

NUTRICIA | ÉPILEPSIE



RÉGIME CÉTOGÈNE ET ÉPILEPSIE

FOIRE AUX QUESTIONS



À destination des professionnels de santé.

Ce document a pour objectif de répondre aux questions les plus fréquemment posées par les professionnels de santé et les aidants, dans le cadre de la mise en place d'un régime cétogène (RC). Ces questions ont été traitées par des experts dans le domaine, pour vous fournir des réponses claires et approfondies, mais elles doivent être adaptées à la prise en charge individuelle de chaque patient.



TABLE DES MATIÈRES

Introduction au régime cétogène	4
Recommandations et efficacité	8
Le régime cétogène en pratique et sa mise en place	12
Effets secondaires et moyens d'action	20
Suivi du Régime Cétogène	22
Régime cétogène et nutrition entérale	26
Conseils et astuces pour l'équipe pratiquant le RC	29
Comment s'adresser aux familles ?	33
Outils pour faciliter la réalisation du RC	35
Bibliographie	36



Pour quelles indications doit-on recommander le RC ?

- Les personnes épileptiques en échec de contrôle de leurs crises avec 2 à 3 MAEs, indépendamment de l'âge ou du sexe, et en particulier dans certains syndromes épileptiques précoces (syndrome de Lennox-Gastaut, épilepsie myoclonique-astatique, syndrome de Dravet), et les épilepsies symptomatiques pour lesquelles une chirurgie épileptique est contre-indiquée (ex : la sclérose tubéreuse de Bourneville)⁴.
- Les patients qui ne tolèrent pas et/ou présentent des effets secondaires graves liés à la prise de MAEs⁴.
- Les personnes atteintes par quelques rares maladies métaboliques avec altération du métabolisme énergétique :
 - Un déficit en transporteur de glucose intra cérébral (déficit en Glut 1 ou maladie de De Vivo)
 - Un déficit en pyruvate déshydrogénase (DPDH)
 - Certains déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale

Le régime cétogène est préconisé la vie durant tant qu'une autre alternative thérapeutique n'a pas été découverte

Le syndrome de déficit en Glut1

Le syndrome de déficit en Glut1 (Glut1DS) est un trouble génétique rare causé par un défaut de transport du glucose vers le cerveau, entraînant un dysfonctionnement cérébral et une croissance altérée. Cette condition chronique, souvent dominée par l'épilepsie dans la petite enfance et les troubles du mouvement par la suite, a été diagnostiquée pour la première fois en 1991.

Le traitement à vie par un RC adapté à l'âge est la norme de soins. Il est actuellement la thérapie la plus efficace pour le Glut1DS, fournissant une source additionnelle de carburant - les corps cétoniques - pour le métabolisme énergétique du cerveau⁵.

Depuis l'avis de publication de la HAS du 30 mars 2023 (Avis n°2023.0011/AC/SEAP), le test METAGlut1TM est l'examen de première intention dans le diagnostic de cette maladie.



Si vous souhaitez obtenir un exemplaire du guide médical Glut1DS, vous pouvez solliciter votre délégué médical.

Le déficit en pyruvate déshydrogénase

Le DDPH est un trouble neurométabolique rare causé par une carence enzymatique dans le complexe de la pyruvate déshydrogénase. Le début et la sévérité de la maladie dépendent du niveau d'activité de ces enzymes. Le début du DDPH est inconnu mais peut survenir tôt dans la vie. Les symptômes peuvent varier, allant du retard cognitif à divers symptômes neurologiques⁶.

INTRODUCTION AU RÉGIME CÉTOGÈNE

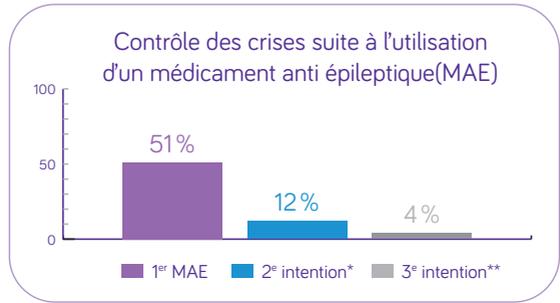
Qu'est-ce que l'épilepsie pharmaco-résistante (EPR) ?

L'EPR ou épilepsie réfractaire correspond à l'échec de traitement par deux médicaments antiépileptiques (MAEs) appropriés ou plus, pour atteindre la liberté de crises¹.

Chez plus de 36% des patients atteints d'épilepsie, les crises sont insuffisamment contrôlées par les MAEs¹.

Les MAEs sont fréquemment responsables d'effets secondaires tels que la somnolence, la vision floue, les vertiges, l'état nauséux et les vomissements².

A chaque nouvel essai d'introduction de MAEs, le contrôle des crises diminue comme le démontre un consensus clinique³.

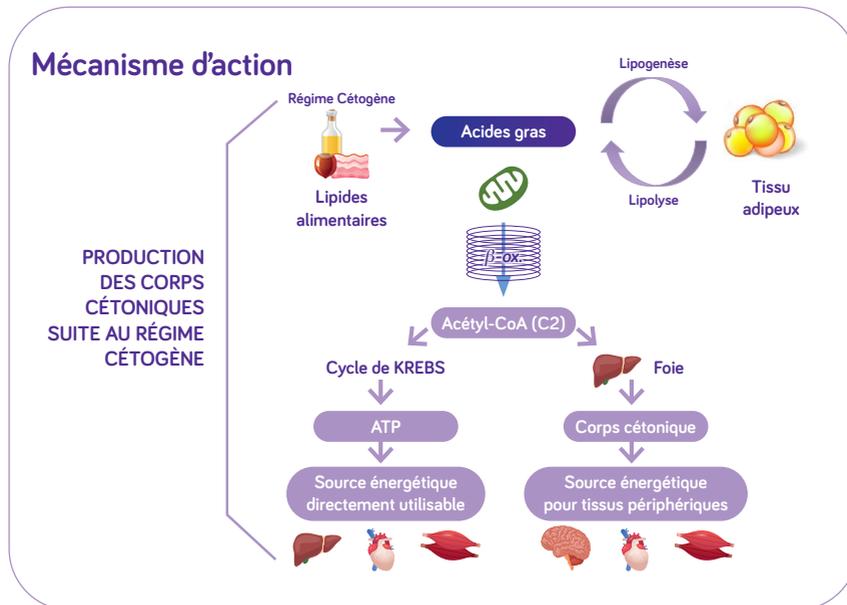


* Soit nouvelle molécule de classe différente ou bithérapie.

** Soit nouvelle molécule de classe différente ou bithérapie ou trithérapie

Quels sont les mécanismes d'action du RC ?

Il n'existe pas de mécanisme unique permettant d'expliquer l'effet du RC dans les EPR. Malgré près d'un siècle d'utilisation, les mécanismes sous-jacents de l'efficacité clinique du RC restent inconnus. On pense qu'un mécanisme clé de cette prise en charge est la génération de cétones, fournissant aux cellules cérébrales (neurones et astrocytes) une source d'énergie plus efficace que le glucose, entraînant des changements métaboliques bénéfiques en aval, tels qu'une augmentation des niveaux d'adénosine, qui pourraient avoir des effets sur le contrôle des crises.⁹



De nombreuses modifications métaboliques sont induites, permettant une réduction des crises, mais les mécanismes exacts restent à éclaircir¹⁰ :

1. Restauration de la balance des neurotransmetteurs, avec une diminution de la polarité des membranes neuronales et une diminution de l'excitabilité neuronale :

- Augmentation des taux de GABA dans le liquide céphalorachidien chez l'homme sous RC^{11,12}
- Dans les modèles précliniques (rat), les corps cétoniques induisent une augmentation de l'accumulation de GABA dans les vésicules présynaptiques / diminution des taux de glutamate^{13,14}
- Les corps cétoniques diminuent la décharge neuronale en ouvrant les canaux potassiques ATP dépendants^{15,16}
- Les acides gras polyinsaturés induisent une hyperpolarisation neuronale en modulant différents canaux ioniques (activation des canaux K2P et Na/K ATPase, inhibition des canaux calciques et voltage dépendants)¹⁷
- Les acides gras à chaîne moyenne comme l'acide décanoïque pourrait augmenter le seuil des crises en inhibant les récepteurs AMPA¹⁸⁻²⁰

2. Augmentation de la fonction mitochondriale et diminution du stress oxydatif :

- Le RC stimule la biogenèse mitochondriale et diminue la production des radicaux libres chez les modèles précliniques^{11,21,22}.
- Sur le plan moléculaire, la diminution du stress oxydatif par le RC peut être liée à des effets génomiques et transcriptionnels (modulation de la désacétylase HDAC et de PPARγ) et également augmenter l'expression de gènes antioxydants (catalase, superoxyde dismutase, metallothionéine 2, protéines découplantes)²³

3. Diminution de la neuroinflammation :

- Le RC diminue l'activation microgliale, l'expression des cytokines pro inflammatoires et l'activation d'une population de macrophages à effet neuroprotecteur²⁴⁻²⁶
- Les effets anti-inflammatoires du RC peuvent expliquer les bénéfices chez les patients dans l'état de mal super réfractaire suite à une encéphalite auto-immune (dans le cas de NORSE ou FIRES)²⁷

4. Augmentation de la neuroprotection et diminution de l'apoptose :

- Le RC protège contre l'apoptose des neurones et le largage de cytochrome C dans les modèles précliniques d'épilepsie et de traumatisme crânien par divers mécanismes (inhibition de l'activation de la caspase 3, diminution de l'accumulation de clusterine et l'augmentation de la calbindine)²⁸⁻³¹

5. Modification du microbiote intestinal :

- Le RC est associé à une modification de la composition du microbiote intestinal chez les modèles précliniques et chez l'homme³²⁻³⁵
- Chez les modèles précliniques, le changement de microbiote intestinal est nécessaire et suffisant pour la protection contre l'épilepsie, l'effet semble dépendant d'une interaction microbienne sélective conduisant à une diminution de l'activité de la gamma-glutamylase au niveau périphérique, conduisant à une augmentation du ratio GABA / glutamate au niveau cérébral³⁶

* NORSE : New-Onset Refractory Status Epilepticus (Etat de Mal Epileptique De Novo)

** FIRES : Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (Syndrome de l'Epilepsie Fébrile liée à une Infection)

RECOMMANDATIONS ET EFFICACITÉ

Quelles sont les lignes directives (guidelines) de référence pour bien appliquer le RC ?

Il existe des recommandations cliniques d'experts internationaux pour guider la pratique clinique de la thérapie cétogène chez les nourrissons⁷, les enfants⁴ et les adultes⁹ atteints d'EPR.

En 2020, de nouvelles recommandations ont été publiées pour l'utilisation du RC dans la prise en charge alimentaire du Glut1DS⁵.

Faut-il commencer par appliquer un régime sans sucre avant d'initier le RC ?

Non, les recommandations actuelles ne préconisent pas la suppression du sucre ou l'instauration d'un jeûne avant de commencer le RC. Les patients peuvent continuer à manger normalement jusqu'à la date d'introduction du RC. Cependant, chez les enfants, il peut être suggéré aux parents de ne pas leur donner d'aliments très sucrés et d'éviter les grignotages quelques jours avant le début du régime, afin de faciliter la transition vers la cétose⁹².

Quelles sont les preuves de l'efficacité du RC dans les EPR ?

De nombreuses études bibliographiques démontrent l'efficacité du RC en termes de réduction des crises chez les enfants atteints d'EPR³⁷⁻⁴⁰.

La recherche suggère qu'un peu plus de la moitié des enfants suivant le RC connaissent une amélioration de 50 % ou plus des crises, avec 10 à 15 % atteignant une liberté totale des crises³⁹. Toutes les variantes du RC donnent des résultats similaires en termes de capacité à contrôler les crises. En plus du contrôle des crises, le RC a été signalé comme améliorant la qualité du sommeil^{41,42}, le comportement, et développant la vigilance, la réactivité, la cognition et l'adaptation sociale^{43,44}. Les enfants qui répondent positivement au RC suivent cette diète au minimum deux ans avant de tenter de l'arrêter. Certains centres de neurologie appliquent les mêmes critères aux patients adultes mais l'observance est en général beaucoup plus difficile à obtenir. Les personnes atteintes de Glut1DS ou de DPDH sont encouragées à maintenir le RC toute leur vie en l'absence d'autre traitement à proposer actuellement.

Est-il possible d'initier un RC chez un nourrisson ?

Pendant la petite enfance, seule la liberté des crises préserve le développement psychomoteur. Il a été démontré que même chez les enfants atteints de pathologies sévères, une charge élevée de crises prédit un déclin neurologique ultérieur, indépendamment de la maladie primaire⁴⁵. Pour cette raison, non seulement la réduction des crises ≥ 50 %, mais aussi la liberté précoce des crises est l'objectif principal⁴⁶. Dans une étude menée par Dressler *et al.* en 2015, portant sur des nourrissons (moins de 1,5 ans), il a été constaté que le RC était efficace et sûr. Il a été conseillé d'opter plus précocement pour le RC dans les options thérapeutiques au cours de l'épilepsie. De plus, la mise en pratique du RC est facilitée chez le nourrisson, chez qui l'alimentation est essentiellement liquide. L'existence d'une formulation diététique cétogène adaptée aux exigences nutritionnelles du nourrisson (KetoCal 3:1[®]) permet de réaliser aisément des biberons⁴⁶⁻⁵⁰.



Quel type de RC est le plus efficace ?

Le RC le plus efficace est celui qui convient le mieux à l'individu, en tenant compte de nombreux facteurs tels que son âge, son état nutritionnel, son mode de vie, ses compétences culinaires et ses connaissances en nutrition, ses préférences et habitudes alimentaires et les personnes ressources dans son entourage.

A ce jour, aucun type de RC n'a démontré une efficacité supérieure à une autre dans les études comparatives de protocoles. Des versions strictes, comme le RC classique (RCc), n'obtiennent pas nécessairement de meilleurs résultats. Récemment, Wells *et al.* (2020)⁵¹ ont publié un article de synthèse regroupant différentes études comparant l'efficacité des différents RC (cf tableau 1). Aucun RC n'a montré sa supériorité chez les patients âgés de 2 à 18 ans. Il est donc tout à fait pertinent de choisir le RC le plus adapté au profil de chaque individu.

Cependant, le RCc doit être prioritairement appliqué lors de la prise en charge d'un patient atteint de Glut1DS car l'objectif est d'obtenir une production suffisante de corps cétoniques pour répondre au besoin d'un carburant additionnel au glucose.



Tableau 1 Synthèse des résultats de l'étude de Wells et al. (2020)⁵¹
 Comparaison de l'efficacité des différents régimes cétogènes à travers diverses études

AUTEURS	TYPE D'ÉTUDE	RÉGIMES ÉTUDIÉS	POPULATION	PRINCIPAUX RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Kim et al. ⁵²	Essai randomisé contrôlé	<ul style="list-style-type: none"> Régime cétogène classique (RCc) Régime modifié d'Atkins (RMA) 	De mars 2011 à mars 2014, 104 patients âgés de 1 à 18 ans atteints d'EPR 51 patients ont été assignés au RCc et 53 patients au RMA	<ul style="list-style-type: none"> Le groupe RCc présentait un pourcentage moyen plus bas de crises par rapport au groupe RMA, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Pour les patients âgés de 1 à 2 ans, les fréquences moyennes et médianes des crises dans le groupe RCc étaient significativement plus basses ($p = 0,008$; $p = 0,036$). La complication de l'hypercalciurie était plus fréquente dans le groupe RCc par rapport au groupe RMA ($p = 0,004$). 	Le RMA pourrait être considéré comme 1^{er} choix pour le traitement de l'EPR chez les enfants, mais le RCc est plus approprié en 1^{re} ligne de thérapie chez les patients de moins de 2 ans.
Rezaei et al. ⁵³	Revue systématique et méta-analyse	<ul style="list-style-type: none"> RCc RMA 	Enfants et adolescents atteints d'EPR Au total, 70 études étaient éligibles pour l'inclusion.	<ul style="list-style-type: none"> Tendance non significative vers une efficacité supérieure du RMA au 3^e mois et au 6^e mois ($p > 0,05$). Dans le groupe du RCc, le pourcentage de patients répondants atteignant une réduction de $\geq 50\%$ des crises était de 62, 60, 52, 42 et 46 % aux mois 1, 3, 6, 12 et 24, et pour le groupe RMA était de 55, 47, 42 et 29 % aux mois 1, 3, 6 et 12, respectivement. 	Le RCc ne diffère pas substantiellement du RMA pour une réduction de $\geq 50\%$ et $\geq 90\%$ de la fréquence des crises au 3^e mois et au 6^e mois. Dans l'ensemble, le nombre de patients atteignant la liberté de crises augmente avec le temps.
Sondhi et al. ⁵⁴	Essai randomisé contrôlé	<ul style="list-style-type: none"> RCc RMA LGIT (low glycemic index treatment) 	170 enfants âgés de 1 à 15 ans, ayant ≥ 4 crises par mois, n'ayant pas répondu à ≥ 2 MAEs et n'ayant pas été traités auparavant par RCc/RMA/LGIT, ont participé à cet essai entre avril 2016 et août 2017.	<ul style="list-style-type: none"> 158 enfants ont terminé l'essai : RCc ($n=52$), RMA ($n=52$) et LGIT ($n=54$). Après 24 semaines, dans l'analyse en protocole, la réduction moyenne en pourcentage des crises était de $-60,3(\pm 32,8)$ dans le sous-groupe RCc ; $-47,9(\pm 45,9)$ dans le sous-groupe RMA ; et $-54,7(\pm 40)$ dans le sous-groupe LGIT, la différence étant statistiquement insignifiante ($p=0,18$). La différence moyenne de réduction des crises entre les RCc et RMA, dans l'analyse en protocole, était de $-12,33$ (IC à 95 % = $-25,16, 0,50$) ; et entre les RCc et LGIT était de $-5,66$ (IC à 95 % = $-17,34, 6,02$). 	Les différences d'efficacité entre les régimes n'étaient pas significatives.
Wibisono et al. ⁵⁵	Cohorte rétrospective	<ul style="list-style-type: none"> RCc RMA Régime TCM (triglycérides à chaînes moyennes) 	Une étude rétrospective monocentrique portant sur 48 enfants (âge médian de début du RC 3,8 ans) atteints d'EPR recevant des RC de 2003 à 2012.	<ul style="list-style-type: none"> Trois (6 %) patients sont devenus libérés de crise, 35 (73 %) ont obtenu une réduction de 50 % à 90 %, et 10 (21 %) ont obtenu une réduction de 0 % à 50 % au cours d'une période de 2 ans. La durée du régime ou le type de RC n'ont pas prédit la réduction des crises ($p = 0,381$; $p = 0,272$). La constipation ($n = 31, 65\%$) était très fréquente. Le refus alimentaire ($n = 3, 6\%$) et la mauvaise observance parentale ($n = 5, 10\%$) étaient des raisons couramment citées pour l'arrêt. On observait des taux plus faibles d'effets secondaires pour le RMA. L'arrêt du régime était plus fréquent pour le R TCM ; cependant, 3 patients sous R TCM ont cessé la thérapie car un contrôle adéquat des crises avait été obtenu. 	Les trois RC étaient comparativement efficaces dans le contrôle des crises et généralement bien tolérés.

LE RÉGIME CÉTOGÈNE EN PRATIQUE ET SA MISE EN PLACE

Est-il possible d'identifier les personnes qui répondront favorablement au RC médical sans l'essayer au préalable ?

Actuellement, il n'existe aucun test permettant d'identifier les personnes qui réagiront de manière positive au RC. En général, 40 à 50 % des personnes traitées avec ce régime parviendront à une réduction d'au moins 50 % de l'activité épileptique. Cependant, il existe des conditions spécifiques où le taux de réponse est rapporté comme étant plus élevé, atteignant 60 à 70 %, suggérant que le RC devrait être envisagé tôt dans la prise en charge⁴. Celles-ci comprennent :

1. Les épilepsies réfractaires :

- **Le syndrome d'Angelman** : d'origine génétique, caractérisée par un déficit intellectuel et moteur sévères, une absence de langage, une jovialité excessive avec des accès de rire, des troubles de l'équilibre, un tremblement des membres, une épilepsie et des problèmes de sommeil. Décrit pour la première fois en 1965 par le pédiatre anglais Harry Angelman, ce syndrome touche les deux sexes, indépendamment de leur origine géographique. La prévalence exacte varie entre 1 sur 12 000 et 1 sur 20 000 personnes⁵⁶.
- **Le syndrome de Dravet** : forme grave d'épilepsie infantile d'origine génétique, débutant avant l'âge d'un an avec des crises convulsives prolongées souvent déclenchées par la fièvre. Il provoque un retard de développement, des difficultés de langage, une mauvaise coordination des mouvements et des troubles du comportement. Le syndrome, décrit par le médecin français Charlotte Dravet, touche environ 1 sur 20 000 à 1 sur 40 000 naissances, affecte plus fréquemment les garçons et est présent partout dans le monde⁵⁷.
- **L'épilepsie avec crises myoclonico-atoniques (syndrome de Doose)** : syndrome épileptique rare de l'enfance caractérisé par différents types de crises, dont les crises myoclonico-atoniques, touchant généralement des enfants en bonne santé. La prévalence est estimée entre 1 et 2% des épilepsies infantiles, avec une incidence plus élevée chez les garçons. Il se manifeste entre 2 et 5 ans, avec des crises variées, notamment des convulsions fébriles simples dans 20% des cas⁵⁸.
- **Le syndrome de l'épilepsie fébrile liée à une infection (FIRES)** : encéphalopathie épileptique rare et potentiellement mortelle, se manifestant par des crises tonico-cloniques multifocales bilatérales survenant après une maladie fébrile non spécifique. Il se développe de manière soudaine chez des individus sans antécédents épileptiques, et son incidence annuelle est estimée à 1/1 000 000 chez les enfants et les adolescents. Le syndrome est caractérisé par une phase aiguë de crises récurrentes, suivie d'une phase chronique marquée par une épilepsie réfractaire et des troubles cognitifs⁵⁹.
- **Le syndrome des spasmes épileptiques du nourrisson (syndrome de West)** : forme d'encéphalopathie épileptique fréquente chez les nourrissons, caractérisée par des salves de spasmes en flexion ou en extension, une stagnation ou détérioration psychomotrice, et des anomalies sur l'EEG à type d'hypsarythmie. L'incidence est estimée entre 2,9 et 4,5 pour 100 000 naissances vivantes, touchant plus fréquemment les garçons. Les spasmes, souvent en flexion, surviennent entre 1 et 24 mois et sont associés à une révélsion oculaire. Les causes incluent des anomalies cérébrales malformatives, génétiques, métaboliques ou post infectieuses. Certains cas sont idiopathiques, parfois sans cause retrouvée avant l'apparition des spasmes⁶⁰.

- **Le syndrome d'Ohtahara** : forme sévère d'encéphalopathie épileptique liée à l'âge, se manifestant par des spasmes toniques généralisés ou latéralisés dès les trois premiers mois de vie. Ces spasmes surviennent indépendamment du cycle du sommeil et peuvent se produire plusieurs centaines de fois par jour. Ce syndrome entraîne une atteinte psychomotrice sévère et a une issue souvent fatale. L'incidence annuelle est estimée à 1/100 000 naissances au Japon et 1/50 000 au Royaume-Uni. Les symptômes comprennent des spasmes toniques, une hypotonie, des troubles de succion, et d'autres types de convulsions. Les patients qui survivent peuvent développer des troubles psychomoteurs sévères, évoluer vers le syndrome de spasmes épileptiques du nourrisson puis éventuellement vers le syndrome de Lennox-Gastaut. Certains cas présentent des formes génétiques avec des signes additionnels, et le décès est souvent lié à des complications respiratoires⁶¹.
- **La sclérose tubéreuse de Bourneville** : maladie neurocutanée rare caractérisée par des hamartomes multisystèmes, touchant la peau, le cerveau, les reins, les poumons, les yeux et le cœur, et associée à des troubles neuropsychiatriques. La prévalence à la naissance est estimée à 1/6 000. L'épilepsie à début précoce (crises focales et/ou spasmes infantiles) est présente chez 85 % des patients. Les manifestations incluent des atteintes cutanées telles que des angiofibromes faciaux, des atteintes cérébrales avec des dysplasies corticales et des troubles neuropsychiatriques, des atteintes pulmonaires, ainsi que d'autres caractéristiques telles que des hamartomes rétiens et hépatiques, des puits de l'émail dentaire, des fibromes intrabuCCAUX et des dysplasies squelettiques⁶².

Dans toutes les études présentées, le RC est associé à une diminution de la fréquence des crises épileptiques : le patient peut être partiellement répondeur (diminution de la fréquence des crises ≥ 50 %) ou totalement répondeur (patient libre de crise). L'efficacité du RC a été démontrée en 2008 dans une étude randomisée comparant le RC introduit en ajout par rapport à un groupe sans modification des traitements sur une période de 3 mois : 38 % des enfants traités par RC ont présenté une réduction supérieure à 50 % des crises versus 6 % des enfants de l'autre groupe³⁹. Une revue de la littérature⁶³ récente avait pour objectif d'analyser l'efficacité et la tolérance du RCc et du RMA à partir d'essais contrôlés randomisés chez des enfants de 1 à 18 ans atteints d'EPR. Une méta-analyse a été conduite sur les 5 études cliniques incluses (N=472). Le critère de jugement principal est la réduction du nombre des crises ≥ 50 %. Le groupe contrôle recevait un régime placebo, dont l'impact sur l'épilepsie était considéré comme nul, ou ne recevait aucun régime alimentaire particulier. Le groupe expérimental recevait soit un RCc soit le RMA. Les résultats rapportent une réduction du nombre des crises ≥ 50 % significativement différente entre le groupe expérimental et le groupe contrôle ($p < 0,0001$). La proportion de patients avec une réduction des crises ≥ 50 % est égale pour les deux groupes expérimentaux : 52 % pour le RCc ou le RMA.

2. Les maladies métaboliques héréditaires :

- **Déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale** : Les cytopathies mitochondriales regroupent une grande variété de pathologies dont le dénominateur commun est une carence de production énergétique dans un ou plusieurs organes. Certaines maladies avec déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale sont accompagnées d'épilepsie sévère. L'utilisation du RC peut améliorer nettement le contrôle de l'épilepsie mais également les symptômes neurologiques associés, du moins pour certains patients. Néanmoins, sa prescription reste limitée et doit être proposée dans des centres spécialisés⁶⁴.
- **Le syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1 (Glut1DS)** : Cette maladie métabolique a été découverte en 1991, par De Vivo, chez un enfant atteint d'encéphalopathie avec épilepsie et mauvaise tolérance au jeûne. Il s'agit d'une atteinte neurologique due à une déficience du transporteur du glucose GLUT1 engendrant un défaut du transport du glucose intracérébral, à travers la barrière hémato-encéphalique et au sein des cellules cérébrales⁶⁵. Le diagnostic est évoqué devant une



hypoglycorachie, et confirmé par analyse moléculaire via l'identification d'une mutation du gène SLC2A1. Le phénotype clinique observé chez les patients est très variable, allant de la symptomatologie sévère à début précoce à des symptômes modérés à début tardifs. Le RC au long cours est le seul moyen de restaurer un apport énergétique cérébral suffisant⁶⁵. Les corps cétoniques acéto-acétate et β -hydroxybutyrate produits par l'application du RC, fournissent alors une énergie de substitution du glucose pour le cerveau. L'évolution est alors le plus souvent favorable, notamment pour les symptômes paroxystiques à l'effort ou au jeûne. Par ailleurs, 80 % des patients décrivent une réduction des crises supérieure à 90 %⁶⁶. On note également une amélioration sur le plan cognitif. Ce traitement est d'autant plus efficace sur le développement qu'il est mis en œuvre précocement et il doit être poursuivi même à l'âge adulte⁵.

- **Le déficit en pyruvate déshydrogénase (DPDH) :** La pyruvate déshydrogénase (PDH) permet la transformation de l'acide pyruvique en acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) au terme de la glycolyse. Un défaut de production de l'acétyl-CoA entrave le fonctionnement du cycle de Krebs et la production énergétique mitochondriale. Le déficit en pyruvate déshydrogénase (DPD) est une maladie neurologique rare caractérisée par des signes cliniques très variés, en association avec des anomalies neurologiques et métaboliques de sévérité variable. Les manifestations varient d'une acidose lactique néonatale sévère, souvent fatale à des présentations neurologiques plus tardives. Le RC permet une amélioration fonctionnelle et neurologique chez les patients⁶⁷.

3. L'état de mal épileptique réfractaire et super-réfractaire

L'état de mal épileptique (EME) était classiquement défini comme une crise épileptique se prolongeant au-delà de 30 minutes ou se répétant sur 30 minutes à des intervalles brefs sans reprise de conscience entre les crises. Une définition opérationnelle réduisant le délai à cinq minutes avait été proposée pour l'EME tonico-clonique généralisé (EMETCG). Ainsi, l'EMETCG est défini de façon opérationnelle par une crise généralisée dont les manifestations motrices se prolongent au-delà de cinq minutes ou par des crises (≥ 2) qui se répètent à des intervalles brefs sans reprise de conscience intercritique (non réponse à des ordres simples).

L'EME réfractaire est défini par la persistance de l'EME clinique ou électrique malgré deux lignes thérapeutiques différentes et bien conduites de médicaments antiépileptiques recommandés.

L'EME super-réfractaire est défini classiquement par la résistance à trois lignes différentes et bien conduites des médicaments antiépileptiques recommandés. L'EMETCG super-réfractaire est défini par un EME persistant ou récidivant après 24 heures d'un coma thérapeutiques bien conduit.⁶⁸⁻⁶⁹

Plusieurs rapports de cas cliniques sur l'efficacité du RC dans le traitement de l'état de mal réfractaire et super-réfractaire⁷⁰ :

- 17 études (4 observationnelles, 10 études de cas et 3 séries de cas)
- 55 patients
- Nutrition entérale cétogène avec ratio 4:1 dans la plupart des études
- Succès thérapeutique du RC estimé à 82 % chez l'adulte
- Effets secondaires : acidose métabolique, hyperlipidémie, hypoglycémie

4. Les enfants ou nourrissons nourris (exclusivement) au lait infantile

La forme liquide du RC, principalement administrée aux nourrissons et enfants nourris exclusivement au lait infantile, facilite son administration. En effet, les formules spécifiques utilisées offrent un rapport précis de lipides, protéines et glucides, avec respect systématique du ratio prescrit, même si la totalité du mélange n'est pas consommé. Cette présentation du RC permet une amélioration significative du contrôle des crises par rapport aux RC à base d'aliments solides, notamment pour les nourrissons présentant des spasmes infantiles récalcitrants. Les biberons cétogènes sont rarement refusés par le nourrisson préalablement alimenté au lait infantile, facilitant ainsi l'adhésion au traitement⁴⁸.

Quelles sont les modalités de mise en place du RC à l'hôpital ?

Une durée d'hospitalisation minimale de 5 jours semble judicieuse. Elle permet :

- D'évaluer l'adhésion au régime par le patient, et éventuellement de ses parents ;
- De surveiller la tolérance de la diminution brutale de l'apport glucidique ;
- D'effectuer l'éducation nutritionnelle ;
- D'évaluer la capacité et la motivation du patient et des parents pour poursuivre le régime à domicile⁷¹.

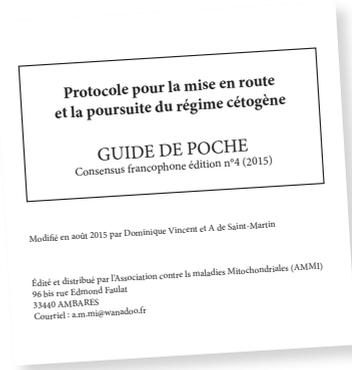
La présence d'au moins un des parents est requise pendant le séjour hospitalier de l'enfant, en particulier pendant les repas et les séances d'éducation liées au RC. En raison des risques de décompensation métabolique, l'initiation du régime cétogène chez les nourrissons, les enfants ou les adultes présentant un déficit de la chaîne respiratoire doit exclusivement être réalisée dans des centres spécialisés dédiés à la prise en charge des patients atteints d'erreurs innées du métabolisme. Dans la plupart des équipes qui prescrivent le RC, celui-ci est initié dès le petit-déjeuner du deuxième jour suivant l'admission à l'hôpital.

Existe-t-il un protocole sur le RC en France ?

Un consensus français édité en format guide de poche avait été rédigé en 2009 par les centres référents nationaux des épilepsies rares et intitulé « Protocole pour la mise en route et la poursuite du RC ». Il avait été réactualisé en 2012 puis 2015, édité et distribué par l'Association contre les maladies mitochondriales (A.M.M.I.).

Avec l'évolution des pratiques professionnelles et des connaissances sur le RC, chaque centre de neurologie a adapté ce protocole de manière non consensuelle.

A Strasbourg, le Dr de Saint Martin et D. Vincent qui étaient les rédacteurs du consensus national ont développé et enrichi ce protocole en 2021, en l'adaptant aux habitudes de prise en charge des patients au sein de leur service de neurologie pédiatrique.



Faut-il commencer le RC avec un faible ratio et l'augmenter progressivement ou faire l'inverse ?

Les deux sont possibles selon les pratiques des centres. On vise en général une cétose rapide, qui est obtenue en moyenne en 36 h si l'on débute par un ratio 4:1 ou 3:1 en début d'hospitalisation. Pour les patients avec prescription d'un ratio 4:1, celui-ci est diminué à 3:1 dès l'obtention d'une cétose efficace. On peut être amené à réduire transitoirement encore ce ratio à 2:1 ou 2,5:1 chez des enfants qui se mettent en hypercétose, souvent parce que la totalité des repas cétogènes n'est pas consommée. Si l'option choisie est l'augmentation progressive du ratio, la cétose efficace est plus longue à obtenir et l'ajustement des doses d'antiépileptiques par le neurologue est plus délicate, entraînant une perte de temps.⁸⁰

Pour les enfants polyhandicapés dénutris et alimentés uniquement par os, faut-il d'emblée envisager une nutrition entérale de support lors de l'introduction du RC ?

Chez les polyhandicapés dénutris, le RC a tendance à stimuler l'appétit et à favoriser la reprise de poids. En raison de sa composition riche en lipides, le régime permet d'atteindre des apports caloriques élevés avec des quantités alimentaires faibles. Lorsque l'alimentation est mixée et/ou liquide, les objectifs nutritionnels sont plus faciles à atteindre et le recours à une nutrition entérale n'est souvent pas nécessaire. Par contre, lorsque l'alimentation est en morceaux, le respect du ratio cétogène est très difficile à obtenir car les aliments composant les repas sont consommés selon l'appétit de l'enfant, indépendamment de leur composition nutritionnelle.

Si les repas cétogènes ne sont pas bien consommés, il faut s'assurer de l'absence d'une hypercétose, de l'apparition d'un reflux gastro-oesophagien, d'une constipation ou d'un état nauséux causé par l'apport très important de lipides. Dans ces situations, il peut être nécessaire d'ajuster le ratio du régime pour favoriser son acceptation par l'enfant et prévenir la perte de poids.⁸²

Suite à la mise en place d'un RC chez un enfant polyhandicapé, celui-ci a pris + de 10 kg en 1 an. Comment faire pour endiguer la prise de poids tout en poursuivant le régime ?

Il n'y a pas beaucoup d'options. En effet, il est nécessaire de réduire l'apport calorique, mais cela peut être difficile lorsque les enfants ont très faim. Certains enfants polyhandicapés ont des métabolismes de base extrêmement bas et il ne faut en aucun cas calculer les apports énergétiques à partir du consensus sur le RC de 2015. Il faut impérativement se baser sur leurs consommations alimentaires avant la mise en place du régime afin de ne pas dépasser leurs besoins énergétiques. Lorsque l'apport calorique est très bas, il faut s'assurer en priorité d'un apport minimum de 1g de protéine/kg de poids idéal. Si cette exigence ne permet pas d'ajouter une quantité de glucides compatible avec la réalisation des repas, il est préférable de revoir le ratio cétogène à la baisse. La part de glucides sera assurée en priorité par des légumes peu glucidiques pour augmenter le volume des repas (épinard, champignons...)⁸².

Comment prévenir les hypoglycémies et l'hypercétose lors de la mise en place d'un RC ?

La diminution brutale de l'apport glucidique risque d'entraîner l'apparition d'hypoglycémies. L'état clinique, la glycémie, doivent donc être monitorés régulièrement, de même que la cétonurie, en évitant de « resucrer » le patient si la glycémie et l'état clinique le permettent. L'équipe soignante réalise un suivi précis des ingesta de l'enfant, ainsi que de ses glycémies, cétonuries, idéalement des cétonémies, selon les horaires du protocole qui sont indépendants de l'heure de la prise des repas. Elle y précise également les éventuelles crises d'épilepsie, leur durée, et l'heure précise de leurs manifestations.

Tableau 2 Recommandation de suivi des ingestas et des paramètres cliniques et biologiques essentiels

	8h00	11h30	17h00	20h00	24h00	8h00
Glycémie (g/L)						
Cétonémie (mmol/L)						
Cétonurie (+)						
FC/min						
FR/min						
PA (mm Hg)						

FC : fréquence cardiaque • FR : fréquence respiratoire • PA : pression artérielle.

Après 24 à 36 heures de régime cétogène, lorsque les réserves de glycogène hépatique sont épuisées, les glycémies baissent en général en dessous de 0,80 g/L avec, en parallèle, l'augmentation de la cétonémie dans les valeurs thérapeutiques recherchées (1,5 à 3,5 mmol/L). Cette journée de « ceto-adaptation » exige un suivi renforcé des constantes car le patient peut mal tolérer le changement de métabolisme énergétique. Le corps doit ajuster ses productions hormonales en mode « pauvre en glucides », la tension artérielle baisse, et l'eau et les minéraux

sont éliminés de manière accrue par les reins. Une majoration des apports sodés et un apport hydrique libre durant cette période est indispensable et permet de diminuer les symptômes observés :

- Troubles de l'humeur ;
- Léthargie ;
- Maux de tête ;
- Baisse de l'appétit en lien avec l'augmentation de la cétose ;
- Hypoglycémies mal tolérées.

Si le patient ne consomme pas la totalité de ses repas, le risque d'hypoglycémie et d'hypercétonémie (> 3,5 mmol/L) sont majorés. Si la glycémie baisse en dessous de 0,40 g/L, un protocole de surveillance renforcé doit être réalisé. L'induction de la cétose est recherchée et contrôlée par bandelettes urinaires (entre ++ et +++, soit 4 à 8 mmol/L d'urine), ou mesure de la cétonémie (entre 1,5 et 3,5 mmol/L de sang). Il est difficile d'établir une corrélation entre la cétose sanguine (dosage du β -hydroxybutyrate) et urinaire (dosage de l'acétoacétate).

Tableau 3

Recommandation de protocole de surveillance renforcé lors de la mise en place du régime cétogène

Agitation inhabituelle	Faiblesses	Malaises
Accélération du pouls	Sueurs	Pâleur
		Troubles de la conscience
Si valeurs de la glycémie < 0,40 g/L		
Sans signes cliniques d'hypoglycémie		
0,30-0,40 g/l	< 0,25 g/L	Avec signes cliniques d'hypoglycémie
	Sans troubles conscience	Avec troubles conscience et glycémie < 0,5 g/l
Redoser 2 h plus tard	Renforcer la surveillance	50 mL de jus d'orange
		Glycémie/h
		Bolus glucosé 10 % : 4 mL/kg, puis 4 mL/kg/h
		Arrêt du régime
		Bolus glucosé 10 % : 4 mL/kg, puis 4 mL/kg/h
		Arrêt du régime

En cas de récurrence de maux de tête ou de douleurs musculaires, la consommation immédiate de sel diminue, voire supprime les symptômes en moins d'une heure.

La cétonémie est en général obtenue dans les valeurs cibles, à J4 de l'instauration du RC et la glycémie se stabilise entre 0,6 à 0,8 g/L. Le patient retrouve progressivement son énergie habituelle, mange à nouveau avec appétit et, parfois, améliore son état neurologique de manière spectaculaire. Le ratio et la composition du RC ne sont en général plus modifiés jusqu'à la sortie d'hospitalisation⁷¹.

Faut-il supplémenter le RC en vitamines, minéraux et oligo éléments (VMOE) ?

Le RC, déséquilibré, induit une carence d'apport en vitamines (vit A et D), en minéraux (calcium, fer, magnésium...) et oligo-éléments (zinc, cuivre, sélénium...) d'autant plus que le ratio est élevé et/ou dépourvu de formule cétogène spécifique (KetoCal[®]) enrichi en VMOE*. Il est nécessaire de calculer les apports alimentaires pour ajuster la prise en charge nutritionnelle.

Pour les patients avec maladie métabolique (ALD 17), une complémentation par ½ à 1 sachet de Phlexyvits[®] ou de Fruitivits[®] est prescrite avec une rétrocession hospitalière.

Pour les patients épileptiques, sous RC, il faut s'orienter sur des formes galéniques sans sucre, généralement destinées aux adultes.



Au bout de combien de temps peut-on juger de l'efficacité du RC ?

Kossoff *et al.*⁷² ont étudié le temps nécessaire pour observer une réduction des crises chez 118 enfants sous RC, sachant que 19 enfants n'ont eu aucune amélioration. La réduction des crises s'est produite dans une fourchette de 1 à 65 jours avec 75 % des enfants répondeurs, notant une amélioration rapide, dans les 14 premiers jours. Ces résultats suggèrent que le RC peut agir rapidement au cours des deux premières semaines chez les personnes réactives. L'optimisation et l'ajustement du régime peuvent prendre du temps, surtout si la tolérance est faible au début ou si l'enfant est malade. Même en l'absence d'amélioration durant les quinze premiers jours, il est largement recommandé de poursuivre le RC pendant trois mois pour évaluer son efficacité. Outre la fréquence des crises d'épilepsie, il convient d'évaluer également les effets du RC sur l'état neurologique global de l'enfant, son éveil, ses capacités de concentration, son élocution et sa qualité de sommeil. Au bout de 3 mois de RC, le neurologue évalue tous ces facteurs avec les parents pour décider du maintien ou non du RC.

Quand et comment ajuster le RC ?

Le consensus du groupe international d'experts⁷ préconise pour la 1^{re} année du RC, un suivi tous les 3 mois à partir du 1^{er} mois, puis tous les 6 mois avec un contact fréquent avec les professionnels de santé par email ou téléphone entre les visites.

Le suivi est plus intense chez le nourrisson la 1^{re} année ainsi que chez les patients présentant un risque élevé de carences nutritionnelles.

Le RC doit s'adapter à la croissance staturo-pondérale de l'enfant, à ses modifications de dépense énergétique, et à ses changements de mode de vie.

Lors des consultations médicales et diététiques :

- Augmenter l'apport en protéines et en calories si l'enfant a grandi
- Augmenter l'apport calorique si la prise pondérale est insuffisante
- Diminuer l'apport calorique si l'évolution pondérale est trop rapide
- Vérifier que le ratio cétogène prescrit est bien respecté
- En cas de modification du traitement médicamenteux du patient, vérifier si celui-ci apporte des glucides et faire les adaptations nécessaires pour qu'il n'interfère pas avec le RC
- Faire éventuellement un dosage de carnitiniémie et supplémenter si le taux est insuffisant

* VMOE : Vitamines, Minéraux, Oligo-Éléments.

À quel moment doit-on envisager de mettre fin au RC ?

Le consensus selon Kossoff *et al.*⁴ suggère que chez les enfants présentant une réduction de la fréquence des crises de plus de 50 %, le RC soit interrompu au bout de 2 ans. Cependant, si les crises ont presque disparu (réduction de la fréquence dépassant 90 %) et que les effets indésirables sont minimes, le RC peut être poursuivi pendant plusieurs années supplémentaires. Il n'y a pas de durée maximale spécifiée pour le RC. Il est toutefois recommandé qu'une réévaluation régulière du rapport bénéfices/risques soit effectuée, en particulier après deux années d'utilisation continue. Pour les personnes atteintes du syndrome de déficit en GLUT1 ou de déficit en pyruvate déshydrogénase, il est recommandé de maintenir le RC aussi longtemps que possible à l'âge adulte.⁷³⁻⁷⁵

Chez 80 % des enfants qui n'avaient plus de crises en suivant le RC, les crises ne sont pas réapparues après l'interruption du traitement.⁷⁶ Ce risque est majoré chez les enfants qui présentent des décharges à l'électroencéphalogramme (EEG) ou qui sont atteints de malformations cérébrales ou de sclérose tubéreuse de Bourneville.⁷⁶

Lors d'un arrêt du RC, est-il nécessaire de faire des paliers de décroissance du ratio ?

En cas d'urgence, le RC peut être interrompu brutalement, de préférence en milieu hospitalier. Il est cependant recommandé de diminuer le ratio très progressivement sur plusieurs mois. Plus le RC aura été efficace pour contrôler les crises d'épilepsie, plus son élargissement se fera progressivement, par demi ratio cétogène. Si les crises réapparaissent à un palier de décroissance, le palier précédent est repris avec une nouvelle évaluation neurologique avec EEG.

La décroissance sera poursuivie au moment jugé opportun par le neurologue. À la fin de la décroissance, la reprise d'une alimentation normale est possible sans excès d'apport de sucre et de grignotage comme dans toute alimentation équilibrée.⁸¹

Si le RC n'a montré aucun bénéfice ou si le patient n'a pas adhéré au régime avec une absence de cétose urinaire, le RC peut être abandonné en quelques jours.

EFFETS SECONDAIRES ET MOYENS D'ACTION

Quels sont les effets secondaires du RC ?

Il est important de noter que de nombreux effets secondaires peuvent être gérés par des ajustements alimentaires.

- **Grippe cétogène** : 2 à 3 jours après le démarrage du RC, un bon nombre de patients peut ressentir une migraine, des étourdissements, un manque d'énergie, voire une hypotension. Ces symptômes sont la conséquence d'une déshydratation avec fuite urinaire de sodium, potassium et magnésium et ils sont directement liés à la baisse de l'apport glucidique qui modifie les productions hormonales, avec notamment une baisse importante de la sécrétion d'insuline. En prenant soin de bien saler les repas ou en buvant une eau riche en sodium (Vichy, Arvie, Rozana), ces désagrèments disparaissent très rapidement. Il est donc important d'informer le personnel soignant de ces modifications pour compléter si nécessaire le RC en sel plutôt que de proposer un antalgique.

- **Constipation** : Malgré une forte teneur en lipides de l'alimentation, la constipation est fréquente et favorisée par certains MAEs, le manque d'activité physique et l'hydratation insuffisante. Une augmentation des apports liquidiens, notamment par une eau riche en magnésium est conseillée. L'introduction de psyllium blond, mucilage riche en fibres bien tolérée et acalorique est également une bonne alternative aux traitements médicamenteux. Si un complément médicamenteux est nécessaire, il faut veiller à ce que son apport de glucides soit nul ou négligeable : Optifibre®, Movicol®, Forlax®, Transipeg®, Duphalac® ou Lansoyl sans sucre®.

L'ajout de TCM sous forme d'huile ou de graisse de noix de coco en remplacement partiel des lipides du régime peut également avoir un effet laxatif.

- **Symptômes gastro-intestinaux (GI)** : Un reflux gastro-œsophagien peut apparaître ou se majorer, surtout chez le petit enfant. L'alimentation hyperlipidique ralentit la vidange gastrique. Avant d'introduire un traitement anti-reflux, un fractionnement plus important des prises alimentaires peut être proposé, en évitant la consommation de boisson durant les repas. Il est possible également de diminuer transitoirement le ratio cétogène puis de l'augmenter progressivement selon la tolérance alimentaire.
- **Élévation des lipides** : Un bilan lipidique de départ puis un suivi régulier des patients sous RC doit être réalisé. Une augmentation du profil lipidique peut être observé dans les premiers mois d'introduction du RC mais celui-ci se normalise en général par la suite. Dans la cuisine cétogène, il est important de varier les matières grasses en maintenant des huiles polyinsaturées riches en oméga-3. Une étude a montré que même si les taux de cholestérol total et de LDL (« mauvais » cholestérol) augmentaient chez les adultes au cours des trois premiers mois d'un régime modifié d'Atkins (RMA), ces niveaux se normalisaient dans l'année⁷⁷.
- **Calculs rénaux** : La diminution de la production d'insuline durant le suivi du RC augmente la diurèse et la production de corps cétoniques acidifie les urines. Ces phénomènes facilitent la formation de lithiases rénales. Pour les prévenir, il faut assurer une hydratation suffisante tout au long de la journée, bien saler les repas et si besoin prescrire du citrate de potassium pour diminuer l'acidité des urines⁷⁸. Certains médicaments anticonvulsivants inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, tels que le topiramate, peuvent augmenter le risque de calculs rénaux. Une échographie rénale avant de commencer le RC est indiquée.
- **Croissance** : Il existe des preuves d'une croissance altérée chez les enfants traités par RC4. Il est important que les enfants suivant le RC soient régulièrement surveillés par un diététicien expérimenté pour maintenir une croissance staturo-pondérale harmonieuse.

Y a-t-il des recommandations spécifiques concernant les apports hydriques ?

Les apports hydriques doivent couvrir les besoins normaux de l'enfant. Il est surtout important de s'assurer que les apports sodés soient suffisants pour ne pas majorer une diurèse déjà élevée suite à la baisse de l'insulinémie⁸².

Existe-t-il des effets délétères du RC sur la croissance de l'enfant qui le suit ?

La déminéralisation osseuse est un possible impact sur la croissance. La supplémentation en calcium et en vitamine D est recommandée pour atténuer ce risque. Un suivi par ostéodensitométrie est recommandé si la croissance staturale-pondérale n'est pas satisfaisante. Les relevés anthropométriques doivent être réguliers et les micronutriments du RC suivis régulièrement réévalués. Lorsque les besoins caloriques sont bien couverts et que la supplémentation en VMOE est bien respectée par l'enfant, il n'y a généralement pas d'impact négatif sur la croissance⁸².

L'enfant peut-il développer des maladies hépatiques après plusieurs années de régime ou d'autres complications digestives ?

Le foie est finalement beaucoup moins sollicité avec un RC qu'avec une alimentation riche en glucides. Il n'est plus l'organe de stockage et déstockage du glycogène. Il est donc principalement sollicité pour la cétogenèse qui a lieu exclusivement dans les mitochondries hépatiques. Par contre, le foie ne sait pas utiliser les corps cétoniques comme source d'énergie. Ce sont donc les tissus périphériques qui vont en bénéficier via la circulation sanguine.

Les stéatoses hépatiques non alcooliques ne s'observent que chez des personnes qui consomment une alimentation riche en glucides. De plus en plus d'études montrent qu'elles sont réversibles avec le suivi d'un RC⁸⁴.

SUIVI DU RÉGIME CÉTOGÈNE

Quelle est la marche à suivre à la sortie de l'hôpital ?

Le consensus du groupe international d'experts⁴ recommande qu'au cours de la première année du traitement par RC, les enfants soient revus en consultations à intervalles d'1, 3, 6, 9 et 12 mois. Par la suite, les visites peuvent être programmées tous les 6 mois. Un suivi plus fréquent est recommandé pour les nourrissons et d'autres patients présentant un risque élevé de carences nutritionnelles. Chaque enfant doit bénéficier d'un suivi assuré par un neuropédiatre et un diététicien lors des consultations. À chaque rendez-vous, des discussions doivent être menées sur les questions nutritionnelles, les résultats des examens de laboratoire, l'utilisation des antiépileptiques, et la durée du traitement par RC. Avant d'envisager l'interruption du RC, la réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) est nécessaire.

Comment le RC est-il surveillé ?

- Contrôle de la présence de corps cétoniques dans les urines dans les 1^{ers} semaines de régime à domicile, puis uniquement si facteurs intercurrents (infections, écarts alimentaires, récurrences de crise épileptique)
- Journal quotidien des crises
- Évaluation des changements de qualité de vie et d'autres résultats non liés aux crises
- Suivi de la croissance staturale-pondérale

Pourquoi mesure-t-on les corps cétoniques ?

- Pour ajuster si besoin le ratio ou l'apport calorique du RC lorsque celui-ci est bien respecté
- Pour s'assurer que les niveaux de cétones correspondent aux objectifs thérapeutiques
- Pour qu'en situation de catabolisme (infections, fièvre, brûlures étendue, gastro-entérite, perte d'appétit), l'hypercétose, ou augmentation de la concentration en corps cétoniques, puisse rapidement être endiguée par une baisse transitoire du ratio du RC

Comment sont mesurés les corps cétoniques ?

- La production de cétose urinaire (cétonurie) est contrôlée par des bandelettes urinaires. C'est l'acétoacétate qui est dosé. Ce dosage est le reflet de l'accumulation d'acétoacétate dans les urines entre 2 mictions
- La production de cétose sanguine (cétonémie) est contrôlée après prélèvement capillaire par un appareil de glycémie et cétonémie. C'est le β -hydroxybutyrate qui est dosé au moment même du prélèvement. L'acétone, qui est un produit dérivé des corps cétoniques, est quant à elle éliminée par les voies respiratoires, ce n'est pas un métabolite énergétique

Qu'est-ce qui peut provoquer des fluctuations des niveaux de corps cétoniques ?

La production de corps cétoniques par le foie n'est pas linéaire et varie en fonction de très nombreux facteurs comme le cycle de production des hormones, la durée de jeûne entre 2 repas, le niveau d'activité physique, une infection intercurrente. Les principales raisons directement liées à l'alimentation sont :

- Des apports en lipides variables d'un jour à l'autre (non-respect du ratio céto-gène)
- Des écarts mêmes minimes en aliments glucidiques
- Un RC qui n'a pas été réajusté aux besoins nutritionnels d'un enfant en période de croissance
- L'introduction d'un médicament ou complément alimentaire apportant une source de glucides

Voici quelques stratégies pour optimiser la cétose :

PROBLÈME	ACTION
Gain de poids excessif	Réduire l'énergie de 5-10 % jusqu'à ce que le poids se stabilise, car cela peut impacter négativement la cétose
Taux de cétones trop bas	Augmenter le ratio de 0,2-0,5 :1 en augmentant les lipides totaux et en diminuant l'apport de glucides et/ou de protéines
Taux de cétones trop haut	Réduire le ratio de 0,2-0,5 :1 en augmentant l'apport de protéines et/ou de glucides et en diminuant les lipides totaux

Quelle est le nombre de croix visé sur les bandelettes de suivi de la cétonurie ?

L'objectif est généralement de viser 2 à 3 croix avec une hydratation normale.

En cas de boissons insuffisantes, la cétonurie augmente car la quantité d'acétoacétate est concentrée dans un faible volume d'urine⁸²

Pourquoi peut-on trouver des différences entre cétonémie et cétonurie ?

Il n'y a pas de corrélation directe entre la cétonurie et la cétonémie. Les corps cétoniques dosés ne sont pas les mêmes (voir « Comment doser les corps cétoniques ? »). La cétonurie est un dosage de corps cétoniques accumulé sur plusieurs heures (entre 2 mictions) alors que la cétonémie est un dosage de corps cétonique présent au moment du prélèvement.

L'important, quelle que soit la méthode de dosage est de trouver une valeur attendue, soit 2 à 3 + de cétose urinaire ou 1,5 à 3,5 mmol de cétonémie.

Comment faire le suivi des crises d'épilepsie à domicile ?

Un carnet de suivi quotidien des crises d'épilepsie bien renseigné est un outil très précieux pour le neurologue. Il lui permet de mieux adapter le traitement antiépileptique. Le patient ou ses aidants pourront y noter :

- Les éventuelles crises accompagnées des symptômes observés (déviation du regard, tremblements, absences, convulsion...)
- La durée des crises et leurs horaires précis
- Les éventuels facteurs intercurrents pouvant expliquer la crise (écart alimentaire, hyperthermie, grosse fatigue, effort inhabituel, contrariété...)

Ce carnet de suivi peut être fourni par le service de neurologie mais il est également présent dans le livret d'accompagnement du RC. **Il doit être apporté à chaque consultation avec le neurologue.**

De plus en plus, les parents font des vidéos des crises d'épilepsie de leur enfant sur leur smartphone et les communiquent à leur neurologue. Ce sont également des outils de diagnostics forts utiles.

Figure 1

Livret d'accompagnement au Régime Cétogène personnalisable en fonction des pratiques de chaque centre.



Est-ce qu'il y a des risques d'hypoglycémie en cas d'écart de régime ?

Les risques d'hypoglycémie n'existent que lors de l'instauration du RC. La diminution brutale de l'apport glucidique risque d'entraîner une baisse importante du glucose sanguin. Il faut quelques jours à l'organisme pour s'adapter au changement de combustible énergétique et aussi pour fabriquer lui-même le glucose nécessaire à certaines cellules, principalement à partir des protéines.

Une fois la céto-adaptation faite, il n'y a plus de risque d'hypoglycémie et le taux de glucose sanguin se stabilise en général entre 0,6 et 0,8 g/l⁸².

Est-il possible qu'un patient suivant scrupuleusement son RC en ratio 3:1 n'obtienne pas une cétose suffisante ?

Oui, cela peut arriver. Avant de majorer le ratio, il convient de vérifier la quantité de glucides calculée dans le RC. Si cet apport est supérieur à 20 g par jour, il suffit souvent de diminuer les glucides au profit des protéines dans la part de « non-gras ». En effet, chaque individu a son seuil glycémique propre au-delà duquel, la céto-génèse est peu active.

Au bout de combien de temps de RC non respecté peut-on observer une baisse importante de la cétonémie ?

Le RC ne tolère aucune prise d'aliment glucidique isolée. La sanction est donc immédiate.

En cas d'écart alimentaire chez un enfant, ses parents doivent immédiatement évaluer la quantité de glucides avalée et lui donner dans la foulée la quantité de lipides nécessaire pour respecter le ratio prescrit. Ainsi, la cétose peut le plus souvent être maintenue en zone thérapeutique.

Les erreurs de pesée d'aliments ou l'introduction d'aliments non habituels dont la composition est méconnue peuvent entraîner une diminution immédiate de la cétose. Cela se produit fréquemment avec les médicaments, dès lors que ces derniers contiennent plus de 1 g de glucides par prise.

En cas d'absence ou de trace de cétose urinaire, il est conseillé de réduire l'apport en glucides du RC et d'augmenter la quantité de lipides pendant 24h tout en contrôlant la cétose urinaire par 12h⁸².

RÉGIME CÉTOGÈNE ET NUTRITION ENTÉRALE

Est-il possible d'administrer une alimentation entérale cétogénique à des nourrissons, des enfants et des adultes souffrants d'EPR ?

Oui, une alimentation entérale cétogénique peut être envisagée dans les situations suivantes :

- Pour les individus déjà alimentés par voie entérale qui commencent un RC
- Pour les individus déjà sous RC qui nécessitent un complément énergétique par nutrition entérale
- Pour les individus sous RC opérés d'une chirurgie ORL ou qui ne peuvent pas s'alimenter per os immédiatement après une anesthésie générale post chirurgie lourde

Indications pour l'alimentation entérale par sonde :

Les indications d'une alimentation entérale cétogénique sont les mêmes que pour une alimentation entérale classique :

- Enfants polyhandicapés avec troubles majeurs de l'oralité ou capacités cognitives faibles
- Support nutritionnel pour des enfants ne couvrant pas la totalité de leurs besoins par l'alimentation orale
- Troubles de la déglutition avec fausses routes aux solides et liquides
- Enfants très spastiques dont les besoins énergétiques sont très élevés
- Croissance staturo-pondérale insuffisante
- Nutrition entérale exclusive lors des états de mal épileptiques chez des enfants sédentaires
- Difficultés alimentaires comportementales non résolues par des stratégies habituelles

Quelle formule peut être utilisée pour l'alimentation par sonde des patients suivant un RC ?

Le RC classique est l'option préférée, car des formules entérales telles que KetoCal® 3:1 et 4:1 peuvent être utilisées. Il s'agit de formules entérales nutritionnellement complètes, riches en matières grasses et pauvres en glucides, disponibles sous forme de poudre à reconstituer. La quantité de poudre et le pourcentage de reconstitution sont calculés par le diététicien en fonction des prescriptions individuelles de RC, aussi bien pour les nourrissons, les enfants que pour les adultes.



Est-ce qu'il existe des préparations cétogéniques prêtes à l'emploi pour alimentation entérale ?

Non, il faut mélanger KetoCal® 3:1 ou 4:1 avec de l'eau. Il n'existe pas de poche liquide toute prête⁹².

Existe-t-il un protocole standard ?

Non, une prescription de RC est propre à chaque individu. Le diététicien doit prendre en compte :

- Les apports énergétiques apportés par la nutrition entérale et éventuellement orale avant le début du régime
- Le poids, la taille et l'âge de l'enfant pour calculer le régime
- Les préférences et aversions alimentaires de l'enfant pour établir des menus acceptés par ce dernier si une alimentation per os est possible en complément de la nutrition entérale

Une fois la prescription du RC calculée, celui-ci est introduit généralement en milieu hospitalier durant un séjour minimum de 5 jours. Si l'enfant est fragile, avec des troubles gastro-intestinaux ou une dénutrition avérée, l'alimentation entérale cétogénique est introduite par paliers.

Quelles sont les contre-indications à la nutrition entérale ?

Les contre-indications d'une alimentation entérale cétogénique sont les mêmes que pour une alimentation entérale classique

- Malabsorption sévère
- Obstructions intestinales ou iléus
- Ischémie intestinale
- Choc sévère
- Fistule à haut débit
- Hémorragie intestinale sévère

Chez un nourrisson déshydraté sous RC, comment calculer la quantité de soluté de réhydratation (SRO) que l'on peut administrer par voie entérale ?

Pour calculer la quantité de SRO tolérée par un nourrisson sans stopper la cétose, il faut connaître la teneur en glucides du SRO et donner la quantité apportant le même nombre de glucides que le RC prescrit chez lui.

Ex : Un sachet d'Adiaril contient 6,3 g de glucides et se dilue dans un volume total de 200 mL, soit un apport de 1,575 g de glucides pour 50 mL d'Adiaril.

Si le RC apporte habituellement 15 g de glucides, on peut donc donner au nourrisson 9,5 x 50 mL d'Adiaril, soit 475 mL sur une période de 24 heures, en l'absence d'autres sources alimentaires.



Chez un patient nourri par nutrition entérale à long terme, est-il possible de prescrire un RC ?

Le mode d'administration de l'alimentation et la texture des repas ne doivent pas être des obstacles à la mise en place d'un RC.

Au contraire, calculer et mettre en œuvre un RC entièrement administré par sonde est beaucoup moins chronophage pour le diététicien. L'apport calorique est le même que celui administré jusque-là par la nutrition entérale habituelle. Il n'y a pas de consultation nécessaire du patient pour relever ses goûts et aversions. Le protocole d'administration à l'issue du changement de régime peut rester identique si la tolérance digestive est satisfaisante (horaires et volumes des bolus, alimentation en continu, débit de la nutrition entérale).

L'éducation thérapeutique du patient et de ses aidants est également très simplifiée mais indispensable.

Lorsque le patient a une forme physique satisfaisante avec un tube digestif bien fonctionnel, un remplacement du jour au lendemain de la nutrition entérale habituelle par la nutrition entérale cétogène est possible comme on le pratique pour une alimentation per os.

D'autres options sont possibles, à discuter avec l'équipe médicale :

1. Totalité de l'apport calorique dès le 1^{er} jour de RC mais avec une croissance progressive du ratio (adapté de Neal, 2012)

Pour diminuer le ratio du KetoCal® 4:1, il faut ajouter dans le mélange, soit un apport de glucides sous forme de dextrine-maltose (DM), soit un apport de protéides sous forme de poudre de protéines, ou une combinaison des 2

- Calculer les quantités de KetoCal®, de DM et/ou de poudre de protéines du mélange pour chaque ratio et augmenter le ratio du mélange toutes les 24, 48 ou 72 h selon la tolérance
- Si pour un ratio < à 4:1, les cétonuries ou cétonémies sont satisfaisantes, c'est ce ratio qui est maintenu au long cours
- Une fois les parents éduqués à la préparation de la nutrition entérale, l'augmentation progressive des ratios peut se faire à domicile avec des contrôles réguliers de cétonurie

2. Introduction progressive du mélange de nutrition entérale cétogène :

L'objectif est d'introduire l'alimentation entérale cétogène dans sa version définitive en pourcentage de reconstitution et en ratio, mais en remplaçant par paliers les calories de la nutrition entérale habituelle par celles de la nutrition entérale cétogène.

- Calculer le mélange de nutrition entérale cétogène avec KetoCal® qui sera administré en totalité à l'issue du protocole d'introduction (ratio 3 ou 4:1)
- Le 1^{er} jour, apporter ¼ des calories de la journée par le mélange de nutrition entérale cétogène en maintenant les poches de nutrition habituelles pour le restant des calories. Si la nutrition entérale se compose de 4 bolus équivalents en volume et en calories, un des bolus habituels sera donc remplacé par un bolus cétogène
- Selon la tolérance digestive, les calories apportées par la nutrition cétogène augmenteront par paliers de 25 % de l'AET (tableau 4)

Tableau 4

Phases de transition vers une nutrition entérale cétogène en introduisant KetoCal® comme % de l'alimentation entérale existante

PHASE	DURÉE	ALIMENTATION ENTÉRALE EXISTANTE	ALIMENTATION ENTÉRALE CÉTOGÈNE
1	1-3 jours	75 % de l'AET	25 % de l'AET
2	1-3 jours	50 % de l'AET	50 % de l'AET
3	1-3 jours	25 % de l'AET	75 % de l'AET
4	1-3 jours		100 % de l'AET

Ces exemples ne sont fournis qu'à titre indicatif. Ils peuvent être ajustés pour une durée plus courte ou plus longue en fonction de la tolérance à la formule et des protocoles locaux.

CONSEILS ET ASTUCES POUR L'ÉQUIPE PRATIQUANT LE RÉGIME CÉTOGÈNE

Les médicaments contiennent-ils des glucides ?

Les formes galéniques pour enfants sont les plus à risques de contenir des quantités de glucides non négligeables.

Il convient d'être vigilant pour les présentations suivantes :

- Sirop, solutions buvables, ampoules buvables
- Poudres en sachet à dissoudre
- Certains lyophilisats en comprimés
- Certaines formules dites « sans sucre » peuvent contenir des polyols contre-indiqués
- Les traitements homéopathiques (sirops, poudres orales, granules)
- L'automédication

En l'absence d'équivalence sans sucre, calculer l'apport glucidique d'une prise de médicament et associer la quantité de lipides (sous forme d'huile) nécessaire pour respecter le ratio cétogène du régime.

Par ex : si la prise de médicament apporte 1 g de glucide, y ajouter 3 mL d'huile à la seringue pour un ratio cétogène 3:1

Est-ce qu'il existe une liste de médicaments compatibles avec le RC ?

Il n'existe pas de liste officielle à jour des médicaments en raison des modifications fréquentes dans la composition, notamment des excipients et de la découverte de nouvelles molécules. Il est recommandé de vérifier régulièrement les excipients glucidiques dans les médicaments et de demander l'assistance des pharmacies hospitalières et de ville pour obtenir des informations à jour⁸².

Les édulcorants sont-ils autorisés avant l'âge de 3 ans dans le RC ?

Pour les enfants de moins de 3 ans, il est conseillé de se limiter aux édulcorants à base de Stévia ou d'érythritol pur. La Stévia a un petit goût de réglisse pas toujours accepté par les enfants. Dans ce cas, on peut quand même la remplacer par le sucralose dont le goût sucré est très bien accepté.

Pour les formules poudres, choisir celles qui sont SANS calorie, c'est-à-dire celles dont le support est l'érythritol et non pas la dextrine-maltose.

Il reste néanmoins recommandé de consommer le minimum d'édulcorant pour déshabituer l'enfant du goût sucré, ce qui rend l'acceptation du régime plus facile⁸⁰

Le sucre de coco est-il considéré comme un édulcorant ?

Non. Bien que le sucre de coco ait un indice glycémique plus faible que le fructose/glucose, il reste élevé et son utilisation va diminuer la production de corps cétoniques.⁸⁰

Que penser de la mise en place d'un RC chez un patient dont la famille fait une éviction du gluten et du lait de vache ?

Le RC est généralement sans gluten puisque toutes les céréales sont proscrites. Par contre, l'éviction totale des protéines de lait de vache est un vrai défi avec des risques de carence chez le tout petit chez qui le KetoCal® ne peut pas être utilisé.

S'il ne s'agit que d'une intolérance aux protéines de lait de vache, les produits laitiers de brebis ou chèvre peuvent être tentés.

Les jus d'oléagineux ou de soja ne peuvent pas se substituer au KetoCal® chez le petit enfant.⁸⁰

Puis-je utiliser des produits à base de TCM avec un RMA ou RCc ?

Oui, toutes les combinaisons de RC sont possibles ! D'après le consensus du groupe d'experts⁴, les praticiens spécialistes du RC intègrent parfois des huiles de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) dans le régime cétogène classique pour augmenter la cétose tout en conservant le même ratio.

Les TCM contiennent essentiellement de l'acide octanoïque (C8), de l'acide caprique ou décanoïque (C10) et de l'acide laurique (C12). A l'état naturel, la seule source importante de TCM est la graisse de coco (60 %). Les TCM peuvent être hydrolysés rapidement dans le tube digestif et peuvent libérer des acides gras à chaînes courtes qui passent presque directement dans le sang, sans suc pancréatique et sans action de la bile. La fabrication de corps cétonique est ainsi facilitée.

Outre leur intérêt dans la cétogénèse, des études récentes ont démontré un effet antiépileptique propre de l'acide décanoïque, renforcé en association avec l'acide octanoïque^{85,86}.

Pour l'heure, il n'existe qu'une seule huile 100 % TCM en France disponible en officine sur ordonnance médicale : l'huile de TCM Nutricia®. Elle peut être introduite dans le RC pour renforcer la production de corps cétoniques ou pour obtenir une cétose satisfaisante avec un ratio cétogène légèrement plus bas.



Comment utiliser KetoCal® avec du lait maternel ?

- Le lait de mère a une valeur nutritionnelle variable et est riche en glucides
- Dans les ratios cétogènes élevés, la quantité de lait de mère pouvant entrer dans le calcul du régime est très limitée
- Le lait de mère peut en général être maintenu dans les ratios < à 2:1 (maladies mitochondriales)

Exemples pour un nourrisson de 2 mois, 5 kg, 5 X 150 mL biberons :

• 67 g de KetoCal® 4:1
• 60 mL de lait maternel
• 690 mL d'eau



Pour 5 biberons de 150 mL (soit 750 mL)

Lipides	Protides	Glucides	Énergie	Ratio cétogène
48,46 g	10,30 g	5,78 g	500,48 kcal	3:1

Quels épaississants utiliser pour les biberons ?

Les épaississants sont nécessaires en cas de RGO* ou de fausses routes aux liquides. Ils peuvent également être utiles pour donner une texture bouillie à consommer à la cuillère, en cas de refus du biberon. Deux épaississants peuvent être utilisés pour les biberons, la gomme de guar et le psyllium blond, sans tenir compte de leur apport calorique négligeable :

1. La gomme de Guar :

- La gomme de guar permet d'épaissir à froid et à chaud n'importe quel liquide sans modifier son ratio car la reconstitution moyenne est de 0,5 % à 1 % et l'apport calorique très faible.
- Une reconstitution jusqu'à 1,5 % peut être envisagée

Astuces :

- Bien tamiser les poudres avant de les ajouter à l'eau pour ne pas créer de grumeaux
- Faire les préparations au minimum 1 h à l'avance avant de servir
- La quantité d'épaississant doit être majorée si la concentration de KetoCal® est plus élevée

* RGO : Reflux Gastro-Césophagien.

COMMENT S'ADRESSER AUX FAMILLES ?

Pour l'équivalent d'un biberon de 200 mL :



- Mélangez 18 g de **KetoCal® 4:1** et 1 g de gomme de guar (soit ½ cuillère à café)
- Puis ajoutez 150 mL d'eau

Apport total sur la journée pour 4 biberons de 200 mL, soit 800 kcal

Pour 72 g de KetoCal® + 4 g de gomme de guar	Lipides	Protides	Glucides	Énergie	Ratio cétogène
	51 g	11 g	2 g	505 kcal	4:1

Ou :

- Mélangez 17,5 g de **KetoCal® 3:1** et 1 g de gomme de guar (soit ½ cuillère à café)
- Puis ajouter 150 mL d'eau

Dilution	Quantité gomme de guar	KetoCal® 4:1	Eau	Volume total
0,5 % gomme de guar	1 g	18 g	150 mL	200 mL
1 % gomme de guar	2 g	18 g	150 mL	200 mL
1,5 % gomme de guar	3 g	18 g	150 mL	200 mL

2. Le psyllium blond

- Ne convient qu'à la réalisation de bouillies chez le nourrisson
- Obtention d'une texture gélatineuse
- Régulateur de transit
- Apport calorique négligeable
- Permet un apport intéressant en fibres en cas de troubles du transit
- Absorbe jusqu'à 8 fois son poids en eau

Pour l'équivalent d'un biberon de 200 mL :



- Reconstituez 17 g de **KetoCal® 4:1** et 150 mL d'eau
- Puis ajoutez deux cuillères à café de Psyllium

À quels défis majeurs les familles peuvent-elles être confrontées ?

Accompagner les parents d'enfants souffrant d'EPR demande des capacités d'écoute et d'empathie de la part de l'équipe médicale et paramédicale. La plupart des enfants avec épilepsie réfractaire souffrent d'autres handicaps impactant directement la vie de toute la famille.

Le suivi médical de l'enfant fait intervenir de nombreux professionnels de santé (neurologue, médecin rééducateur, orthophoniste, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, diététicien...) dont les consultations sont gérées par un parent si l'enfant n'est pas en institution.

Cette activité très chronophage oblige souvent un parent à renoncer à sa vie professionnelle avec les conséquences psychologiques et financières qu'on peut imaginer. Cette situation a un impact direct sur la fratrie pour laquelle les parents ont moins de temps à accorder.

Lorsque l'enfant est adressé pour la mise en place d'un RC, c'est que son épilepsie est incontrôlable, source de stress, voire de culpabilité pour l'entourage, avec fréquemment des crises nocturnes qui impactent la qualité du sommeil de l'enfant comme des parents. C'est dans de telles conditions non favorables qu'intervient le corps médical et qu'il convient de mesurer l'impact que va représenter l'instauration d'un nouveau régime très contraignant et difficile à comprendre.

Il est important de faire s'exprimer les parents, de bien comprendre leurs contraintes et les limites de leurs possibilités au quotidien. Il est parfois nécessaire de procéder par étapes successives pour introduire le RC, tant les obstacles semblent insurmontables pour les parents.

Qu'est-ce qui pourrait rendre le RC plus facile pour les familles ?

Carroll *et al.*⁷⁹ ont interviewé 21 parents d'enfants souffrant d'EPR et traités par le RC, en leur demandant de proposer des moyens qui faciliteraient le suivi du RC. Cinq recommandations clés ont été formulées :

1. Améliorer l'accès au traitement par le RC et faciliter la transition vers les services pour adultes
2. Développer la création de produits industriels adaptés au RC (plats cuisinés, barres énergétiques, desserts sans glucides...)
3. Avoir des personnes ressources facilement joignables, tant au niveau des équipes pluridisciplinaires pratiquant le RC qu'au niveau des associations et organismes œuvrant dans le domaine de la neurologie que du polyhandicap
4. Avoir accès à un accompagnement pour toutes les tâches administratives (assistantes sociales)
5. Être accompagné et conseillé par les pairs ayant rencontré les mêmes difficultés au quotidien

Existe-t-il des ressources pour soutenir et motiver les patients à maintenir le RC ?

Dès la consultation qui précède la mise en place du RC, il ne faut pas présenter cette alimentation comme étant facile à suivre. Il faut clairement préciser que cette option thérapeutique demande de gros efforts pour toute la famille et que nous sommes là pour les soutenir.

Il faut les rassurer en leur précisant que leur inquiétude est normale, qu'ils ont le droit de faire des erreurs et que la théorie et la pratique du régime s'apprennent petit à petit. Nous ne sommes pas là pour les juger mais pour les aider.

Définir les objectifs attendus par les parents avec le RC est très important. Il faut bien leur préciser que la liberté de crises tant souhaitée ne sera peut-être pas atteinte. Mais en définissant avec eux quelles améliorations de la qualité de vie ils souhaiteraient pour leur enfant, ces objectifs pourront être réévalués au fur et à mesure du suivi du RC et permettre ainsi de décider de la pertinence ou non de le poursuivre.

Le partage d'expériences avec d'autres parents ayant surmonté les difficultés de mise en place du RC peut aider la famille à se projeter dans la pratique du régime au quotidien en proposant des stratégies, trucs et astuces pour simplifier sa mise en œuvre.

Les différentes associations françaises telles que :



Epilepsie France : epilepsie-france.com



EFAPPE : Fédération des Associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères – Elle regroupe plus d'une quinzaine d'associations régionales (EPI, AEGE, ARIANE...) et nationales de maladies avec épilepsies sévères (Alliance Syndrome de Dravet, Enfants de West, Association Française du Syndrome d'Angelman...)



Association Syndrome Déficit en Glut1



offrent toutes des possibilités de soutien entre pairs, notamment des groupes sur Facebook, des forums de discussion et des astuces pour le quotidien. Tout cela s'ajoute aux nombreuses ressources d'informations et de recettes disponibles.

Les sessions d'éducation en groupe, les matinées « café » ou les journées de cuisine cétogène sont d'excellents moyens de rassembler des personnes partageant des expériences similaires. NUTRICIA est toujours enthousiaste à l'idée de soutenir toute initiative visant à aider les adultes ou les familles concernées.

Une relation de confiance entre les parents et l'équipe de soins permet de maintenir le dialogue en toutes circonstances.

Les personnes « ressources » sont le ou les diététiciens référents du RC ainsi qu'un infirmier, facilement joignables par mail ou par téléphone.

Le médecin référent ne sera sollicité que si le problème posé par le patient à domicile ne relève, au moins en partie, ni de la compétence du diététicien ni de celle de l'infirmier.

Les parents peuvent les contacter pour divers événements pour lesquels ils ont besoin d'une aide :

- Demande de prise de contact avec l'institution ou l'école que leur enfant va fréquenter
- Aide sur la composition d'une recette cétogène
- Questions sur la composition en glucides d'un médicament ou d'un aliment
- Retour sur la fréquence, durée et forme de crises d'épilepsie
- Conduite à tenir devant un état infectieux...

OUTILS POUR FACILITER LA RÉALISATION DU RÉGIME CÉTOGÈNE

Quelles ressources sont disponibles pour moi en tant que professionnel pratiquant le RC ?

- **Monregimecetogene.fr** : de nombreuses formations disponibles (Je Dis Céto et les ENRC), en plus de recommandations et documents pratiques sur le RC
- **Cétojaime.com** : le site internet référent soignant-patient dans la prise en charge du RC en milieu hospitalier

VOS ACCÈS :
www.monregimecetogene.fr



Identifiant : **professionneldesanté**
Mot de passe : **formationENRC**

Quelles ressources sont disponibles pour les familles ou les adultes avec lesquels je travaille ?

- **Monregimecetogene.fr** : des explications simples, des recettes et des témoignages pour accompagner vos patients au quotidien !

VOS ACCÈS :
www.monregimecetogene.fr



- **Le livret de recettes Nutricia** : de nombreuses recettes cétogènes proposées à différents ratios dans les livrets recettes NUTRICIA NUTRITION CLINIQUE 
- **L'application pour smartphone CétoChef** : véritable allié au quotidien, avec une centaine de recettes et un calculateur intégré pour créer les vôtres !
- **Les ateliers Toque Chef** : des ateliers culinaires à travers toute la France et sous format digital pour réaliser ensemble des recettes cétogènes variées (replays disponibles sur le site Monregimecetogene.fr). 
- **Cétojaime.com** : le site internet référent soignant-patient dans la prise en charge du RC en milieu hospitalier 

Pour les familles qui n'utilisent pas Cétojaime, est-ce qu'une répartition générale peut être suffisante ?

Oui, de nombreuses familles n'utilisent pas le site Cétojaime car tous les centres hospitaliers n'y sont pas rattachés.

Dans tous les cas, le patient dispose pour le domicile d'une répartition journalière avec des quantités fixes pour tous les aliments des repas, sauf pour les glucides apportés par les légumes et les fruits qui sont calculés sous forme de parts de glucides (1 part = 1 g de glucides).⁸⁰

Bibliographie

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
2. Epilepsy Foundation. Side effects of Seizure Medical [Internet]. 2014. Available from: <http://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/seizure-and-epilepsy-medicines/side-effects> accessed on 09.09.2022
3. Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., & Kwan, P. (2018). Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs. *JAMA Neurology*, 75(3), 279.
4. Kossoff E. H. et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2018; 3(2):175-192
5. Klepper Joerg et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia* 2020;5:354-365.
6. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology* 1997;49:1655-61.
7. Van der Louw E, van den Hurk, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2016;20(6):798-809
8. Cervenka C Mackenzie, Wood Susan, Bagary Manny, Balabanov Antoaneta et al. International recommendations for the management of adults treated with ketogenic diet therapies. *Neurology Clinical Practice* 2021;(5)11.
9. Augustin Katrin et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol* 2018 17(1):84-93.
10. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC et al. Efficacy of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: Meta-analysis. *J Child Neurol*, 2006 Mar;21(3):193-8.
11. Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev*. 2009 Mar;59(2):293-315.
12. Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U, Amark P. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005 May;64(3):115-25.
13. Erecińska M, Nelson D, Daikhin Y, Yudkoff M. Regulation of GABA level in rat brain synaptosomes: fluxes through enzymes of the GABA shunt and effects of glutamate, calcium, and ketone bodies. *J Neurochem*. 1996 Dec;67(6):2325-34.
14. Meløe TM, Nehlig A, Sonnewald U. Neuronal-glial interactions in rats fed a ketogenic diet. *Neurochem Int*. 2006 May-Jun;48(6-7):498-507.
15. Tanner GR, Lutas A, Martínez-Francois JR, Yellen G. Single K ATP channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons. *J Neurosci*. 2011 Jun 8;31(23):8689-96.
16. Ma W, Berg J, Yellen G. Ketogenic diet metabolites reduce firing in central neurons by opening K(ATP) channels. *J Neurosci*. 2007 Apr 4;27(14):3618-25.
17. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007 Jan;48(1):43-58.
18. Tan KN, Carrasco-Pozo C, McDonald TS, Puchowicz M, Borges K. Tridecanoin is anticonvulsant, antioxidant, and improves mitochondrial function. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Jun;37(6):2035-2048.
19. Wlaz P, Socata K, Nieoczym D, Żarnowski T, Żarnowska I, Czuczwar SJ, Gasior M. Acute anticonvulsant effects of capric acid in seizure tests in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015 Mar 3;57:110-6.
20. Chang P, Augustin K, Boddum K, Williams S, Sun M, Terschak JA, Hardege JD, Chen PE, Walker MC, Williams RS. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain*. 2016 Feb;139(Pt 2):431-43
21. Sullivan PG, Rippon NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):576-80.
22. Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG, Shaw R, Smith Y, Geiger JD, Dingleline RJ. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol*. 2006 Aug;60(2):223-35.
23. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagarioli L, Farello G. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*. 2020 Aug 30;12(9):2645.
24. Simeone TA, Simeone KA, Stafstrom CE, Rho JM. Do ketone bodies mediate the anti-seizure effects of the ketogenic diet? *Neuropharmacology*. 2018 May 1;133:233-241.
25. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, D'Agostino D, Planavsky N, Lupfer C, Kanneganti TD, Kang S, Horvath TL, Fahmy TM, Crawford PA, Biragyn A, Alnemri E, Dixit VD. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*. 2015 Mar;21(3):263-9.
26. Rahman M, Muhammad S, Khan MA, Chen H, Ridder DA, Muller-Fielitz H, Pokorna B, Vollbrandt T, Stolting I, Nadrowitz R, Okun JG, Offermanns S, Schwanger M. The β -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun*. 2014 May 21;5:3944.
27. Gaspard N, Hirsch LJ, Scullier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, Emmery M, Specchio N, Farias-Moeller R, Wong N, Nabbut R. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018 Apr;59(4):745-752.
28. Noh HS, Kim YS, Lee HP, Chung KM, Kim DW, Kang SS, Cho GJ, Choi WS. The protective effect of a ketogenic diet on kainic acid-induced hippocampal cell death in the male ICR mice. *Epilepsy Res*. 2003 Feb;53(1-2):119-28.
29. Hu ZG, Wang HD, Jin W, Yin HX. Ketogenic diet reduces cytochrome c release and cellular apoptosis following traumatic brain injury in juvenile rats. *Ann Clin Lab Sci*. 2009 Winter;39(1):76-83.
30. Noh HS, Kang SS, Kim DW, Kim YH, Park CH, Han JY, Cho GJ, Choi WS. Ketogenic diet increases calbindin-D28k in the hippocampi of male ICR mice with kainic acid seizures. *Epilepsy Res*. 2005 Jul;65(3):153-9.
31. Noh HS, Kim YS, Choi WS. Neuroprotective effects of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8:120-3.
32. Klein MS, Newell C, Bomhof MR, Reimer RA, Hittel DS, Rho JM, Vogel HJ, Shearer J. Metabolomic Modeling To Monitor Host Responsiveness to Gut Microbiota Manipulation in the BTBR(T+tf/+) Mouse. *J Proteome Res*. 2016 Apr 1;15(4):1143-50.
33. Newell C, Bomhof MR, Reimer RA, Hittel DS, Rho JM, Shearer J. Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2016 Sep 17;1(1):37.
34. Duncan SH, Lobbey GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, Flint HJ. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Nov;32(11):1720-4.
35. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014 Jan 23;505(7484):559-63.
36. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018 Jun 14;173(7):1728-1741.e13.
37. Neal EA et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(6):500-6
38. Keende DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr. Neurol* 2006;35:1-5
39. Neal EG et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Neurology*, 2008 7(6):500-506
40. Kossoff et al. The ketogenic diet. A treatment for children and others with epilepsy. 2007
41. Hallbook T, Lundgren J, Rosen I. Ketogenic diets improve sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2006.
42. Uncalp et al. Evaluation of the effects of ketogenic diet therapy on sleep quality in children with drug-resistant epilepsy and their mothers. *Epilepsy and Behavior* 2021;24:108327
43. Berkel AA, Ijff DM, Verkuyll JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. *Epilepsy Behav*. 2018 Oct;87:69-77.
44. Hallbook T, Svingoan J, Maudsley S, Martin B. The effects of the ketogenic diet on behaviour and cognition. 2012. *Epilepsy research* 100; 304-309.
45. Payne, E.T., Zhao, X.Y., Frndova, H., McBain, K., Sharma, R., Hutchison, J.S., Hahn, C.D., 2014. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain* 137, 1429-1438.
46. Dressler Anastasia, Trimmel-Schwahofer Petra, Reithofer Eva et al. The ketogenic diet in infants – Advantages of early use. *Epilepsy Research*, 2015 (116) 53-58.
47. Kang, H.C., Kim, H.D., Kim, D.W., 2006. Short-term trial of a liquid ketogenic milk to infants with West syndrome. *Brain Dev*. 28, 67.
48. Kossoff, E.H., McGrogan, J.R., Freeman, J.M., 2004. Benefits of an all-liquid ketogenic diet. *Epilepsia* 45, 1163.
49. Rubenstein, J.E., 2008. Use of the ketogenic diet in neonates and infants. *Epilepsia* 49 (Suppl. 8), 30-32.
50. Weijenberg Amerins et al. Ketogenic Diet in Refractory Childhood Epilepsy: Starting With a Liquid Formulation in an Outpatient Setting. *Child Neurology* 2018;5:1-7
51. Wells, J., Swaminathan, A., Paseka, J., & Hanson, C. (2020). Efficacy and Safety of a ketogenic diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review. *Nutrients*, 12(6), 1809.
52. Kim, J., Yoon, J. R., Lee, E. J., Lee, J. S., Kim, J. T., Kim, H. D., & Kang, H. C. (2015). Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*, 57(1), 51-58.
53. Rezaei, S., Abdurahman, A.A.; Saghzadeh, A.; Badry, R.S.; Mahmoudi, M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Neurosci*. 2019, 22, 317-334
54. Sondhi, V.; Agarwala, A.; Chakrabarty, B.; Jauhari, P.; Lodha, R.; Pandey, R.M.; Toteja, G.S.; Paul, V.K.; Gulati, S. Dietary Therapy In Epilepsy Treatment (DIET-Trial): A Randomised Non-Inferiority Trial Comparing KD, MAD & LGIT for Drug Resistant Epilepsy (S35.006). *Neurology* 2018, 90, S35-006.
55. Wibisono, C.; Rowe, N.; Beavis, E.; Kepreotes, H.; Mackie, F.E.; Lawson, J.A.; Cardamone, M. Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: Factors influencing efficacy, tolerability, and compliance. *J. Pediatrics* 2015, 166, 1030-1036
56. Le syndrome d'Angelman, Encyclopédie Orphanet Grand Public, Mars 2011
57. Le syndrome de Dravet, Encyclopédie Orphanet Grand Public, Juin 2011
58. Reserves, Orphanet: epilepsie myoclonos astatique. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=1942
59. Reserves, Orphanet : Syndrome épileptique par infection fébrile. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=163703
60. Le syndrome de West, Focus Handicap / Encyclopédie Orphanet du Handicap, Juin 2018
61. Reserves. Orphanet : Encéphalopathie épileptique infantile précoce. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=1934
62. Reserves, Orphanet : Sclérose tubéreuse de Bourneville. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=805
63. Sourbron, J. et al. ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg*. 36, 1099-1109 (2020).
64. de Saint-Martin, A. & Burger, M.-C. Le régime cétogène : un régime de l'extrême ? *Médecine Mal. Métaboliques* 7, 139-143 (2013).
65. Klepper, J. Glucose transporter deficiency syndrome (Glut1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 49 Suppl 8, 46-49 (2008).
66. Kass, H. R., Winesett, S. P., Bessone, S. K., Turner, Z. & Kossoff, E. H. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 35, 83-87 (2016).
67. Chida, R., Shimura, M., Nishimata, S., Kashiwagi, Y. & Kawashima, H. Efficacy of ketogenic diet for pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.* 60, 1041-1042 (2018).

68. Wickström, R., Taraschenko, O., Dilena, R., Payne, E. T., Specchio, N., Nabbout, R., Koh, S., Gaspard, N., Hirsch, L. J., Auvin, S., Van Baalen, A., Beghi, E., Bensler, S. M., Bergin, P., Bleck, T. P., Brunklaus, A., Caraballo, R., Cervenka, M. C., Costello, D. J., Zuberi, S. M. (2022b). International Consensus Recommendations for Management of New Onset Refractory Status epilepticus including febrile infection related epilepsy syndrome: Statements and supporting evidence. *Epilepsia*, 63(11), 2840-2864.
69. Outin, H., Gueye, P., Alvarez, V., et al. (2020). Recommandations Formalisées d'Experts SRLF/SFMU : Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (A l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson). *Annales Françaises de Médecine D'urgence*, 10(3), 151-186.
70. Mahmoud SH, Ho-Huang E, Buhler J. Systematic review of ketogenic diet use in adult patients with status epilepticus. : *Epilepsia Open*. 2020;5:10-21.
71. Vincent D. L'application du régime cétogène dans le traitement des épilepsies pharmaco-résistantes. *Med Mal Metab* (2022)
72. Kossoff et al. When do seizures usually improve with the ketogenic diet? *Epilepsia* 2007;49(2): 329-333
73. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome – 2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:707–716.
74. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al. GLUT1 deficiency syn-drome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol* 2014;261:589–599.
75. Veggjotti P, De Giorgis V. Dietary treatments and new therapeutic perspective in GLUT1 deficiency syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:291.
76. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007;48:187-190.
77. Cervenka, C et al The impact of the modified Atkins diet on lipid profiles in adults with epilepsy. *Nutr Neurosci*.2016;19(3):131-7
78. Sampath et al. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* 2007: 22: 375-378.
79. Carroll et al. 2023. A core outcome set for childhood epilepsy treated with ketogenic diet therapy (CORE-KDT study): International parent and health professional consensus. *Epilepsia*. 2023;00:1–18.
80. Vincent D. Questions-réponses du Webinaire « Je dis ceto » (avril 2021) – Consultations préliminaires à l'hospitalisation
81. Vincent D. Questions-réponses du Webinaire « Je dis ceto » (mai 2021) – Mise en route du RC à l'hôpital et ETP de la famille
82. Lagarrigue M. Questions-réponses du Webinaire « Je dis ceto », (juin 2022) – Les bases du régime cétogène
83. Vincent D. Questions-réponses du Webinaire « Je dis ceto », (mai 2021) – Le RC en situations cliniques particulières
84. Luukkonen, P. K., Dufour, S., Lyu, K., Zhang, X. M., Hakkarainen, A., Lehtimäki, T., Cline, G. W., Petersen, K. F., Shulman, G. I., & Yki-Järvinen, H. (2020). Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(13), 7347-7354.
85. Właz, P., Socafa, K., Nieoczym, D., Żarnowski, T., Żarnowska, I., Czuczwar, S. J., & Gašior, M. (2015). Acute anticonvulsant effects of capric acid in seizure tests in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 57, 110-116.
86. Chang, P., Augustin, K., Boddum, K., Williams, S., Sun, M., Terschak, J. A., Hardege, J. D., Chen, P. E., Walker, M. C., & Williams, R. S. B. (2015). Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain*, 139(2), 431-443.

NUTRICIA | ÉPILEPSIE

À destination exclusivement des professionnels de santé

Les produits de la gamme NUTRICIA sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, à utiliser sous contrôle médical.