008$), l'apnée obstructive (OSA) a également montré une diminution de 0,91 du score après six mois ($p = 0,008$) et le RLS est aussi diminué de 1,00 point ($p = 0,040$). Les données des journaux de sommeil ont été modifiées durant les six mois de régime. La durée du sommeil est restée relativement stable. Le nombre de siestes a diminué, - 0,007/jour ($p = 0,028$) et le score WASO a légèrement baissé à trois mois ($p = 0,015$).

6.5. Effets du régime cétogène sur certains marqueurs de risque cardio-métabolique : leptine, adiponectine, insuline...

Cinq études ont évalué plusieurs marqueurs de risque cardio-métabolique, tels que la leptine, l'adiponectine et l'insuline (2,3,10–12). Les concentrations de leptine ont significativement diminué après six mois de régime cétogène, avec une baisse moyenne de 10,6 à 13,0 $\mu\text{g/mL}$. À l'inverse, le taux d'adiponectine a eu tendance à augmenter (+ 1,7 $\mu\text{g/mL}$ [$p = 0,002$]). Bahr et al. (2,3) ont montré que les concentrations d'adiponectine sont plus élevées dans le groupe KD par rapport au groupe SD à neuf mois de manière significative mais pas à dix-huit mois.

Concernant l'insuline à jeun, trois études ont mis en évidence une baisse significative : ($p=0,00$) à 6 mois (10), ($p=0,040$) à neuf mois et ($p=0,001$) à 18 mois. L'hémoglobine A1c, évaluée uniquement par Brenton et al. (10), a également baissé (-0,3 %, [$p<0,001$]).

IV. Discussion

1. Objectifs

Cette revue de littérature a pour objectif de déterminer si le régime cétogène améliore les symptômes des patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Les effets étudiés concernent la fatigue, la dépression, les troubles du sommeil, la cognition, la qualité de vie et également certains paramètres fonctionnels et métaboliques. Un second objectif consiste à analyser l'impact du régime sur certains marqueurs biologiques, tels que les neurofilaments légers (NfL), les paramètres anthropométriques ou les données d'imagerie cérébrale.

2. Synthèse des résultats

2.1. Analyse des effets du régime cétogène sur les différents symptômes

2.1.1. Effets du régime sur les biomarqueurs de neurodégénérescence

Les études ayant évalué les neurofilaments légers (NfL) ont montré une certaine stabilité des taux sous régime cétogène (2,3,9). Les NfL sont des marqueurs sensibles de l'atteinte axonale. Comme ils évoluent lentement et dépendent de l'activité inflammatoire, il est probable que la durée relativement courte des interventions nutritionnelles n'ait pas semblé modifier significativement les concentrations de NfL (2,3). Les changements de NfL nécessitent soit une poussée inflammatoire importante, soit une intervention thérapeutique ciblée sur la neuroinflammation.

Une diminution des NfL a été observée chez les patients ayant une cétose plus élevée ($\text{BHB} > 1,0 \text{ mmol/L}$) (9). Selon Oh et al., cela pourrait suggérer une relation entre le degré de cétose et une possible réduction des lésions neuroaxonales. La littérature propose que la cétose réduit le stress oxydatif et améliore l'énergie neuronale. Néanmoins, les preuves cliniques restent limitées et les résultats obtenus n'ont pas permis de conclure que le régime cétogène a un effet neuroprotecteur chez les patients atteints de sclérose en plaques.

Dans l'ensemble, les résultats concernant les biomarqueurs ont indiqué que le régime cétogène agit principalement sur des marqueurs métaboliques et fonctionnels plutôt que sur la neurodégénérescence elle-même. Des études

longitudinales incluant des patients avec une activité inflammatoire plus importante seraient nécessaires pour mieux comprendre l'impact du régime cétogène sur ces biomarqueurs.

2.1.2. Effets du régime sur l'anthropométrie, la fatigue, la dépression, la cognition et la qualité de vie

Les améliorations anthropométriques observées dans plusieurs études ont été particulièrement marquées chez les participants obèses (2,10,12), dont l'IMC dépassait 30 kg/m². Une perte de poids, une diminution du tour de taille et une réduction de la masse grasse ont été fréquemment observées. Ces modifications corporelles peuvent s'accompagner d'une amélioration de plusieurs symptômes : réduction de la fatigue, meilleure endurance cognitive, diminution des variations d'humeur et amélioration de la qualité de vie.

La diminution de la masse grasse facilite également la marche et les activités fonctionnelles, telles que les améliorations observées lors du test de six minutes (6MWT), du PASAT ou du 9HPT...

Néanmoins, l'étude comparant le régime cétogène au régime méditerranéen a apporté une nuance importante (13). Le régime méditerranéen, principalement composé d'acides gras mono-insaturés et polyinsaturés, a présenté des effets similaires sur la qualité de vie à ceux observés sous régime cétogène. Cette observation laisse penser que les améliorations anthropométriques et psychologiques rapportées dans les différentes études ne sont pas directement liées à la cétose. Elles pourraient plutôt être liées à des mécanismes généraux, tels que la perte de poids, la diminution de l'inflammation ou l'amélioration du métabolisme énergétique.

Enfin, les modifications corporelles peuvent aussi avoir des effets psychologiques positifs, qui influencent la fatigue perçue, la dépression et la qualité de vie. Ces améliorations anthropométriques pourraient être responsables d'une amélioration des symptômes globaux des participants.

2.1.3. Effets du régime sur les paramètres fonctionnels

Les résultats des paramètres fonctionnels ont été perçus comme hétérogènes. Une amélioration notable des performances motrices a été rapportée dans plusieurs

travaux, particulièrement lors de l'exécution du test de marche de 6 minutes (6MWT) et du *9-hole Peg Test* 9HPT (10,11). Ces améliorations peuvent traduire une meilleure tolérance à l'effort ou une diminution de la fatigabilité musculaire.

A l'inverse, Bahr et al. (2,3) et Wetmore et al. (11) ont rapporté une stabilité des performances fonctionnelles, probablement liée à la courte durée des interventions nutritionnelles.

Le score de handicap EDSS est resté globalement stable dans la majorité des études. Cet outil montre davantage la progression neurologique de la maladie plutôt que les fluctuations symptomatiques. La remyélinisation ou la récupération axonale nécessitent des processus biologiques beaucoup plus longs et incertains. Les différentes interventions nutritionnelles, même lorsqu'elles améliorent la fatigue, la dépression ou la qualité de vie, n'ont pas nécessairement modifié le score EDSS sur des courtes périodes d'intervention. En effet, même si un régime améliore l'inflammation, il ne peut pas régénérer la myéline ou restaurer des axones en si peu de temps. De plus, les scores EDSS dans les études de Perlman et al. Et Merlino et al. (7,12) étant déjà faibles au départ, il a été difficile d'observer une amélioration, car il y a peu de marge de progression positive.

À l'inverse du modèle humain, l'étude préclinique de Capper et al. a rapporté une dégradation des performances visuelles et motrices chez la souris. Cette divergence souligne l'importance de la qualité des lipides consommés : un excès de graisses saturées pourrait altérer la fonction mitochondriale et masquer les effets neuroprotecteurs attendus (4). Les acides gras saturés à longue chaîne sont moins efficaces pour produire des cétones rapidement et de manière stable, ce qui réduit les effets neuroprotecteurs attendus (réduction du stress oxydatif, modulation des Treg, diminution des Th17). Un excès de graisses saturées peut aussi augmenter la leptine, réduire la sensibilité à l'insuline et perturber la fonction mitochondriale, or dans les études de Perlman et al. et Merlino et al. (7,12), l'amélioration du sommeil et de la fatigue est corrélée à la baisse de leptine et à l'amélioration du métabolisme.

En résumé, cette étude préclinique a démontré que les effets fonctionnels du régime cétogène ne dépendent pas seulement de la cétose, mais également de la qualité et quantité des graisses consommées. L'interprétation des résultats mérite une réelle attention.

Dans l'ensemble, les résultats fonctionnels ont montré que le régime cétogène pourrait améliorer la tolérance à l'effort. Néanmoins, ces améliorations ne s'accompagnent pas d'un effet mesurable sur la progression neurologique de la maladie, ce qui confirme bien que les bénéfices du régime sont surtout symptomatiques.

2.1.4. Effets sur le sommeil

Les études de Merlino et al. et Perlman et al. ont montré des améliorations significatives de la qualité du sommeil et de la somnolence diurne excessive (7,12). L'évaluation par les échelles PSQI, ESS et SDS-25 a révélé une amélioration globale de la qualité du sommeil, marquée par une diminution de l'insomnie, des réveils nocturnes ainsi que de la somnolence diurne.

Les régimes pauvres en glucides influencent les rythmes circadiens et la régulation du sommeil, ce qui pourrait expliquer ces améliorations. Toutefois, la diminution de la fatigue et l'amélioration de l'humeur peuvent directement améliorer la qualité du sommeil en réduisant les effets psychologiques associés aux troubles du sommeil. La perte de poids, observée dans plusieurs études, peut aussi entraîner une amélioration des troubles du sommeil. Perlman et al. (12) ont montré que les scores OSA avaient diminué significativement après six mois de régime cétogène, en parallèle d'une perte de poids importante. La perte de poids réduit cette pression sur le diaphragme, facilitant la ventilation nocturne et diminuant les éveils liés à l'effort respiratoire, ce qui diminue les apnées du sommeil.

La réduction des cytokines pro inflammatoires améliore la régulation du sommeil. Perlman et al. (12) ont montré une chute importante de la leptine et ont rappelé que la leptine, IL-1 et TNF α sont des régulateurs du cycle veille-sommeil.

Merlino et al. (7) ont observé une amélioration simultanée du sommeil, de l'anxiété, du stress et de la qualité de vie après une perte de poids sous régime cétogène. La perte de poids améliore l'énergie, l'humeur et la mobilité, ce qui influence indirectement le sommeil.

Le sommeil semble être un domaine fortement influencé par les améliorations métaboliques et psychologiques décrites précédemment. Cependant, le faible

nombre d'études portant sur le sommeil et la diversité des outils utilisés restreignent encore la validation de ces résultats.

2.1.5. Effets du régime sur les marqueurs cardio-métaboliques : leptine, adiponectine, insuline.

L'analyse des données met en évidence une modulation des adipokines et de l'insuline induite par le régime cétogène. On observe notamment une chute significative de la leptine, parallèlement à une amélioration des taux d'adiponectine et d'insuline. Ces évolutions corroborent les effets métaboliques classiquement attendus sous cétose nutritionnelle.

Hormone clé de la régulation énergétique et des processus immunitaires, la leptine se retrouve fréquemment à des taux élevés chez les patients en surpoids. Dans le contexte de la SEP, cette hyperleptinémie est étroitement corrélée à la fatigue diurne ainsi qu'à une exacerbation de la symptomatologie. Par conséquent, sa diminution sous régime cétogène pourrait représenter un levier essentiel pour atténuer la fatigue et restaurer la qualité de vie des patients.

L'adiponectine, au contraire, possède des propriétés anti-inflammatoires et métaboliques. Son augmentation s'accompagne d'une amélioration du profil métabolique global des patients. Enfin, la diminution de l'insuline montre une meilleure régulation énergétique pouvant améliorer la cognition.

2.2. Limites du régime

Au-delà des bénéfices cliniques observés, l'implémentation d'un régime cétogène au quotidien soulève la question de la charge mentale pour le patient atteint de sclérose en plaques. Cette transition alimentaire impose une vigilance constante : calcul rigoureux des macronutriments, lecture systématique des étiquettes, planification millimétrée des repas et gestion des interactions sociales. Pour des patients souffrant déjà de fatigue chronique et de troubles cognitifs liés à la pathologie, cette complexité logistique peut devenir une source de stress additionnelle, voire un frein à l'adhésion thérapeutique sur le long terme. Ainsi, l'efficacité métabolique du régime doit être mise en balance avec son "coût" psychologique, soulignant l'importance d'un accompagnement diététique et

psychologique personnalisé pour transformer cette contrainte en une routine soutenable.

2.3. Forces et limites des études incluses

Les études analysées ont présenté plusieurs limites méthodologiques, ce qui peut nuancer les interprétations. La première a concerné l'hétérogénéité des protocoles. Les outils de mesure utilisés ont fortement varié d'une étude à l'autre, rendant les comparaisons plus difficiles. Cette variabilité s'explique également par la taille des échantillons, allant de 21 participants dans l'étude de Merlino et al. (7) à 111 patients dans l'étude de Bahr et al. (2020) (2). Une telle différence a rendu la puissance statistique globale moindre et peut expliquer les différences observées dans les résultats.

La durée des interventions a représenté également une autre limite importante. Certaines études, comme celle de Capper et al. (4) ne s'étendent que sur 42 jours. Cette durée est très courte pour observer des changements cliniquement significatifs du régime cétogène chez les patients atteints de SEP. De plus, certaines études n'ont pas disposé de groupe contrôle, ce qui a compliqué l'interprétation des résultats. Enfin, la standardisation du régime a varié d'une étude à l'autre, tant au niveau du ratio lipidique que des compléments nutritionnels, ayant donc pu influencer l'adhésion au régime et en d'autres termes, les résultats cliniques.

Malgré ces limites, cette revue a présenté plusieurs points forts. Les études sélectionnées ont présenté une qualité méthodologique modérée à élevée. Différents outils d'évaluation ont été utilisés pour mesurer le risque de biais : PEDro pour les essais cliniques randomisés, Downs and Black pour les études d'intervention non-randomisées, AXIS tool pour les études transversales et SYRCLE RoB pour les études animales.

De plus, la diversité des types d'études a constitué également un autre point fort de cette revue, car elle a permis d'appréhender les effets du régime cétogène dans toute sa complexité. Cette approche multidimensionnelle a favorisé l'identification de bénéfices transversaux, allant de la régulation des biomarqueurs de l'inflammation à l'amélioration concrète de la qualité de vie et de la santé métabolique, offrant ainsi une vision plus globale que celle issue de protocoles cliniques isolés. Enfin,

l'utilisation d'outils de mesure variés (MFIS, BDI, MSQoL-54, SDS-25...) a maximisé la compréhension des effets du régime sur les symptômes et la qualité de vie des patients atteints de SEP.

2.4. Perspectives

Les travaux actuels ont montré des effets prometteurs du régime cétogène sur la fatigue, la qualité de vie, l'humeur et le sommeil chez les patients atteints de sclérose en plaques, mais comme dit précédemment, plusieurs limites méthodologiques justifient des recherches plus poussées. Les futures études devraient inclure des échantillons plus larges et plus diversifiés, évalueraient les effets à long terme, compareront différentes compositions de régimes cétogènes, notamment la proportion de graisses saturée vs insaturées, car certaines données précliniques suggèrent que des régimes trop riches en graisses saturée pourraient être délétères. Des critères objectifs devraient être employés comme la polysomnographie, des biomarqueurs inflammatoires, l'IRM ou les mesures de composition corporelle pour mieux comprendre les mécaniques sous-jacentes. Ces perspectives permettraient de déterminer si le régime cétogène peut devenir une stratégie thérapeutique complémentaire fiable et personnalisée dans la SEP.

V. Conclusion

Le régime cétogène s'inscrit comme une stratégie thérapeutique complémentaire aux traitements conventionnels, ayant pour objectif d'optimiser le statut fonctionnel et le bien-être des patients atteints de sclérose en plaques.

En conclusion, bien que le régime cétogène apporte des effets positifs sur différents aspects cliniques de la SEP, les données disponibles restent limitées, ne permettant pas de tirer des conclusions définitives quant à un effet neuroprotecteur global.

L'analyse des différentes études met en évidence qu'il n'y a pas de diminution significative du NfL, sauf dans quelques sous-groupes très spécifiques comme les groupes où la cétose était très élevée. Mais aucune preuve solide d'un effet du régime cétogène sur la neurodégénérescence n'émerge.

Si l'impact sur les biomarqueurs reste limité, un consensus se dégage quant aux bénéfices du régime sur la composition corporelle et le profil métabolique. Les données convergent également vers une amélioration de la qualité de vie, marquée par une réduction de la fatigue et des symptômes dépressifs, ainsi qu'une optimisation du sommeil (notamment concernant l'insomnie et la somnolence diurne). Bien que l'ampleur de ces effets fluctue d'une étude à l'autre, leur occurrence demeure constante

Les performances fonctionnelles dans le 9HPT, 6MWT, EDSS ne s'améliorent que dans une seule étude et restent stables dans les autres sans doute dues à la durée des interventions trop courtes pour modifier le handicap et dû au fait que les patients inclus ont souvent un EDSS bas de base, ce qui laisse peu de marge d'amélioration.

La baisse de la leptine, de l'insuline et l'augmentation de l'adiponectine montrent un impact positif sur l'inflammation systémique, ce qui reste cohérent avec les améliorations cliniques.

L'intégration d'un régime cétogène au protocole de soin standard exige une approche personnalisée, calibrée selon les objectifs thérapeutiques et la tolérance individuelle du patient. À terme, la validation de ces bénéfices sur le long terme reste tributaire de recherches complémentaires de plus grande envergure : des essais randomisés, s'appuyant sur des régimes standardisés et des biomarqueurs robustes, s'avèrent aujourd'hui indispensables.

VI. Bibliographie

Références des études

1. What Is Multiple Sclerosis? | Demyelinating Disorders | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2798738>
2. Bahr LS, Bock M, Liebscher D, Bellmann-Strobl J, Franz L, Prüß A, et al. Ketogenic diet and fasting diet as Nutritional Approaches in Multiple Sclerosis (NAMS): protocol of a randomized controlled study. *Trials*. 2 janv 2020;21(1):3. doi:10.1186/s13063-019-3928-9 PubMed PMID: 31898518; PubMed Central PMCID: PMC6941322.
3. Bahr LS, Bellmann-Strobl J, Koppold DA, Rust R, Schmitz-Hübsch T, Olszewska M, et al. Fasting, ketogenic, and anti-inflammatory diets in multiple sclerosis: a randomized controlled trial with 18-month follow-up. *BMC Nutr*. 20 août 2025;11:167. doi:10.1186/s40795-025-01156-5 PubMed PMID: 40836308; PubMed Central PMCID: PMC12366206.
4. Capper EN, Anders JJ, Elwood BW, Kardon RH, Gramlich OW. A high-saturated, long-chain fatty acid ketogenic diet negatively impacts visual and motor-sensory function in a pre-clinical model of multiple sclerosis. *Front Immunol*. 22 mai 2025;16:1587760. doi:10.3389/fimmu.2025.1587760 PubMed PMID: 40475771; PubMed Central PMCID: PMC12137068.
5. J P, E W, D LG, B B, AGC B, R C, et al. Impact of a ketogenic diet on sleep quality in people with relapsing multiple sclerosis. *Sleep Med*. oct 2024;122:213-20. doi:10.1016/j.sleep.2024.08.020
6. Brenton JN, Banwell B, Bergqvist AGC, Lehner-Gulotta D, Gampfer L, Leytham E, et al. Pilot study of a ketogenic diet in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. juill 2019;6(4):e565. doi:10.1212/NXI.0000000000000565 PubMed PMID: 31089482; PubMed Central PMCID: PMC6487505.
7. Merlino G, Garbo R, Dal Bello S, Del Negro I, Lamon E, Filippi F, et al. Ketogenic diet may improve sleep quality and daytime somnolence in patients affected by multiple sclerosis. Results of an exploratory study. *Sleep Med*. déc 2023;112:181-7. doi:10.1016/j.sleep.2023.10.016 PubMed PMID: 37879260.
8. JE L, TJ T, B B, LM R, R L, TL W. A Modified MCT-Based Ketogenic Diet Increases Plasma β -Hydroxybutyrate but Has Less Effect on Fatigue and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis Compared to a Modified Paleolithic Diet: A Waitlist-Controlled, Randomized Pilot Study. *J Am Coll Nutr*. janv 2021;40(1):13-25. doi:10.1080/07315724.2020.1734988
9. Oh U, Woolbright E, Lehner-Gulotta D, Coleman R, Conaway M, Goldman MD, et al. Serum neurofilament light chain in relapsing multiple sclerosis

patients on a ketogenic diet. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;73.
doi:10.1016/j.msard.2023.104670%20LK%20-
%20https://bib.uclouvain.be/openresolver%3Fsid=EMBASE&issn=22110356
&id=doi:10.1016%252Fj.msard.2023.104670&atitle=Serum+neurofilament+l
ight+chain+in+relapsing+multiple+sclerosis+patients+on+a+ketogenic+diet&
stitle=Mult.+Scler.+Relat.+Disord.&title=Multiple+Sclerosis+and+Related+D
isorders&volume=73&issue=&spage=&epage=&aulast=Oh&aufirst=Unsong
&auinit=U.&aufull=Oh+U.&coden=&isbn=&pages=-
&date=2023&auinit1=U&auinitm=

10. Brenton JN, Lehner-Gulotta D, Woolbright E, Banwell B, Bergqvist AGC, Chen S, et al. Phase II study of ketogenic diets in relapsing multiple sclerosis: safety, tolerability and potential clinical benefits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2022;93(6):637-44. doi:10.1136/jnnp-2022-329074 PubMed PMID: 35418509; PubMed Central PMCID: PMC9350909.
11. Wetmore E, Lehner-Gulotta D, Florenzo B, Banwell B, Bergqvist AGC, Coleman R, et al. Ketogenic diet in relapsing multiple sclerosis: Patient perceptions, post-trial diet adherence & outcomes. *Clin Nutr Edinb Scotl*. août 2023;42(8):1427-35. doi:10.1016/j.clnu.2023.06.029 PubMed PMID: 37433230; PubMed Central PMCID: PMC10528668.
12. Perlman J, Wetmore E, Lehner-Gulotta D, Banwell B, Bergqvist AGC, Coleman R, et al. Impact of a ketogenic diet on sleep quality in people with relapsing multiple sclerosis. *Sleep Med*. oct 2024;122:213-20. doi:10.1016/j.sleep.2024.08.020 PubMed PMID: 39208520; PubMed Central PMCID: PMC11393576.
13. IRCCS National Neurological Institute "C. Mondino" Foundation. The Effects of Ketogenic Diet Therapy Versus the Mediterranean Diet on Quality of Life in a Group of Patients With Multiple Sclerosis - the KETOMED-MS Study [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; déc 2024 [cité 21 août 2025]. Clinical trial registration no.: NCT06715436. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06715436>

ANNEXES

a. Score Pedro

1. les critères d'éligibilité ont été précisés	non ☐ oui ☐ où:
2. les sujets ont été répartis aléatoirement dans les groupes (pour un croisé, l'ordre des traitements reçus par les sujets a été attribué aléatoirement)	non ☐ oui ☐ où:
3. la répartition a respecté une assignation secrète	non ☐ oui ☐ où:
4. les groupes étaient similaires au début de l'étude au regard des indicateurs pronostiques les plus importants	non ☐ oui ☐ où:
5. tous les sujets étaient "en aveugle"	non ☐ oui ☐ où:
6. tous les thérapeutes ayant administré le traitement étaient "en aveugle"	non ☐ oui ☐ où:
7. tous les examinateurs étaient "en aveugle" pour au moins un des critères de jugement essentiels	non ☐ oui ☐ où:
8. les mesures, pour au moins un des critères de jugement essentiels, ont été obtenues pour plus de 85% des sujets initialement répartis dans les groupes	non ☐ oui ☐ où:
9. tous les sujets pour lesquels les résultats étaient disponibles ont reçu le traitement ou ont suivi l'intervention contrôle conformément à leur répartition ou, quand cela n'a pas été le cas, les données d'au moins un des critères de jugement essentiels ont été analysées "en	non ☐ oui ☐ où:
10. les résultats des comparaisons statistiques intergroupes sont indiqués pour au moins un des critères de jugement essentiels	non ☐ oui ☐ où:
11. pour au moins un des critères de jugement essentiels, l'étude indique à la fois l'estimation des effets et l'estimation de leur	non ☐ oui ☐ où:

Source : http://www.pedro.org.au/wp-content/uploads/PEDro_scale_french

	<i>Bahr et al. (2020)</i>	<i>Bahr et al. (2025), suite du protocole</i>
Critères d'éligibilité	OUI	OUI
Distribution randomisée	1	1
Assignation secrète	1	1
Comparabilité de base	/	1
Sujets aveugles	0	0
Thérapeutes aveugles	0	0
Examineurs aveugles	1	1
Suivi	/	0
Intention de traiter	/	1
Analyse inter-groupe	/	1
Estimation des effets et leur variabilité	/	1
Score total	3/10	7/10

b. **Score Downs and Black**

Study quality	Brenton et al. (2022)	Merlino et al. (2023)	Oh et al. (2024)	Wetmore et al. (2024)
<i>1 : Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described ? /1</i>	1	1	1	1
<i>2 : Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section ? /1</i>	1	1	1	1
<i>3 : Are the characteristics of the patients included in the study clearly described ? /1</i>	1	1	1	1
<i>4 : Are the interventions of interest clearly described ? /1</i>	1	1	1	1
<i>5 : Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described ? /1</i>	1	1	1	1
<i>6 : Are the main findings of the study clearly described ?</i>	1	1	1	1
<i>7 : Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes ?</i>	1	1	1	1
<i>8 : Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported ?</i>		1	1	1
<i>9 : Have the characteristics of patients lost to follow-up been described ?</i>	0	0	0	0
<i>10 : Have actual probability values been reported(e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001 ?</i>	1	1	1	1
Total : /10	9/10	9/10	9/10	9/10

External validity	Brenton et al. (2022)	Merlino et al. (2024)	Oh et al. (2024)	Wetmore et al. (2024)
<i>1 : Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?</i>	1	1	1	1
<i>2 : Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?</i>	0	0	0	0
<i>3 : Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?</i>	1	1	1	1
Total: /3	2/3	2/3	2/3	2/3

Internal validity	Brenton et al. (2022)	Merlino et al. (2024)	Oh et al. (2024)	Wetmore et al. (2024)
1 : Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received ?	0	0	0	0
2 : Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention ?	1	0	0	0
3 : If any of the results of the study were based on “data dredging”, was this made clear ?	0	0	0	0
4 : In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls ?	1	1	1	1
5 : Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate ?	1	1	1	1
6 : Was compliance with the intervention/s reliable ?	1	1	1	1
7 : Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable) ?	1	1	1	1
8 : Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population ? For example, patients for all comparison	0	0	0	0
9 : Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time ?	0	0	0	0
10 : Were study subjects randomised to intervention groups ?	0	0	0	0
11 : Was the randomised intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable ?	0	0	0	0
12 : Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn ?	0	0	0	0
13 : Were losses of patients to follow-up taken into account ?	1	1	1	1
Total: /13	6/13	6/13	5/13	6/13

Study Power	Brenton et al. (2022)	Merlino et al. (2023)	Oh et al. (2024)	Wetmore et al. (2024)
<i>1 : Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5% ?</i>	0	0	0	0
<i>Total : /1</i>	0/1	0/1	0/1	0/1
<i>Total score : /27</i>	17/27	17/27	16/27	17/27

c. **Score Axis tool**

Brenton et al. (2025)				
	Question	Yes	No	Don't know Comment
<i>Introduction</i>				
1	Were the aims/objectives of the study clear?	X		
<i>Methods</i>				
2	Was the study design appropriate for the stated aim(s)?			partially
3	Was the sample size justified?		X	
4	Was the target/reference population clearly defined? (Is it clear who the research was about?)	X		
5	Was the sample frame taken from an appropriate population base so that it closely represented the target/reference population under investigation?	X		
6	Was the selection process likely to select subjects/participants that were representative of the target/reference population under investigation?			partially
7	Were measures undertaken to address and categorise non-responders?		X	
8	Were the risk factor and outcome variables measured appropriate to the aims of the study?	X		
9	Were the risk factor and outcome variables measured correctly using instruments/measurements that had been trialled, piloted or published previously?	X		
10	Is it clear what was used to determine statistical significance and/or precision estimates? (e.g. p-values, confidence intervals)	X		
11	Were the methods (including statistical methods) sufficiently described to enable them to be repeated?	X		
<i>Results</i>				
12	Were the basic data adequately described?	X		
13	Does the response rate raise concerns about non-response bias?	X		
14	If appropriate, was information about non-responders described?		X	
15	Were the results internally consistent?	X		
16	Were the results presented for all the analyses described in the methods?	X		
<i>Discussion</i>				
17	Were the authors' discussions and conclusions justified by the results?	X		
18	Were the limitations of the study discussed?	X		
<i>Other</i>				
19	Were there any funding sources or conflicts of interest that may affect the authors' interpretation of the results?		X	
20	Was ethical approval or consent of participants attained?	X		
Nombre total d'étoiles		14/20		

Perlman et al. (2024)				
	Question	Yes	No	Don't know Comment
<i>Introduction</i>				
1	Were the aims/objectives of the study clear?	X		
<i>Methods</i>				
2	Was the study design appropriate for the stated aim(s)?	X		
3	Was the sample size justified?		X	
4	Was the target/reference population clearly defined? (Is it clear who the research was about?)	X		
5	Was the sample frame taken from an appropriate population base so that it closely represented the target/reference population under investigation?	X		
6	Was the selection process likely to select subjects/participants that were representative of the target/reference population under investigation?			partially
7	Were measures undertaken to address and categorise non-responders?			partially
8	Were the risk factor and outcome variables measured appropriate to the aims of the study?	X		
9	Were the risk factor and outcome variables measured correctly using instruments/measurements that had been trialed, piloted or published previously?	X		
10	Is it clear what was used to determine statistical significance and/or precision estimates? (e.g. p-values, confidence intervals)	X		
11	Were the methods (including statistical methods) sufficiently described to enable them to be repeated?	X		
<i>Results</i>				
12	Were the basic data adequately described?	X		
13	Does the response rate raise concerns about non-response bias?	X		
14	If appropriate, was information about non-responders described?			partially
15	Were the results internally consistent?	X		
16	Were the results presented for all the analyses described in the methods?	X		
<i>Discussion</i>				
17	Were the authors' discussions and conclusions justified by the results?	X		
18	Were the limitations of the study discussed?	X		
<i>Other</i>				
19	Were there any funding sources or conflicts of interest that may affect the authors' interpretation of the results?		X	
20	Was ethical approval or consent of participants attained?	X		
Nombre total d'étoiles		15/20		

d. Score Syrcle RoB

D1: Sequence generation
D2: Baseline characteristics
D3: Allocation concealment
D4: Random housing
D5: Blinding of caregivers
D6: Random outcome assesment
D7: Blinding of outcome assessment
D8: Incomplete outcome data
D9: Selective outcome reporting
D10: Other bias

Judgement

 High
 Unclear
 Low

Auteur(s)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	Overall
Capper et al. (2025)											

Abstract

Objectifs : Cette revue systématique analyse les effets du régime cétogène sur les différents symptômes des patients atteints de sclérose en plaques, en le comparant à d'autres types de régimes.

Méthode : Conformément aux recommandations PRISMA 2020, cette revue repose sur une sélection de 9 études identifiées au travers d'une recherche systématique dans les bases PubMed, Embase, Cochrane et Google Scholar. L'évaluation de la qualité méthodologique a été rigoureusement conduite à l'aide des échelles Downs & Black, AXIS, PEDro ainsi que de l'outil SYRCLE RoB.

Résultats : Faute d'effet neuroprotecteur clair (NfL stables hors cétose élevée), les études montrent toutefois des améliorations constantes de l'IMC, du métabolisme et de la fatigue. L'humeur, le sommeil et la qualité de vie progressent, avec des gains fonctionnels modestes. L'évolution des marqueurs cardio-métaboliques suggère, elle, une réduction de l'inflammation systémique.

Conclusion : Bien que les taux de NfL restent stables (sauf en cas de cétose très élevée), excluant un effet neuroprotecteur clair, les études rapportent des bénéfices constants sur l'IMC, le métabolisme et la fatigue. L'humeur, le sommeil et la qualité de vie s'améliorent aussi, avec des gains fonctionnels plus discrets. Enfin, l'évolution de la leptine, de l'insuline et de l'adiponectine suggère une baisse de l'inflammation systémique.