NUTRICIA | ÉPILEPSIE

PRENDRE EN CHARGE L'ÉPILEPSIE PHARMACO-RÉSISTANTE AVEC KETOCAL®

LIVRET D'ÉTUDES CLINIQUES

A destination des professionnels de santé uniquement.

Photo de couverture :
Oliwia, 9 ans, Pologne

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 3

L'ÉPILEPSIE PHARMACO-RÉSISTANTE 4

LE RÉGIME CÉTOGÈNE 5

HISTORIQUE & PRODUITS 6

RÉSUMÉS D'ÉTUDES

1. KETOCAL® 3:1 8
2. KETOCAL® 4:1 18

INTRODUCTION

Ce livret vise à rassembler et à synthétiser les données cliniques pertinentes soutenant l'utilisation des différents produits KetoCal® dans la prise en charge de l'épilepsie pharmaco-résistante et d'autres conditions épileptiques.

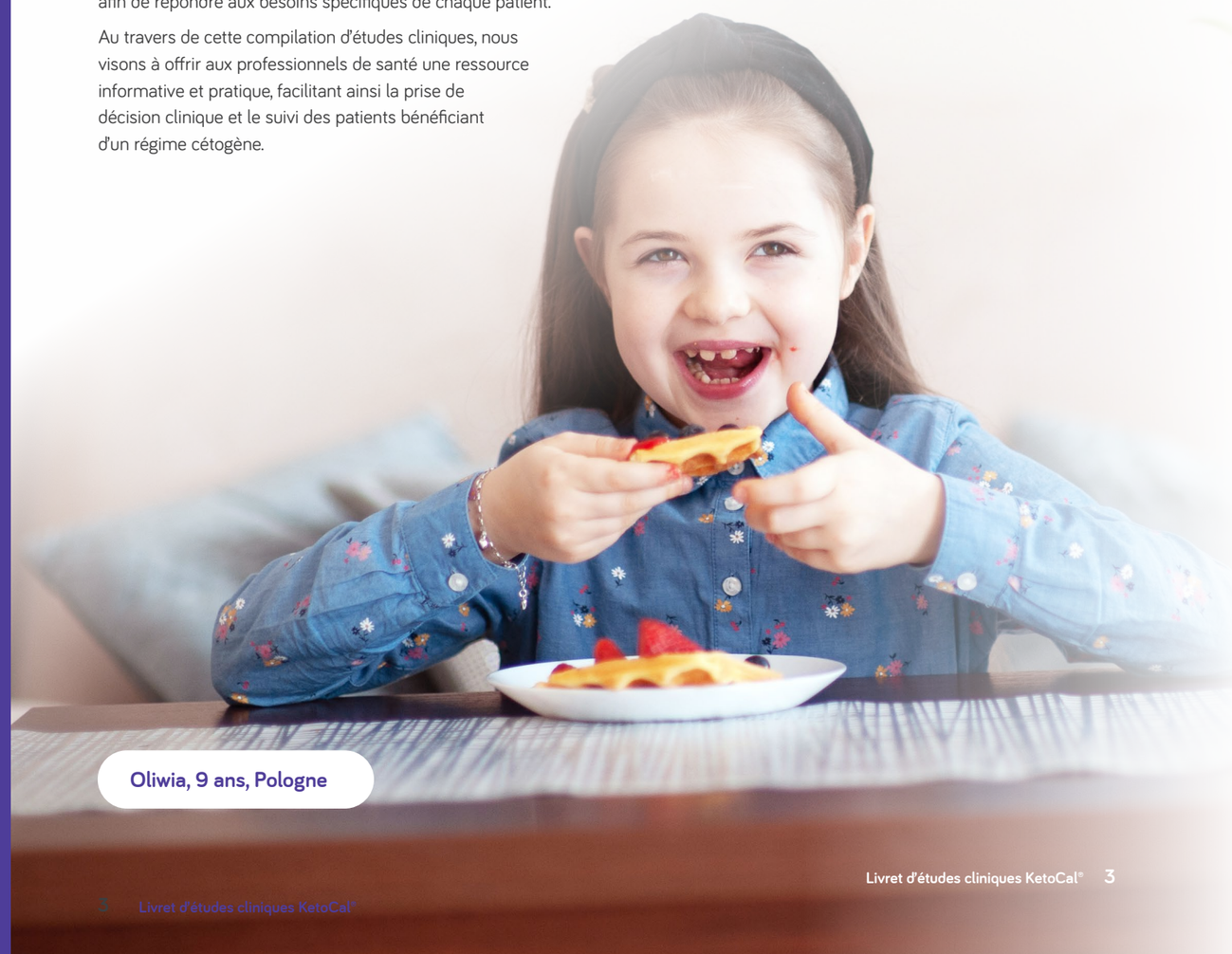
PLUS DE **20 ANS** DE RECHERCHE

+ DE 40 PUBLICATIONS

Nutricia, pionnier dans le domaine de la nutrition médicale, propose une gamme de produits spécifiquement formulés pour améliorer le contrôle des crises, l'observance diététique et la qualité de vie des patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante suivant un régime cétogène.

KetoCal® est ainsi une gamme de produits nutritionnellement complets à différents ratios, disponibles en poudre avec différents arômes, complétés par Liquigen® et l'huile TCM® (huile de triglycérides à chaines moyennes), afin de répondre aux besoins spécifiques de chaque patient.

Au travers de cette compilation d'études cliniques, nous visons à offrir aux professionnels de santé une ressource informative et pratique, facilitant ainsi la prise de décision clinique et le suivi des patients bénéficiant d'un régime cétogène.



Oliwia, 9 ans, Pologne

L'ÉPILEPSIE PHARMACO-RÉSISTANTE

L'épilepsie est un trouble neurologique courant et invalidant caractérisé par une prédisposition à développer des crises épileptiques[1]. Plus de deux millions de cas d'épilepsie sont diagnostiqués chaque année[2], avec la plus grande incidence au cours des deux premières années de vie[3]. Cette population reste la plus sensible concernant les risques de complications neurodéveloppementales à plus long terme[4]. Jusqu'à 80 % du cerveau de l'enfant se développe au cours des trois premières années de vie[5,6]. Un contrôle précoce des crises est nécessaire pour soutenir de meilleurs résultats développementaux[7]. La liberté des crises protège le développement psychomoteur et il a récemment été démontré que même chez les enfants gravement malades, un nombre élevé de crises prédit un déclin neurologique ultérieur, indépendamment de la maladie ou de l'étiologie primaire[8].

Atteindre le contrôle des crises (y compris la liberté des crises et une réduction de fréquence des crises ≥90 % ou ≥50 %), maintenir la qualité de vie et éviter les événements indésirables sont trois objectifs fondamentaux du traitement de l'épilepsie[9]. Bien que la plupart des personnes atteintes d'épilepsie répondent bien au traitement par un ou plusieurs médicaments antiépileptiques (MAEs) et deviennent libres de crise, jusqu'à 30 % des enfants et des adultes souffrent d'épilepsie pharmaco-résistante[10] et ne répondent pas bien aux MAEs, pourtant sélectionnés de manière appropriée[4,11]. Le contrôle des crises diminue avec chaque MAE successivement testé[12].

"Pendant la petite enfance, seule l'absence de crises garantit le développement psychomoteur...

Un nombre élevé de crises d'épilepsie prédit un déclin neurologique ultérieur..."

(Payne *et al.*, 2014)

Eva, 5 ans, et sa mère, Royaume-Uni

LE RÉGIME CÉTOGÈNE

Le régime cétogène riche en lipides, pauvre en glucides[13] est un des traitements bien établi et non pharmacologique utilisé de l'enfance à l'âge adulte pour l'épilepsie pharmaco-résistante[14]. Le régime cétogène classique est utilisé de manière continue depuis 1921 pour traiter l'épilepsie pharmaco-résistante[14]. De plus, le régime cétogène est le traitement de choix pour deux troubles distincts du métabolisme énergétique cérébral : le syndrome de déficience du transporteur du glucose de type 1 (Glut1DS) et la déficience en pyruvate déshydrogénase (DPDH)[14].

Les recommandations internationales indiquent l'initiation du régime cétogène après l'échec de 2 à 3 MAEs pour contrôler les crises[14-18]. En pratique, le régime cétogène et les MAEs peuvent être utilisés conjointement, la plupart des enfants devant rester sous MAEs.

Le régime cétogène s'est révélé efficace dans le contrôle des crises et dans d'autres résultats liés ou non aux crises :

- Réduction de la fréquence et de la sévérité des crises[4,14]
- Amélioration de la cognition et du comportement[19]
- Amélioration de la qualité du sommeil chez les enfants (et les parents)[20]
- Amélioration de la qualité de vie[21]

Il existe différents types de régime cétogène. Tous sont restreints en glucides, riches en lipides et fournissent suffisamment de protéines pour soutenir la croissance et le développement. Des recherches ont montré que toutes les versions du régime sont autant efficaces pour réduire les crises[11] :

- **Régime classique :** basé sur un ratio (1:1 à 4:1) de lipides par rapport aux protéines et aux glucides. Les ratios sont flexibles et adaptés aux besoins du patient.
- **Régime modifié d'Atkins (RMA) :** l'énergie est maintenue avec l'ajout de matières grasses au régime. Le RMA se concentre sur la restriction des glucides et une consommation de protéines plus libérale.

La gamme de produits KetoCal® peut être utilisé avec ces deux types de RC et offre ainsi une approche pratique et fondée sur des preuves pour soutenir au mieux la gestion de l'épilepsie.

"Les recommandations internationales indiquent l'initiation du régime cétogène après l'échec de 2 à 3 MAEs pour contrôler les crises[14-18]."

(Kossoff et al., 2018)

GUIDELINES POUR :

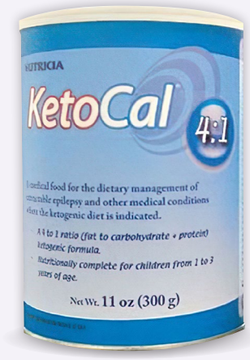
- **Les nourrissons :**
  - Van der Louw *et al.* Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy (2016)[17]
- **Les enfants :**
  - Kossoff *et al.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group (2018)[4]
  - Van der Louw *et al.* Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition (KPN): a clinical practice guide (2020)[18]
- **Les adultes :**
  - Cervenka *et al.* International Recommendations for the Management of Adults Treated with Ketogenic Diet Therapies (2021)[16]
- **Autres :**
  - Veggiotti *et al.* The ketogenic diet for Dravet syndrome and other epileptic encephalopathies: An Italian consensus (2011)[15]
  - Glut1 Deficiency Syndrome guidelines: Klepper *et al.* Glut1 Deficiency Syndrome: State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group (2020)[22]
  - Pyruvate dehydrogenase complex deficiency guidelines: Sofou *et al.* Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes (2017)[23]

HISTORIQUE & PRODUITS

En 1998, Nutricia a collaboré avec l'hôpital Johns Hopkins (Baltimore, USA) pour développer KetoCal®, le premier de plusieurs produits spécifiquement conçus pour les traitements par régime cétogène des patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante. Cette initiative visait à offrir une option pratique pour les professionnels de santé et les familles, facilitant ainsi l'initiation et l'observance des régimes cétogènes. L'efficacité de KetoCal® dans la réduction des crises est soutenue par plus de 35 publications scientifiques, démontrant sa sûreté et sa tolérabilité dans différentes indications liées à l'épilepsie et à tous les groupes d'âge. De plus, Nutricia collabore avec des experts du monde entier afin d'améliorer les pratiques cliniques pour les personnes atteintes d'épilepsie pharmaco-résistante, tout en encourageant la recherche sur le régime cétogène.

Les formules KetoCal®, développées avec un strict ratio de lipides, glucides et protéines, sont spécifiquement conçues pour répondre aux besoins nutritionnels des patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante. Elles peuvent être utilisées comme seule source de nutrition ou en complément des repas, offrant ainsi une solution pratique et facile pour initier et maintenir le traitement par régime cétogène. De plus, KetoCal® est la seule formule contenant un mélange breveté de six fibres, renforçant ainsi ses bienfaits nutritionnels.

En 1998, NUTRICIA développe le premier produit pour le régime cétogène en collaboration avec les experts internationaux de l'hôpital Johns Hopkins, Baltimore, US.



Le premier produit KetoCal®

RÉFÉRENCES

1. Aaberg KM, Bakken IJ, Lossius MI, *et al.* Comorbidity and Childhood Epilepsy: A Nationwide Registry Study. Pediatrics. 2016,138(3).
2. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghazadeh A, *et al.* 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. Nutri Neurosci. 2019,22:317-34.
3. Eltze CM, Ching WK, Cox T, *et al.* A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. Epilepsia. 2013,54:437-45.
4. Lyons L, Schoeler NE, Langan D, *et al.* Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2020,61:1261-81.
5. Gibney M. Something to Chew on: Challenging Controversies in Food and Health. 2012.
6. Greydanus DE *et al.* The First Three Years of Life and the Early Adolescent: Influences of Biology and Behavior - Implications for Child Rearing. International Pediatrics/Vol. 19/No. 2/2004
7. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive Function in Preschool Children after Epilepsy Surgery: Rationale for Early Intervention. Epilepsia. 2005,46:561-67.
8. Payne ET, Zhao XY, Frndova H, *et al.* Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. Brain. 2014, 137:1429-38
9. Sourbron J, Klinkenberg S, Kuijk SMJ, *et al.* Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. Childs Nerv Syst. 2020,36:1099-1109.
10. Belete, T. M. (2023). Recent progress in the development of new antiepileptic drugs with novel targets. Annals of Neurosciences, 30(4), 262 276.
11. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, *et al.* Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2020,24(6).
12. Wirrell E, Camfield C, Camfield P, *et al.* Prognostic Significance of Failure of the Initial Antiepileptic Drug in Children with Absence Epilepsy. Epilepsia. 2001,42:760-63.
13. Winesett SP, Bessone SK, Kossoff EHW. The ketogenic diet in pharmacoresistant childhood epilepsy. Expert Rev Neurother. 2015,15:621-8.
14. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, *et al.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open. 2018,3:175-92.
15. Veggiotti P, Burlina A, Coppola G, *et al.* The ketogenic diet for Dravet syndrome and other epileptic encephalopathies: An Italian consensus. Epilepsia. 2011,52:83-89.
16. Cervenka MC, Wood S, Bagary M, *et al.* International Recommendations for the Management of Adults Treated With Ketogenic Diet Therapies. Neurol Clin Pract. 2021,11:385-97
17. Van der Louw E, Hurk DVD, Neal E, *et al.* Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2016,20:798-809
18. Van der Louw E, Aldaz V, Harvey J, *et al.* Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. Developmental medicine and child neurology, 2020,62(1), 48–56.
19. Berkel AAV, IJff DM, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. Epilepsy Behav. 2018,87:69-77.
20. Hallbook T, Lundgren J, Rosen I. Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. Epilepsia. 2007,48:59-65.
21. Nerurkar LJ, Buttle J, Symonds S, M Zuberi, A. Brunklaus. The ketogenic diet in drug resistant epilepsy of early childhood (<3years): Indications, tolerability and outcomes. Developmental Medicine and Child Neurology 2019:61:45
22. Klepper J, Akman C, Armeno M, *et al.* Glut1 Deficiency Syndrome: State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. Epilepsia Open. 2020,13:354-65.
23. Sofou K, Dahlin M, Hallbook T, *et al.* Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. J Inherit Metab Dis. 2017,40:237-45.

KETOCAL® 3:1 | POUDRE

KetoCal® 3:1 est une formule cétogène nutritionnellement complète dans un ratio 3:1 (lipides:glucides et protéines) de la naissance à 1 an et comme aliment complémentaire pour les nourrissons et les enfants de plus de 3 ans.

KETOCAL® 4:1 | POUDRE

KetoCal® 4:1 peut être utilisé comme seule source de nutrition pour les enfants de 1 à 10 ans ou en complément de l'alimentation pour les personnes de plus de 10 ans. Il est disponible non aromatisé ou aromatisé à la vanille (à partir de 3 ans) dans un ratio 4:1 (lipides:glucides et protéines).

LIQUIGEN® |

Liquigen® est une huile de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) émulsifiée, composée d'environ 50% d'huile de TCM et 50% d'eau. Liquigen® est une alternative crémeuse et agréable à l'huile de TCM traditionnelle et se mélange facilement avec d'autres liquides et aliments modulaires.

HUILE DE TCM® |

L'Huile de TCM® (triglycérides à chaîne moyenne) est une huile non aromatisée qui peut être mélangée avec des liquides, utilisée dans des aliments modulaires ou incorporée dans des recettes.

KETOCAL® 3:1 | Résumés d'études

TITRE DE LA PUBLICATION	AUTEUR DE LA PUBLICATION	ANNÉE DE PUBLICATION	ÂGE DE LA POPULATION ÉTUDIÉE	TYPE D'ALIMENTATION	N° DE PAGE
1. **Paroxysmal exercise-induced dyskinesia, writer's cramp, migraine with aura and absence epilepsy in twin brothers with a novel SLC2A1 missense mutation**	Urbizu *et al.*	2010	Jumaux ayant développé des symptômes entre 5 et 10 ans (initiation du RC à 11 ans)	Oral	9
2. **Enteral and Parenteral Applications of ketogenic diet Therapy: Experiences From Four Centers. Infant, Child, & Adolescent Nutrition**	Zupec-Kania *et al.*	2011	1 an et 9 mois - 11 ans	Nutrition entérale	10
3. **Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy**	Van der Louw E *et al.*	2016	Recommandations pour les nourrissons (< 2ans)	Orale et/ou nutrition entérale	12
4. **The ketogenic diet in children 3 years of age or younger: a 10-year single-center experience**	Kim SH *et al.*	2019	Âge moyen au début du RC de 1,4 ± 0,8 an	Orale	13
5. **The Ketogenic Diet Including Breast Milk for Treatment of Infants with Severe Childhood Epilepsy: Feasibility, Safety, and Effectivenes**	Dressler A, *et al.*	2020	Nourrissons de 14,6 jours à 12 mois au moment de l'initiation du RC	Orale	14
6. **Oral desenzitization with KetoCal® in an infant with ketogenic diet and cow's milk protein allergy**	Provedo, C. B. *et al.*	2022	1 nourrisson de 9 mois	Orale	15

1. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia, writer's cramp, migraine with aura and absence epilepsy in twin brothers with a novel SLC2A1 missense mutation

Auteurs / Année : Urbizu A, Cuenca-León E, Raspall-Chaure M, Gratacòs M, Conill J, Redecillas S, Roig-Quilis M, Macaya A. J Neurol Sci. 2010 Aug;295(1-2):110-3.

Objectifs : Décrire le cas de deux frères jumeaux monochorioniques qui ont progressivement développé, entre l'âge de 5 et 10 ans, une combinaison de troubles neurologiques épisodiques comprenant une dyskinésie paroxystique induite par l'effort (DPE), des migraines sans ou avec aura, des crises d'absence et une crampe de l'écrivain. Ils ont été traités avec succès par régime cétogène (RC).

Présentation des patients :

Ces jumeaux caucasiens monochorioniques sont nés normalement après une grossesse sans complications. Leurs parents étaient en bonne santé, non consanguins et ils avaient un frère aîné en bonne santé.

À partir de l'âge de 5 ans, les deux jumeaux ont développé des épisodes de démarche maladroite et de fatigue associée dans les jambes, provoqués par un effort physique prolongé.

Comme les épisodes étaient clairement compatibles avec le diagnostic de DPE, souvent associé à une épilepsie, des enregistrements vidéo-électroencéphalographiques (EEG) ont été réalisés alors que les jumeaux étaient âgés de 9 ans, révélant des décharges épileptiques généralisées intercritiques. Des décharges généralisées avec pointes brèves et ondes lentes, corrélées à des crises d'absence, ont été enregistrées pendant l'hyperventilation ou spontanément.

Les patients souffraient également de céphalées pulsatiles épisodiques, modérées à sévères, qui répondaient aux critères de la Classification Internationale des Céphalées (ICHD) de migraine sans aura. L'un des deux jumeaux a également développé deux épisodes de migraine avec aura.

À l'âge de 10 ans pour l'un et de 11 ans pour l'autre, les jumeaux ont développé des troubles de l'écriture, correspondant à une crampe de l'écrivain, lorsqu'ils écrivaient durant 5 à 10 minutes.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) a révélé un faible rapport glucose LCR/sang chez les deux patients, avec des valeurs respectives de 0,4 et 0,37 (valeurs normales > 0,60).

L'analyse mutationnelle du gène SLC2A1 a alors identifié une mutation faux-sens hétérozygote de novo dans l'exon 4, qui perturbe le transport du glucose in vitro, ce qui a permis de poser le diagnostic de syndrome du déficit en GLUT-1.

TRAITEMENTS

- Pour remédier aux épisodes de DPE, une tentative de traitement par acétazolamide a été initiée, mais s'est révélée inefficace.
- Une fois l'absence épileptique diagnostiquée, un traitement par éthosuximide (25 mg/kg/jour) a entraîné une disparition immédiate des crises convulsives cliniques et une réduction marquée des anomalies à l'EEG. Après deux mois sous ce traitement, quelques épisodes d'absence ont de nouveau été signalés. L'ajout de valproate a provoqué une augmentation marquée des crises et a été interrompu.
- Un RC a été instauré à l'âge de 11 ans. Le régime consistait en un ratio 3:1 entre les lipides et les glucides, les apports en lipides ayant été assurés par un mélange de triglycérides à longue chaîne (KetoCal®). Les deux patients ont montré une amélioration immédiate de tous leurs symptômes. Il y a eu une résolution complète des crises et la DPE était beaucoup plus légère et ne se produisait qu'après un effort physique très prolongé. La crampe de l'écrivain s'est atténuée. L'EEG a confirmé la disparition des décharges et a montré une normalisation de l'activité de fond ; la dose d'éthosuximide a été réduite. Après six mois de régime, aucune céphalée sévère n'a été signalée.
- Une observance sous-optimale du régime, avec un taux sérique de bêta-hydroxybutyrate < 2 mmol/l, a entraîné une récurrence immédiate des épisodes de DPE et des crises d'absence.

CONCLUSIONS

Les troubles neurologiques paroxystiques constituent les principaux signes cliniques des formes les plus légères du spectre clinique du syndrome du déficit en GLUT-1. Ces signes peuvent être fluctuants, même chez un même individu, comme en témoigne chez les deux patients décrits la survenue d'une crampe de l'écrivain et d'une migraine avec aura sensorielle et dysphasique en plus du phénotype plus caractéristique d'absence épileptique et de dyskinésie paroxystique induite par l'effort.

Le régime cétogène reste la pierre angulaire du traitement, même dans les cas où les symptômes répondent aux glucides.

2. Enteral and parenteral applications of ketogenic diet therapy: Experiences from four centers

Auteur / Année : Zupec-Kania BA, Aldaz V, Montgomery ME, Kostas KC. ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition. 2011;3(5):274–81.

Objectifs : Présenter les applications entérales et parentérales possibles du régime cétogène (RC) et fournir des exemples de modifications apportées au RC mises en œuvre avec succès dans quatre centres médicaux américains.

Voie d'administration du régime

Le RC doit être prescrit par une équipe médicale spécifiquement formée. La capacité des patients à manger et à boire en toute sécurité doit être vérifiée avant l'initiation du RC. Les troubles de la déglutition sont fréquents chez les personnes souffrant de troubles neurologiques sévères, chez lesquelles la pose d'une sonde d'alimentation entérale doit éventuellement être envisagée. Pour certains patients, la combinaison d'une alimentation entérale et orale est appropriée.

Le RC peut être bénéfique chez les personnes souffrant d'une exacerbation aiguë des crises, telles que l'état de mal épileptique ou le syndrome épileptique par infection fébrile[1]. En raison du risque d'aspiration, la nutrition orale n'est pas adaptée pendant ces évènements aigus. La nutrition entérale est généralement appropriée si la fonction intestinale est intacte et doit être considérée comme la première option. S'il a été médicalement établi que la nutrition entérale est inappropriée, la nutrition parentérale est envisagée. Cette dernière est réservée aux personnes dont le tube digestif ne fonctionne pas ou qui ne tolèrent pas la nutrition entérale.

VARIANTES DE RÉGIMES CÉTOGÈNES

Une efficacité équivalente a été établie pour le RC classique et le régime à base de triglycérides à chaîne moyenne (TCM)[2]. Le RC classique fournit 87 % (ratio 3:1) à 90 % (ratio 4:1) des calories provenant des lipides, le reste étant constitué de protéines et de glucides. Le régime à base de TCM fournit 70 % des calories provenant des lipides et autorise un apport beaucoup plus libéral en protéines et en glucides, ce qui aboutit à un ratio d'environ 1:1. Dans certaines situations, il est utile de combiner les deux types de traitement pour améliorer la tolérance et couvrir les besoins des patients. Des variantes plus récentes de ces régimes (notamment régime Atkins modifié et régime à faible indice glycémique) ont été conçues avec des principes moins stricts et une teneur en lipides plus faible ; elles sont destinées à être consommées par voie orale.

FORMULES CÉTOGÈNES

L'administration du RC sous forme de formule peut améliorer l'efficacité du contrôle des crises[3,4]. Les formules cétogènes disponibles dans le commerce sont KetoCal® (Nutricia) et RCF® (Abbott). KetoCal® est disponible en formules 3:1 et 4:1, qui sont enrichies en vitamines et minéraux et ont été développées spécifiquement pour le RC. RCF® est une préparation concentrée sans glucides, formulée pour les nourrissons, à laquelle doivent être ajoutés des lipides et des glucides pour la rendre cétogène. Les formules KetoCal® et RCF® peuvent également être modifiées pour atteindre des objectifs spécifiques, par exemple en ajoutant des lipides pour augmenter le ratio ou des protéines ou des glucides pour le réduire.

Le choix du RC doit tenir compte de différents paramètres, dont les éventuelles allergies. L'intolérance au lactose est fréquente chez les enfants et les adultes. RCF® ne contient pas de lactose, et KetoCal® 4:1 en poudre et en liquide a une très faible teneur en lactose. Les allergies aux protéines de lait et de soja peuvent également être une préoccupation. La gamme de produits KetoCal® contient des protéines de lait, et RCF® des protéines de soja.

NOURRISSONS

Les nourrissons deviennent plus facilement hypoglycémiques que les enfants plus âgés. Assurer un apport calorique complet pendant la transition vers le RC, sans jeûne, est utile pour minimiser ce phénomène. Les nourrissons allaités au sein peuvent continuer à l'être. Si la mère pompe son lait, le régime peut être calculé avec plus de précision. Les nourrissons atteints de spasmes infantiles ont montré une bonne réduction des crises convulsives sous RC et sont donc d'excellents candidats à ce traitement[5].

REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une affection fréquente chez les enfants présentant une déficience neurologique sévère. Bien qu'un régime riche en lipides puisse exacerber le RGO, ce dernier ne constitue pas une contre-indication au RC. Des modifications peuvent être apportées pour réduire le risque de symptômes de RGO, notamment des prises alimentaires fréquentes. L'ajustement des médicaments peut également être utile, notamment en réduisant les médicaments connus pour provoquer des nausées (c.-à-d. felbamate, topiramate, lacosamide, valproate, rufinamide) et en ajoutant ou augmentant les médicaments anti-RGO comme le lansoprazole ou la ranitidine.

Exemple de cas

- Fillette de 25 mois présentant une lésion cérébrale hypoxique et un œdème cérébral avec des crises convulsives cliniques et subcliniques intermittentes depuis le premier jour de vie. Ses crises étaient réfractaires aux médicaments. Elle avait un RGO et des antécédents de constipation. Elle était alimentée par une sonde gastrique et a subi une fundoplicature de Nissen.
- Le RC a été initié à un ratio 1:1 en utilisant une combinaison de Pediasure®, de poudre KetoCal® 3:1 et d'eau et administré en bolus équivalents 5 fois par jour. Au bout d'1 semaine, la patiente est passée à un ratio 2:1, puis 1 semaine plus tard, Pediasure® a été supprimé au profit de la formule KetoCal® 3:1.
- La patiente tolérait bien le ratio 3:1, malgré une exacerbation du RGO qui a pu être contrôlée par du lansoprazole. Dans les 19 jours ayant suivi le début du RC, les parents ont constaté une diminution des crises, une forte concentration urinaire de corps cétoniques et un enfant «plus vif».
- Pendant les 6 mois suivants, la patiente a bien toléré le ratio 3:1 et a continué à avoir un meilleur contrôle des crises. Le clonazépam a été supprimé et l'oxcarbazépine diminuée. Les calories ont été augmentées plusieurs fois au cours des 6 mois suivants pour permettre une prise de poids normale. L'oxcarbazépine a été arrêtée complètement et un ratio 3:1 a été poursuivi pendant 6 mois.
- Ensuite, la patiente a été progressivement passée à un ratio 1:1 et est restée exempte de crises.

CONCLUSIONS

Le RC est une thérapie nutritionnelle médicale bénéfique chez la majorité des patients.

Les enfants munis d'une sonde de nutrition entérale sont d'excellents candidats au RC en raison de la constance de l'observance et de la facilité de préparation du régime.

Le RC doit être considéré comme un traitement efficace qui peut améliorer la qualité de vie et réduire les coûts médicaux associés à l'incapacité de contrôler les crises convulsives.

1. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, Aberastury M, Silva W, Dulac O. (2010) Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). Epilepsia 51:2033–2037.
2. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. (2009) A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. Epilepsia 50:1109–1117.
3. Kossoff EH, McGrogan JR, Freeman JM. (2004) Benefits of an all-liquid ketogenic diet. Epilepsia 45:1163.
4. Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. (2005) Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. Pediatr Neurol 32:81–83.
5. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. (2002) Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. Pediatrics 2002 109:780–783.

3. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy

Auteur / Année : Van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, Thompson L, Marchió M, Dudzińska M, Dressler A, Klepper J, Auvin S, Cross JH. Eur J Paediatr Neurol. 2016 Nov;20(6):798–809.

Contexte et objectif : Pendant longtemps, le régime cétogène (RC) n'était pas recommandé chez les nourrissons (moins de 2 ans), qui constituent une population vulnérable ayant des besoins nutritionnels spécifiques. Toutefois, il a récemment été montré que le RC est très efficace et bien toléré chez les nourrissons épileptiques, chez qui une absence de crises est souvent obtenue et maintenue[1]. Une formule avec un ratio 3:1 est désormais disponible, facilitant l'administration du RC dans cette population de patients. Ce travail avait pour objectif d'élaborer des recommandations pratiques spécifiques relatives au RC chez les nourrissons épileptiques.

Méthodes

En avril 2015, un groupe de cinq experts a été constitué afin de rédiger une déclaration de consensus sur le RC chez le nourrisson. Le manuscrit a été revu et amendé par 10 experts internationaux. Un consensus a été atteint concernant les recommandations sur la manière dont le régime doit être administré et chez qui.

RECOMMANDATIONS

Indications, choix du régime et initiation

Le RC est actuellement utilisé chez les nourrissons atteints de syndromes épileptiques réfractaires, tels que les spasmes infantiles, le syndrome d'Ohtahara, l'épilepsie avec crises migrantes et l'épilepsie avec crises focales en attente de chirurgie épileptique. Il existe également d'autres affections pour lesquelles le RC est le traitement de choix, telles que le déficit en transporteur de glucose de type 1 (GLUT-1) et le déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH).

Le RC devrait être initié par une équipe multidisciplinaire, en milieu hospitalier chez les nourrissons de < 12 mois, sans jeûne préalable, en débutant à un ratio 1:1. Il est recommandé de passer progressivement à un ratio 3:1 pour répondre aux besoins en protéines. Le régime peut être adapté à un ratio plus faible (2,5 ou 2:1) ou plus élevé (3,5 ou 4:1) en fonction du niveau de cétose et de la tolérance. Une formule avec un ratio 3:1 peut être utilisée seule ou combinée avec du lait maternel.

Besoins nutritionnels

- **Énergie :** Les besoins énergétiques doivent être basés sur les apports consignés dans le journal alimentaire, comparés aux apports journaliers recommandés (AJR) pour l'âge et le sexe. En cas de cassure récente de la courbe de croissance ou de retard de croissance, les apports énergétiques doivent être augmentés en utilisant le rapport poids/âge ou poids/taille idéal pour rattraper le retard de croissance.
- Protéines : Les besoins protéiques des nourrissons épileptiques sont les mêmes que ceux des nourrissons en bonne santé. Les apports doivent donc se baser sur les AJR. Le régime doit être adapté fréquemment (parfois hebdomadairement) en fonction de la prise de poids.
- **Glucides :** La quantité autorisée de glucides est répartie sur toute la journée pour éviter des effets indésirables tels qu'une hypoglycémie ou une cétose excessive. Les édulcorants artificiels doivent être évités chez les nourrissons. L'introduction d'aliments solides, lorsque l'âge et le développement le permettent, augmente la quantité de fibres, car la constipation est un effet indésirable fréquent du RC. La présence potentielle de glucides absorbables dans les médicaments et suppléments ne doit pas être négligée. Le médecin traitant devrait consulter le pharmacien pour trouver des médicaments appropriés (alternatifs) sans sucre.
- **Liquides :** La restriction hydrique peut favoriser la formation de calculs rénaux ; une hydratation adéquate est donc nécessaire. Un apport en liquide adapté à l'âge et au poids de l'enfant est conseillé sur la base de l'AJR, en proposant des liquides tout au long de la journée.
- **Vitamines et minéraux :** Le RC classique ne contient pas suffisamment de micronutriments[2]. L'apport doit être calculé individuellement en fonction des AJR pour l'âge et le poids. Lorsque l'on commence à sevrer un enfant du lait infantile, il convient d'évaluer les apports en micronutriments et d'initier une supplémentation si nécessaire (par ex. lorsque le lait infantile contribue à < 80 % des besoins énergétiques).

Surveillance

- **Allaitement :** Lors de l'initiation du RC, il est possible de continuer à utiliser une quantité limitée de lait maternel exprimé combiné/mélangé à la préparation cétogène 3:1. Sinon, une quantité limitée de lait infantile standard peut être combinée/mélangée à la formule cétogène.
  Dans certains cas (par ex. jeune nourrisson), l'allaitement peut être possible après l'administration d'une quantité contrôlée de formule cétogène, en fonction de la réduction des crises et du niveau de cétose. Dans cette situation, l'utilisation d'une formule cétogène 3:1 est recommandée. Dans certains cas, une préparation cétogène 4:1 peut être nécessaire, mais elle ne doit être utilisée qu'après un calcul rigoureux et une surveillance minutieuse.
- **Glucose :** Il existe un risque d'hypoglycémie durant l'initiation du RC, raison pour laquelle la glycémie devrait être mesurée deux fois par jour (ou plus en présence de symptômes d'hypoglycémie) au début, puis quotidiennement.
- **Corps cétoniques :** Durant la transition vers un RC, les taux sanguins de corps cétoniques augmentent. En outre, il existe un risque accru de cétose excessive et d'acidose métabolique en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (par ex. topiramate ou zonisamide)[3]. Il convient également de tenir compte du risque accru d'hypercétose en cas de maladie intercurrente, en raison d'apports énergétiques et glucidiques réduits combinés à un métabolisme accru en lien avec la maladie. La surveillance des corps cétoniques permet d'atteindre un niveau thérapeutique sans risque de symptômes de cétose excessive.
- **Troubles gastro-intestinaux :** Les enfants souffrant d'un reflux gastro-œsophagien préexistant risquent de voir leurs symptômes exacerbés par un régime riche en lipides en raison de la vidange gastrique retardée. L'optimisation du traitement anti-reflux contribue à atténuer les symptômes. La constipation est la complication la plus courante du RC et peut déjà être présente avant le début du régime. Malgré les changements alimentaires visant à atténuer le problème, de nombreux enfants ont besoin d'un traitement médicamenteux supplémentaire. Les vomissements, les nausées, la diarrhée et l'inconfort abdominal sont d'autres effets indésirables courants du RC, mais ils peuvent généralement être atténués par une intervention diététique. En augmentant progressivement la quantité de lipides, le risque d'effets indésirables est limité.
- **Carences nutritionnelles :** Les enfants souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante présentent un risque de carence en vitamine D avant même l'initiation du RC. Durant le RC, d'autres carences, notamment en sélénium ou en magnésium, peuvent survenir. Une surveillance appropriée et, le cas échéant, une supplémentation, permettent d'y remédier.
- **Calculs rénaux :** Le RC chez les nourrissons pourrait être associé à un risque accru de calculs rénaux par rapport aux enfants plus âgés. La prise orale quotidienne de citrate de potassium qui, théoriquement, alcalinise l'urine et solubilise le calcium urinaire peut être suggérée pour prévenir les calculs rénaux, en particulier chez les patients avec plusieurs facteurs de risque.

Évaluation et arrêt du RC

L'objectif global du traitement est de réduire voire de contrôler les crises d'épilepsie. D'autres bénéfices secondaires peuvent être espérés, tels que la réduction des médicaments antiépileptiques, ainsi qu'une augmentation de la vigilance et de l'attention, bien qu'aucun de ces bénéfices ne puisse être prédit. Le RC doit être maintenu pendant 2 à 3 mois avant d'évaluer son efficacité. Pendant cette période, un ajustement du régime peut s'avérer nécessaire. Chez les nourrissons atteints de spasmes infantiles traités par RC, une évaluation par un neurologue devrait avoir lieu après 1 mois afin d'envisager un traitement supplémentaire.

Le RC est généralement poursuivi pendant au moins 2 ans chez les enfants ayant obtenu un contrôle efficace des crises.

PRÉPARATION	INITIATION	PHASE DE TRAITEMENT
	1:1 > 2:1 > 3:1	3 mois > arrêt/poursuite > 2 ans
Exclusion de contre-indications **Préparation du traitement** Antécédents médicaux Statut nutritionnel Apports nutritionnels habituels Adaptation du traitement médicamenteux si apport glucidique	**Hospitalisation si <12 mois** **Initiation à 1:1 et augmentation jusquà 3:1** RC pur ou associé au lait maternel **Besoins nutritionnels** Énergie Protéines Liquide **Apports nutritionnels/croissance :** quotidiennement **Surveillance de base** **Ajustement** **Glycémie :** 2x/jour **Cétonémie ou cétonurie :** 2x/jour	**Efficacité du RC :** journal des crises (EEG si nécessaire) **Tolérance du RC : GI, sommeil, comportement, appétit** **Apports nutritionnels/croissance :** hebdomadairement **Surveillance clinique** **Surveillance sang/urine :** quotidiennement **Échographie rénale:** après 12 mois

ÉVALUATION CLINIQUE ET PARACLINIQUE LORS DE L'INITIATION ET DURANT LE RÉGIME

HYPOGLYCÉMIE	HYPERCÉTOSE
Agitation Faible tonus corporel, léthargie, pâleur Alimentation insuffisante Hypothermie, extrémités froides et moites Cyanose	Respiration rapide, fréquence cardiaque accrue Flush facial Irritabilité Vomissements Lethargie Alimentation insuffisante

Figure : Aperçu de la préparation, de l'initiation et du déroulement du régime cétogène chez les nourrissons
EEG : électroencéphalogramme ; GI : gastro-intestinal.

CONCLUSIONS

Le RC est efficace et bien toléré chez les nourrissons épileptiques, chez qui une absence de crises est souvent obtenue et maintenue.

Le RC devrait être initié par une équipe multidisciplinaire, en débutant à un ratio 1:1 et en visant progressivement un ratio 3:1.

Une surveillance appropriée doit être assurée lors de la phase d'initiation et tout au long du RC afin de pouvoir identifier et corriger d'éventuels effets indésirables et carences nutritionnelles.

L'efficacité du RC en termes de diminution de la fréquence des crises doit être évaluée après 3 mois. En cas de contrôle efficace des crises, le RC est généralement poursuivi pendant 2 ans.

1. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Gröppel G, Mühlebner A, Samueli S, Grabner V, Abraham K, Benninger F, Feucht M. (2015) The ketogenic diet in infants--Advantages of early use. Epilepsy Res. 116:53–58.
2. Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, Chaffe HM, Jeanes YM, Aitkenhead H, Cross JH. (2012) The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. J Hum Nutr Diet. 25:16–26.
3. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA. (2002) Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. Epilepsia. 43:1072–1075.

Nathan, 6 ans, États-Unis

4. The ketogenic diet in children 3 years of age or younger: a 10-year single-center experience

Auteurs / Année : Kim SH, Shaw A, Blackford R, Lowman W, Laux LC, Millichap JJ, Nordli DR Jr. Sci Rep. 2019 Jun 19;9(1):8736.

Objectif: Étudier rétrospectivement 10 ans d'utilisation du régime cétogène (RC) et caractériser son application chez les enfants ayant une épilepsie pharmacorésistante

Population étudiée :

Au total, 109 patients de moins de 3 ans (50 garçons/59 filles) ayant une épilepsie résistante aux traitements pharmacologiques (persistance des crises malgré ≥ 2 anticonvulsivants) et ayant expérimenté le RC. L'âge moyen au début du RC était de 1,4 ± 0,8 an.

DESIGN

Étude rétrospective effectuée sur la base des dossiers médicaux de tous les enfants de moins de 3 ans traités par RC entre avril 2004 et juin 2014 au Lurie Children's Hospital, Chicago, États-Unis.

Les patients étaient classés en deux groupes : patients ayant arrêté précocement le régime (moins de 3 mois, n = 12) et patients ayant adhéré au régime au moins 3 mois (n = 97).

Ensuite, le groupe « adhérents » a été divisé en quatre groupes en fonction du pourcentage de réduction des crises à 3 mois : contrôle total des crises, amélioration > 90 %, amélioration entre 50 et 90 %, et amélioration < 50 %. Les patients répondeurs étaient ceux avec une réduction des crises > 50 %. La fréquence des crises était rapportée par les parents et par les examens électroencéphalographiques.

Le RC était dispensé sous une forme adaptée à chaque patient : forme liquide (32 %), forme solide (33 %), ou combinaison des deux (33 %). Les aliments liquides incluaient les formules KetoCal® et Ross Carbohydrate Free®. La composition et les éventuelles supplémentations en vitamines étaient calculées par les diététiciens en fonction des besoins des patients.

Le RC débutait avec un ratio 1:1 (quantité d'acides gras = quantité de glucides + protéines) sans jeûne préalable. Le ratio était progressivement augmenté pour atteindre 3:1 au Jour 3. Au Jour 4, les patients étaient renvoyés à domicile et devaient maintenir ce ratio, sans restriction hydrique. Ils ont bénéficié d'un suivi à 1 mois après le début du RC, puis tous les 3 mois. Les modalités du régime étaient parfois adaptées pour maximiser le contrôle des crises et minimiser les effets indésirables tout en maintenant une croissance appropriée.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Identifier les facteurs prédictifs de résultats favorables.

Étudier les raisons d'arrêts précoces du régime en fonction de l'âge, de la formulation et des éventuels effets indésirables.

Évaluer l'efficacité du RC par rapport au syndrome épileptique et son étiologie, en particulier quand une composante génétique a été mise en évidence.

STATISTIQUES

Les variables entre les deux groupes (arrêts précoces vs. adhérents) ont été comparées à l'aide du test de Student à deux échantillons indépendants ou du test de Mann-Whitney pour les variables continues. Les variables catégorielles ont été analysées avec le test du Khi-deux de Pearson. Le seuil de significativité était $p < 0,05$.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

La durée moyenne du RC était d'1,1 an (écart interquartile : 0,5–2,2 ans). La cétose urinaire a été atteinte chez tous les patients sauf un.

Seuls 12 des 109 participants (11 %) ont arrêté le RC après moins de 3 mois, principalement car les parents des patients le trouvaient trop rigide (7/12), mais aussi à cause de son manque d'efficacité (3/12) et d'effets indésirables (2/12).

Après 3 mois de RC, un effet a été mis en évidence chez 39 % (42/109 patients), avec une réduction des crises épileptiques de plus de 50 %. Un contrôle complet des crises a été atteint chez 18 % des patients (20/109) et un contrôle > 90 % chez 3 patients.

Une plus grande réduction des crises grâce au RC était visible chez les enfants ayant une mutation génétique ou une anomalie chromosomique comparé aux autres patients ($p = 0,03$). À l'inverse, il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'âge au début des crises épileptiques et au début du RC, ni en fonction des anormalités électroencéphalographiques. Aucun lien n'a été identifié entre une étiologie spécifique et la réponse au traitement.

CONCLUSIONS

Ces résultats confirment la sécurité, l'efficacité et la bonne tolérance du régime cétogène comme traitement chez le nourrisson avec épilepsie pharmacorésistante. La mise en évidence précoce de mutations ou d'anomalies génétiques pourrait permettre d'identifier les enfants les plus à même de bénéficier du régime cétogène.

5. The ketogenic diet including breast milk for treatment of infants with severe childhood epilepsy: feasibility, safety, and effectiveness

Auteur / Année : Dressler A, Häfele C, Giordano V, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, Gröppel G, Samueli S, Feucht M, Male C, Repa A. Breastfeed Med. 2020 Feb;15(2):72–78.

Objectif : Analyser la faisabilité, l'efficacité et la sécurité d'un régime cétogène (RC) incluant du lait maternel par rapport à un RC standard sans allaitement maternel chez les nourrissons de moins d'1 an.

Population etudiee

79 nourrissons traités par RC dans le département de pédiatrie de l'Université de médecine de Vienne, Autriche, de septembre 1999 à décembre 2018.

DESIGN

Étude rétrospective de données extraites d'une base de données longitudinale prospective. Les données ont été saisies à 1, 3, 6 et 12 mois après le début du RC à partir des dossiers médicaux et des journaux des patients.

La majorité des nourrissons (63/79 ; 80 %) recevaient déjà exclusivement du lait infantile et ont donc reçu le RC standard. Les nourrissons allaités (16/79 ; 20 % ; exclusivement : 10/79 ; 12,7 % ; partiellement : 6/79 ; 7,6 %) ont reçu le RC avec inclusion de lait maternel. Les données de base étaient répertoriées 3 mois avant l'initiation du RC.

Le RC a été initié sans jeûne ou restriction hydrique préalable, à un ratio lipides/glucides-protéines de 1:1. Pour ce faire, une formule cétogène (KetoCal® ; ratio 3:1 ou 4:1) a été mélangée à du lait infantile ou à du lait maternel exprimé. Pour optimiser la teneur en lipides et maximiser la quantité de lait maternel, les mères ont été invitées à fournir du lait maternel pompé. Les quantités de la formule cétogène ont ensuite été augmentées progressivement pour atteindre un ratio 3:1.

Après avoir atteint une cétose stable, le ratio lipides/glucides-protéines a à nouveau été abaissé pour permettre l'ingestion d'une quantité maximale de lait maternel ou infantile.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Le critère d'évaluation primaire était la durée jusqu'à l'atteinte d'une cétose cliniquement pertinente (≥ 2 mmol/L de bêta-hydroxybutyrate).

Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient le taux de réponse au traitement et l'absence de crises convulsives à 3 mois et à la dernière visite de suivi, ainsi que le score z du poids et de la taille après 3 mois.

En outre, la poursuite de l'allaitement, les apports nutritionnels, la croissance et les effets indésirables ont été analysés.

STATISTIQUES

Les données ont été exprimées en fréquence, médiane, écart interquartile (EIQ) et extrêmes, selon le cas. Pour les comparaisons entre les groupes, les médianes, les rapports des chances, les intervalles de confiance et le test du khi-deux de Pearson, le test de la médiane (k échantillons) et l'estimateur de Hodge-Lehmann (différence médiane) ont été utilisés selon le cas. Pour les nourrissons ne recevant plus le RC à 3 mois, la dernière visite de suivi sous RC a été utilisée pour l'analyse. Le niveau de signification a été fixé à $p < 0,05$.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

L'âge médian des nourrissons était de 6,2 mois (EIQ 4,4–8,4 mois ; extrêmes 14,6 jours–12 mois) au moment de l'introduction du RC.

Ceux ayant reçu du lait maternel dans le cadre du RC ont atteint une cétose cliniquement pertinente en 47 heures (EIQ 24–95), contre 41 heures (EIQ 22–70 ; $p = 0,779$) chez les nourrissons sous RC standard. Les taux de bêta-hydroxybutyrate au jour 2 étaient respectivement de 3,1 mmol/L (EIQ 0,5–4,9) et de 3,8 mmol/L (EIQ 2,2–4,9). Les nourrissons ayant reçu du lait maternel ingéraient des quantités plus élevées de glucides à l'état de référence et de calories à 3 mois.

Tous groupes confondus, deux tiers des nourrissons ont montré une diminution des crises > 50 % et chez environ un tiers des patients, les crises avaient totalement cessé à 3 mois. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne l'absence de crises et les effets indésirables. Aucune infection n'est survenue chez les nourrissons recevant du lait maternel. La croissance n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Chez 31 % des nourrissons ayant reçu du lait maternel, l'allaitement a été poursuivi après le RC, et chez 25 %, l'inclusion de lait maternel et l'allaitement ont été maintenus jusqu'au sevrage complet. Avant la sortie de l'hôpital, la quantité médiane de lait maternel incluse était de 90 ml/jour (EIQ 53–203), ce qui équivaut à une proportion médiane de 9 % (EIQ 6–15).

CONCLUSIONS

Une cétose appropriée a été atteinte en l'espace de 48 heures et maintenue chez la plupart des nourrissons. L'incorporation du lait maternel dans le RC est faisable, sûre et efficace. Il est suggéré de poursuivre l'allaitement lors de l'initiation du RC, administré au biberon en formule cétogène.

Les effets bénéfiques à long terme du lait maternel en termes de croissance, de développement cognitif et d'effets sur le microbiome intestinal doivent être explorés dans de futures études.

6. Oral desensitization with KetoCal® in an infant with ketogenic diet and cow's milk protein allergy

Auteurs / Année : Provedo, C. B., Ibeas, M. A. M., Del Pozo, R. L., Arjona, A. M. M., Rodríguez, M. B., & Del Río Camacho, G. Nutricion Hospitalaria. 2022;38(6): 1427-1431.

Objectifs : Présenter un cas clinique concernant un nourrisson allergique aux protéines de lait de vache de type IgE, chez qui un régime cétogène (RC) est envisagé en raison d'une encéphalopathie épileptique réfractaire.

Prise en charge et traitements

Le nourrisson étudié est un garçon de 9 mois sans antécédents médicaux significatifs, hospitalisé car présentant des spasmes épileptiques et une régression du développement psychomoteur.

Un électroencéphalogramme (EEG), révèle des anomalies épileptiques multifocales et un motif de suppression de l'activité cérébrale en sommeil.

Des études métaboliques, une IRM cérébrale et un échocardiogramme sont réalisés et ne révèlent aucune anomalie. Les analyses sanguines et urinaires, y compris le profil nutritionnel et lipidique, sont dans les limites normales. Une analyse moléculaire par séquençage de nouvelle génération (NGS) confirme une mutation hétérozygote de novo dans le gène SCN2A, associée à une épilepsie.

Suite au diagnostic d'encéphalopathie épileptique avec une absence de réponse aux médicaments antiépileptiques, dont l'ACTH ou le midazolam, et après avoir exclu toute contre-indication clinique et analytique, l'initiation progressive d'un RC classique 3:1 est programmée alors qu'il est encore hospitalisé. En parallèle, il continue de prendre de la vigabatrine et de la zonisamide, pour lesquels il répond partiellement.

DESCRITPION DU CAS CLINIQUE

- Un RC classique de ratio 3:1 est initié avec 740 kcal/jour, sous forme de purées d'aliments naturels et de KetoCal® 3:1 en poudre. Le nourrisson présentait également une allergie médiée par les IgE aux protéines de lait de vache, et l'utilisation de formule adaptée a été introduit en parallèle de KetoCal® 3:1. Une tentative de désensibilisation rapide avec KetoCal® 3:1 a été entreprise, visant à habituer progressivement le système immunitaire du nourrisson aux protéines de lait de vache afin d'utiliser la formule dans le cadre du RC. Cela a été interrompue en raison d'une réaction allergique sévère.
- Par la suite, le RC a été poursuivie exclusivement avec des aliments naturels, sans utilisation de KetoCal®. Après 3 mois de RC, le patient a connu une diminution de plus de 50% des crises. Cependant, des complications telles que des crises de reflux gastro-œsophagien, une hypercalciurie avec lithiase rénale et des troubles neurologiques ont été observées. Le RC a été adaptée pour résoudre ces problèmes, notamment en réduisant le ratio à 2:1.
- 10 mois après l'initiation du RC, une seconde désensibilisation avec KetoCal® 3:1 a été réalisée avec succès, ce qui a permis d'introduire la formule cétogène dans le régime alimentaire du patient. L'administration du KetoCal® 3:1 a été bien tolérée et les niveaux d'IgE ont diminué progressivement.
- A l'âge de 22 mois et après un an de RC, le perampanel est ajouté au traitement comprenant déjà de la vigabatrine et de la zonisamide, ce qui permet au patient de devenir libre de crises.
- Après 2 ans et demi de RC, alors qu'il était sous zonisamide et perampanel et libre de crise, un EEG a montré un ralentissement de l'activité cérébrale sans anomalies épileptiformes. Le traitement a été progressivement arrêté sur trois mois sans réapparition de crises ni détérioration neurologique lors du retour à une alimentation normale. Une exposition au lait de vache pendant cette période s'est déroulée sans incident.

CONCLUSIONS

Une désensibilisation avec KetoCal® 3:1 a été entreprise, permettant au nourrisson de tolérer le produit dans son régime alimentaire cétogène. Son état clinique s'est amélioré jusqu'à obtenir une liberté de crises en combinant le RC et les médicaments antiépileptiques.

L'utilisation de KetoCal® 3:1 a également permis au patient de développer une tolérance totale aux produits laitiers une fois le régime cétogène terminé.

KETOCAL® 4:1 | Résumés d'études

TITRE DE LA PUBLICATION	AUTEUR DE LA PUBLICATION	ANNÉE DE PUBLICATION	ÂGE DE LA POPULATION ÉTUDIÉE	TYPE D'ALIMENTATION	N° DE PAGE
1. **Effects of Ketogenic diet on epileptiform activity in children with therapy resistant epilepsy**	Hallböök *et al.*	2007	2 - 15 ans	Nutrition entérale/ Orale	21
2. **A case-control evaluation of the ketogenic diet versus adrenocorticotropic hormone (ACTH) for new-onset infantile spasms**	Kossoff *et al.*	2008	1 - 12 mois (à l'apparition des premiers symptomes)	Orale	22
3. **Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood**	Coppola *et al.*	2010	3 mois - 5 ans	Orale	23
4. **Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants**	Hong *et al.*	2010	Âge moyen de 1,2 ans	Orale	24
5. **Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES)**	Nabbout *et al.*	2010	54 - 98 mois (début de l'état de mal epileptique)	Nutrition entérale	25
6. **The ketogenic diet in treatment of two adults with prolonged nonconvulsive status epilepticus**	Wusthoff *et al.*	2010	29 - 34 ans	Nutrition entérale	26
7. **The ketogenic diet for medically and surgically refractory status epilepticus in the neurocritical care unit**	Cervenka *et al.*	2011	49 ans	Nutrition entérale	27
8. **Prospective study of the modified atkins diet in combination with a ketogenic liquid supplement during the initial month**	Kossoff *et al.*	2011	3 - 16 ans	Orale	28
9. **Management of long-term ketogenic parenteral nutrition (KPN)**	Roan *et al.*	2011	19 ans	Nutrition parentérale	29
10. **Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia**	Cusmai *et al.*	2012	3 - 6 mois	Orale	30
11. **Modified atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy**	El-Rashidy *et al.*	2013	12 - 36 mois	Orale	32

TITRE DE LA PUBLICATION	AUTEUR DE LA PUBLICATION	ANNÉE DE PUBLICATION	ÂGE DE LA POPULATION ÉTUDIÉE	TYPE D'ALIMENTATION	N° DE PAGE
12. **Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy**	Kossoff *et al.*	2013	15 – 44 ans	Orale	33
13. **A decade of the Modified Atkins Diet (2003-2013): Results, Insights, and Future directions**	Kossof *et al.*	2013	434 patients (92 adultes et 342 enfants)	Orale/Nutrition entérale	34
14. **Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: An open prospective study**	Pires *et al.*	2013	Âge moyen de 9,4 mois	Orale	36
15. **Ketogenic diet in 3 cases of childhood refractory status epilepticus**	Sort *et al.*	2013	3 - 10 ans	Nutrition entérale	37
16. **Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children**	Suo *et al.*	2013	2 - 17 ans et 8 mois	Orale	38
17. **Ketogenic diet in pediatric patients with refractory focal status epilepticus**	Caraballo *et al.*	2014	2 - 9 ans	Nutrition entérale	40
18. **Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen**	Dressler *et al.*	2015	Âge moyen de 4,03 ans	Orale	41
19. **The Ketogenic diet in infants - Advantages of early use**	Dressler *et al.*	2015	Âge moyen de 2,86 ans	Oral	42
20. **Ketogenic diet treatment for paediatric super-refractory status epilepticus**	Appavu *et al.*	2016	2 - 16 ans	Nutrition entérale/ parentérale	43
21. **Limited efficacy of the ketogenic diet in the treatment of highly refractory epileptic spasms**	Hussain SA, *et al.*	2016	22 patients d'âge médian 5,2 mois à l'apparition des symptomes	Orale	44
22. **Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial**	IJff DM *et al.*	2016	50 patients âgés de 1,1 à 16,5 ans	Orale/Nutrition entérale	45
23. **The efficacy of the Ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder**	Ashrafi *et al.*	2017	12 mois - 5 ans	Orale	47
24. **The use of a formula-based Ketogenic diet in children with refractory epilepsy**	Sampaio *et al.*	2017	9 mois - 16 ans	Nutrition entérale/ Orale	49
25. **Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: a single center experience from Turkey**	Guzel O *et al.*	2019	389 patients âgés de 6 mois à 18 ans	Nutrition entérale/ Orale	50

KETOCAL® 4:1 | Résumés d'études (suite)

TITRE DE LA PUBLICATION	AUTEUR DE LA PUBLICATION	ANNÉE DE PUBLICATION	ÂGE DE LA POPULATION ÉTUDIÉE	TYPE D'ALIMENTATION	N° DE PAGE
26. Effects of a Formula-Based ketogenic diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3 Year-Old Patients under Classic ketogenic diet	Karimzadeh *et al.*	2019	1 - 3 ans	Orale	52
27. Initiation the Ketogenic diet in infants with treatment refractory epilepsy while maintaining a breast milk diet	Le Pichon JB, *et al.*	2019	9 nourrissons âgés de 1 à 13 mois	Orale	53
28. Incidence of potential adverse events during hospital-based ketogenic diet initiation among children with drug-resistant epilepsy	Mir A, *et al.*	2020	66 enfants d'âge moyen 48±38,4 mois	Orale	54
29. Safety and effectiveness of the prolonged treatment of children with a Ketogenic diet	Ruiz Herrero *et al.*	2020	3 mois - 12.6 ans	Nutrition entérale/ Orale	56
30. Long-term effectiveness and adverse effects of ketogenic diet therapy in infants with drug-resistant epilepsy treated at a single center in Argentina	Armeno M, *et al.*	2021	56 nourrissons ≥ 2 ans	Orale	58
31. Ketogenic diet in the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus at a Pediatric Intensive Care Unit: A Single-Center Experience	Breu *et al.*	2021	Âgemoyen de 13,7 mois (de 1,9 mois à 8,9 ans)	Nutrition entérale/ parentérale	60
32. Classic Ketogenic Diet and Modified Atkins Diet in SLC2A1 Positive and Negative Patients with Suspected GLUT1 Deficiency Syndrome: A Single Center Analysis of 18 Cases	Ruiz Herrero, J. *et al.*	2021	18 enfants entre 3,5 mois et 17,3 ans	Orale (KetoCal®, Liquigen et Huile de TCM)	62
33. The efficacy of non-fasting ketogenic diet protocol in the management of intractable epilepsy in pediatric patients: a single center study from Saudi Arabia	Ali, H. A. *et al.*	2022	16 enfants entre 1 et 14 ans	Orale/Nutrition entérale	64
34. Tolerance and response to ketogenic therapy in neonates and infants younger than 4 months. Case series in a hospital center in Medellín, Colombia	Serrano-Tabares *et al.*	2022	9 jours - 4 mois (24 jours en moyenne)	Orale	65
35. Impact of two ketogenic diet types in refractory childhood epilepsy	Elshafie, A. *et al.*	2023	40 enfants âgés de 4 mois à 12 ans	Orale	66

1. Effects of ketogenic diet on epileptiform activity in children with therapy resistant epilepsy

Auteurs / Année : Hallböök T, Köhler S, Rosén I, Lundgren J. Epilepsy Res. 2007 Dec;77(2-3): 134–40.

Objectifs : Quantifier les changements de l'activité épileptiforme pendant le traitement par régime cétogène (RC) chez les enfants souffrant d'épilepsie résistante au traitement. Evaluer dans quelle mesure ces changements sont liés au stade d'activité et aux effets cliniques sur la fréquence et la sévérité des crises, le comportement attentionnel, la qualité de vie (QdV) et le bêta-hydroxybutyrate (BHB).

Population étudiée :

18 enfants (neuf garçons et neuf filles) âgés de 2 à 15 ans (médiane : 7,5 ans) ayant un diagnostic d'épilepsie pharmaco-résistante avec troubles du développement, sans crises non épileptiques ni troubles du sommeil spécifiques.

DESIGN

Tous les enfants ont été admis à l'hôpital et ont commencé à suivre progressivement le RC classique après un jeûne de 12 heures en ambulatoire. 15 ont reçu un ratio 4:1 et trois un ratio 3,5:1 impliquant respectivement 4 g ou 3,5 g de lipides pour 1 g de protéines et de glucides combinés. 16 enfants sont restés sous RC stable et deux sont passés du ratio 4:1 à 3,5:1 au cours des 3 mois en raison de nausées et de problèmes de tolérance. Les enfants ont également reçu les apports quotidiens recommandés de vitamines et de minéraux et ont été supplémentés en calcium, magnésium, phosphore, potassium et carnitine.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Changements de l'activité épileptiforme évalués sur la base d'un EEG sur 24 heures réalisé en milieu ambulatoire 1 semaine avant l'initiation du RC et d'un autre EEG sur 24 heures réalisé après 3 mois de traitement par RC. L'activité épileptiforme a été évaluée par détection automatique des pointes intercritiques.

Évaluation des corrélations avec les données sur la structure du sommeil et les différents stades d'activité provenant d'enregistrements polysomnographiques, avec les données cliniques sur la QdV, la fréquence des crises, la sévérité des crises évaluée à l'aide de l'échelle National Hospital Seizure Severity Scale (NHS3) et le comportement attentionnel évalué à l'aide de l'échelle visuelle analogique d'évaluation de Ponsford et Kinsella, toutes ces données ayant été analysées dans une étude préalablement publiée portant sur les 18 mêmes enfants.[1]

Évaluation des corrélations avec les concentrations de BHB (µmol/l) mesurées à jeun le matin dans le sang 1 semaine avant l'initiation du RC et 3 mois après.

STATISTIQUES

Le test de Wilcoxon a été utilisé pour la comparaison des décharges épileptiformes intercritiques (DEI). Ce test a également été utilisé pour comparer les données cliniques sur la fréquence des crises, la sévérité des crises, la QdV, l'attention et le BHB avant l'initiation du RC et 3 mois plus tard. Le coefficient de corrélation de Spearman (r) a été utilisé pour calculer la corrélation entre les DEI et les effets cliniques. Le niveau de signification a été fixé à $p < 0,05$.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- Après 3 mois de traitement par RC, le nombre de DEI était significativement réduit ($p < 0,001$). Si l'on considère les quatre stades d'activité séparément, la réduction était significative pendant le stade 2 du sommeil non paradoxal, le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal ($p = 0,001, 0,001, 0,002$), et non significative pendant l'éveil ($p = 0,07$).
- Le BHB était significativement augmenté ($p < 0,001$).
- Il y avait une corrélation significative entre la réduction des DEI et la réduction des crises convulsives cliniques (r Spearman = 0,6, $p = 0,005$) et entre l'amélioration du comportement attentionnel et l'augmentation du BHB (r Spearman = 0,5, $p = 0,03$).
- Il n'y avait pas de corrélation significative entre les changements du comportement attentionnel et les DEI ou les crises convulsives cliniques.

CONCLUSIONS

Le RC a entraîné une réduction du nombre de DEI, en particulier pendant le sommeil.

Une corrélation a été établie entre la réduction de l'activité épileptiforme et des crises convulsives cliniques. Il n'y avait pas de corrélation entre la réduction de l'activité épileptiforme et des crises convulsives cliniques d'une part et l'amélioration de la QdV ou de l'attention d'autre part.

L'augmentation du BHB était corrélée à une amélioration de l'attention.

1. Hallböök T, Lundgren J, Rosén I. (2007) Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. Epilepsia 48:59–65.

2. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus adrenocorticotropic hormone (ACTH) for new-onset infantile spasms

Auteurs / Année : Kossoff, E. H., Hedderick, E. F., Turner, Z., & Freeman, J. M. Epilepsia. 2008 49(9), 1504-1509.

Objectifs : Comparer l'efficacité et la tolérance du régime cétogène (RC) et de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) en tant que traitements de première intention pour les nouveaux cas de spasmes infantiles. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que le RC, déjà signalé comme bénéfique pour les spasmes infantiles intraitables, aurait une efficacité similaire, mais avec une meilleure tolérance que l'ACTH lorsqu'il est utilisé en première intention.

Population étudiée :

13 nourrissons traités avec le RC et 20 nourrissons traités initialement avec l'ACTH pour les nouveaux cas de spasmes infantiles. Les nourrissons ont été évalués sur une période de 11 ans, de février 1996 à avril 2007

DESIGN

Revue rétrospective des dossiers de nourrissons traités avec le RC et l'ACTH pour les nouveaux cas de spasmes infantiles au Johns Hopkins Hospital depuis 1996. Les nourrissons ont été identifiés à la fois à partir d'une recherche dans la base de données du régime cétogène de l'hôpital Johns Hopkins et des rapports EEG électroniques.

Les critères d'inclusion comprenaient des spasmes infantiles caractérisés par des mouvements brusques et récurrents des bras et des jambes, accompagnés de preuves EEG de spasmes infantiles, et l'absence d'utilisation antérieure d'anticonvulsivants pour les spasmes infantiles. Les EEG ont été interprétés par des épileptologistes de l'hôpital Johns Hopkins. Tous les nourrissons ont été suivis pendant au moins 6 mois, avec des examens de développement réalisés par des neurologues. Aucun enfant n'a reçu à la fois l'ACTH et le RC en même temps, et les parents des nourrissons ont été informés des options de traitement disponibles avant de prendre une décision. Aucune influence financière n'a joué dans le choix du traitement.

Le RC était administré après une période de jeûne de 24 à 48 heures, avec une augmentation progressive des calories sur 3 jours. Il était fourni sous forme de formule uniquement, notamment KetoCal®, avec certains enfants progressivement introduits à des aliments solides après 3 mois. En parallèle, l'ACTH était administrée selon un protocole à dose élevée et à court terme, avec des injections intramusculaires pendant 4 semaines.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

L'efficacité des traitements, le temps nécessaire pour atteindre la liberté de spasme, les effets secondaires et le taux de rechute après le succès initial ont été étudiés ici.

STATISTIQUES

Les données catégorielles ont été analysées à l'aide du test exact de Fisher et les médianes ont été comparées à l'aide du test de Wilcoxon à deux échantillons. Le seuil de signification pour tous les tests était p = 0,05.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Le RC a arrêté les spasmes chez près des deux tiers des cas, avec moins d'effets secondaires et de rechutes que l'ACTH. Cependant, l'ACTH a normalisé l'EEG plus rapidement. Sur les 13 nourrissons traités avec le RC, 8 (62%) étaient sans spasmes dans un délai d'un mois, comparativement à 18 sur 20 (90%) traités initialement avec l'ACTH. Lorsque le RC était efficace, le temps médian pour atteindre la liberté de spasme était similaire entre l'ACTH et le RC (4,0 vs 6,5 jours). Cependant, ceux traités avec l'ACTH étaient plus susceptibles d'avoir un EEG normal après un mois (53% vs 9%). Le RC a conduit à la normalisation de l'EEG dans un délai de 2 à 5 mois chez tous les 8 qui sont devenus sans spasmes. Dans les 5 cas où le RC a échoué, 4 sont finalement devenus sans spasmes avec l'ACTH ou le topiramate immédiatement. Les effets secondaires (31% vs 80%) et le taux de rechute après le succès initial (12,5% vs 33%) étaient plus faibles avec le RC.

CONCLUSIONS

Les deux approches ont montré une efficacité dans la résolution des spasmes. Le RC semble offrir une alternative prometteuse à l'ACTH, avec des avantages potentiels tels qu'une administration moins invasive et des effets secondaires réduits.

Il est toutefois nécessaire de faire des études plus approfondies pour confirmer ces résultats et déterminer les meilleurs protocoles de traitement.

3. Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood

Auteurs / Année : Coppola G, Verrotti A, Ammendola E, Operto FF, Corte RD, Signoriello G, Pascotto A. Eur J Paediatr Neurol. 2010 May;14(3):229–34.

Objectif : Évaluer l'efficacité et la tolérance du régime cétogène (RC) chez des enfants de moins de 5 ans atteints de différents types d'encéphalopathies épileptiques infantiles dites catastrophiques.

Population étudiée :

38 enfants (22 garçons et 16 filles), âgés de 3 mois à 5 ans, atteints d'épilepsie partielle symptomatique (n = 6) et d'encéphalopathies épileptiques cryptogéniques-symptomatiques (n = 32). Tous présentaient un retard psychomoteur/mental : léger à modéré (n = 9), sévère (n = 7) ou profond (n = 22). Une paralysie cérébrale était présente dans 74 % des cas.

DESIGN

Avant l'initiation du régime, chaque patient a été soumis à un examen clinique et pédiatrique détaillé et ses données somatométriques ont été recueillies. Un examen de laboratoire approfondi a également été effectué, de même qu'un électrocardiogramme, des échographies cardiaques et rénales, des enregistrements vidéo-électroencéphalographiques (EEG) pendant l'éveil et le sommeil et des enregistrements polygraphiques, afin de bien comprendre le type de crises, le syndrome épileptique et d'exclure des pseudo-crises.

Les enfants ont généralement été placés sous RC 4:1 au moyen de la formule KetoCal® seule ou en complément, de sorte à couvrir environ 80 % des apports caloriques quotidiens. Les enfants présentant une mauvaise observance ont été passés à un RC classique 4:1. Un jeûne à l'hôpital a été observé pendant 24 heures jusqu'à l'apparition d'une cétonurie 4+.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

En tant que critère d'évaluation principal, la fréquence des crises a été documentée au moyen d'enregistrements vidéo-EEG pendant le sommeil et l'éveil et d'enregistrements polygraphiques et à partir des calendriers remplis par les parents, et l'efficacité du régime a été évaluée après 1, 3, 6, 9 et 12 mois.

Les enfants ont été classés selon les catégories suivantes : absence de crises, réduction de la fréquence des crises > 90 %, réduction de 50 à 90 % ou réduction < à 50 %.

Des enregistrements vidéo-EEG durant l'éveil et le sommeil ainsi que des examens cliniques ont été effectués au moins tous les 30 jours ou chaque fois que nécessaire. Les taux de cétones urinaires et la glycémie ont été contrôlés et documentés quotidiennement par les parents.

STATISTIQUES

Les données ont été exprimées en moyennes (± écarts-types). Les comparaisons des variables continues entre les sous-groupes de sujets ont été effectuées à l'aide du test t de Student (bilatéral). Une analyse multivariée a été réalisée au moyen d'une régression logistique en utilisant, comme variables dépendantes, la réponse au RC à respectivement 1 et 12 mois. Le seuil de significativité a été fixé à p < 0,05

PRINCIPAUX RÉSULTATS

La durée moyenne sous RC était de 10,3 (± 7,4) mois. Tous les enfants qui ont commencé le régime l'ont poursuivi à 1 mois et 35 d'entre eux (92 %) à 3 mois, 28 (73,7 %) à 6 mois et 20 (52,7 %) à 1 an.

Lors du suivi à 12 mois, 11 enfants (28,9 %) présentaient une réduction > à 50 % des crises et les 9 autres (23,7 %) étaient exempts de crises.

Des effets indésirables ont été documentés chez 25 des 38 patients (65,8 %), incluant somnolence, constipation, perte de poids, vomissements, reflux gastro-œsophagien, fièvre et hyperlipidémie.

CONCLUSIONS

Le RC était globalement efficace et bien toléré chez les nourrissons et les jeunes enfants atteints de syndromes épileptiques catastrophiques sévères. Une bonne réponse au régime a persisté après 12 mois chez près de la moitié des patients.

Les encéphalopathies épileptiques réfractaires, plus souvent associées à des troubles neurologiques sévères, sont appropriées pour un traitement par RC. En effet, lorsque de multiples combinaisons médicamenteuses semblent incapables de contrôler les crises, le RC peut aider à surmonter ces phases critiques.

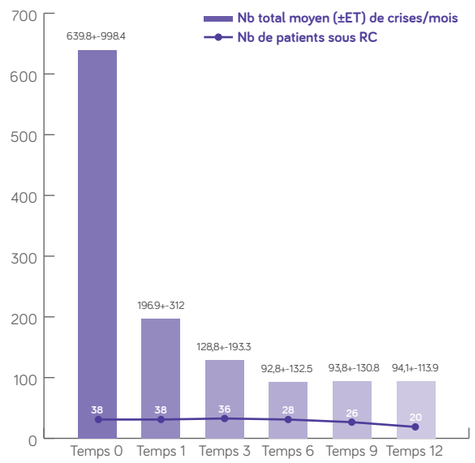


Figure : Fréquence des crises et nombre total d'enfants sous RC avant et après 1, 3, 6, 9 et 12 mois

4. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants

Auteurs / Année : Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Epilepsia. 2010 Aug;51(8):1403–7.

Objectif : Depuis la publication en 2002 de résultats préliminaires portant sur l'utilisation du régime cétogène (RC) chez 23 enfants atteints de spasmes infantiles (SI) réfractaires au Pediatric Epilepsy Center, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, États-Unis[1], il y a eu une augmentation significative du nombre de patients adressés au même établissement pour suivre un RC en raison de SI réfractaires. En outre, le RC a commencé à être utilisé en cas de SI d'apparition récente.[2] L'objectif de cette étude était de se baser sur cette cohorte élargie de patients pour évaluer les facteurs prédictifs de succès, comparer les résultats dans le temps et évaluer les résultats à long terme en matière de crises convulsives, d'EEG et de développement.

Population étudiée :

104 nourrissons consécutifs chez qui des SI ont été diagnostiqués : les 23 patients initiaux[1], 13 avec des SI d'apparition récente[2] et 68 nourrissons supplémentaires.

DESIGN

Tous les patients ont été placés prospectivement sous RC entre février 1996 et mai 2009, en suivant le protocole de RC approuvé par le comité d'investigation clinique de l'hôpital Johns-Hopkins. Un ratio de 3:1 ou 3,5:1 (grammes de lipides/[glucides et protéines combinés]) a été utilisé chez 68 patients (65 % des cas); ce ratio plus faible a été généralement choisi en raison du jeune âge des patients et de leur besoin accru en protéines pour leur croissance. Le ratio a été ajusté après l'initiation du RC si cela s'avérait cliniquement nécessaire. 16 patients ont débuté le RC avec la formule 4:1 KetoCal®, qui a été commercialisée à partir de 2002.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

L'efficacité du régime a été évaluée lors de visites cliniques des patients à 3, 6, 9, 12 et 24 mois, ainsi que par téléphone et par e-mail dans l'intervalle. Il a été demandé aux parents de noter la fréquence quotidienne des crises sur un calendrier, ainsi que les taux de cétones urinaires deux fois par semaine et le poids une fois par semaine. L'amélioration de la fréquence des spasmes a été classée en quatre catégories : absence de spasme, amélioration de > 90 %, amélioration de 50–90 %, ou amélioration de < 50 %.

L'évaluation des progrès développementaux était basée sur les déclarations des parents et l'examen clinique ; aucun test formel d'évaluation du développement n'a été utilisé.

Un EEG de suivi a été réalisé après 6–12 mois chez les enfants souffrant de SI réfractaires et après 2–4 semaines chez ceux avec des SI d'apparition récente.

STATISTIQUES

Une analyse en intention de traiter a été utilisée et les dernières données connues concernant l'amélioration des crises ont été reportées pour les patients perdus de vue.

Les données numériques ont été analysées à l'aide d'un test t bilatéral. Les données catégorielles ont été analysées à l'aide du test du Khi-deux de Pearson pour l'indépendance des lignes et des colonnes. L'analyse multivariée des données a été réalisée par régression logistique. Le niveau de signification de tous les tests était de p = 0,05.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- Parmi les 104 nourrissons évalués, âgés en moyenne d'1,2 an, 74 (71 %) avaient une étiologie symptomatique.
- Ces patients étaient préalablement traités par 3,6 anticonvulsivants en moyenne, dont 71 % par des corticoïdes ou de la vigabatrine.
- En utilisant une analyse en intention de traiter, une amélioration des spasmes de > 50 % est survenue chez 64 % à 6 mois et 77 % après 1 à 2 ans. Chez 38 patients (37 %), les spasmes ont disparu pendant au moins 6 mois dans un délai médian de 2,4 mois après le début du RC.
- De plus, 62 % ont rapporté une amélioration du développement, 35 % ont eu une amélioration de l'EEG et 29 % ont pu réduire les anticonvulsivants concomitants.
- Des effets indésirables ont été notés chez 33 % des patients, dont 6 % ont présenté une diminution de la croissance linéaire.
- Un âge plus élevé au début des SI était significativement associé à une amélioration des spasmes de > 90 % à 6 mois (p = 0,03), après régression logistique multiple ajustée pour les facteurs prédictifs potentiels..

CONCLUSIONS

Le RC est un traitement efficace pour les SI chez environ deux tiers des patients traités et il doit être sérieusement envisagé après l'échec des corticoïdes et de la vigabatrine.

1. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. (2002) Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. Pediatrics 109:780–783.
2. Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, Freeman JM. (2008) A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. Epilepsia 49:1504–1509

5. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES)

Auteurs / Année : Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, Aberastury M, Silva W, Dulac O. Epilepsia. 2010 Oct;51(10):2033–7.

Objectif : Le syndrome épileptique par infection fébrile (FIRES) est une affection dévastatrice induite par un état de mal épileptique (EME) réfractaire prolongé déclenché par une fièvre de cause inconnue. L'EME peut durer plus d'1 mois, et cette affection peut évoluer vers une épilepsie pharmaco-résistante associée à des troubles cognitifs sévères. L'objectif était de déterminer l'effet du régime cétogène (RC) dans cette affection.

Population étudiée :

Neuf patients, âgés en moyenne de 6 ans (54–98 mois), atteints de FIRES et traités par RC ont été suivis pendant 12 ans dans cinq centres (quatre en France, un en Argentine). Tous les patients étaient auparavant en bonne santé et avaient un développement psychomoteur normal. Une maladie fébrile non spécifique avait précédé les premières crises convulsives de 1 à 6 jours (moyenne 4 jours). Au moment de l'apparition des symptômes neurologiques, six patients avaient encore de la fièvre.

DESIGN

Tous les patients ont suivi un RC 4:1. Après 24 heures de jeûne, les cinq premiers patients ont reçu un RC standard à base d'ingrédients faits maison, les quatre patients suivants ont reçu une préparation commerciale (KetoCal®) auparavant indisponible. Le régime était administré par sonde gastrique.

La glycémie a été contrôlée toutes les 3 heures pendant les 3 premiers jours, puis toutes les 6 heures, et les patients ont reçu du glucose par sonde gastrique si la glycémie tombait à < 2,5 mmol/l.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Évaluation de l'efficacité sur la base de la fréquence des crises convulsives et de la cétose urinaire contrôlée quotidiennement.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- Une cétonurie a été atteinte en 2–4 jours (moyenne : 2,8 jours) chez huit patients. Seul un patient, qui était sous corticothérapie au début du RC, n'a pas obtenu de cétonurie.
- Les crises convulsives ont cessé chez sept patients, en l'espace de 2 à 4 jours (moyenne : 2 jours) après le début de la cétonurie et de 4 à 6 jours (moyenne : 4,8 jours) après l'initiation du régime. Le RC n'a pas permis de contrôler les crises chez deux patients : le patient chez lequel une cétonurie n'a pas été atteinte et un autre patient, pour lequel aucun facteur de risque d'échec n'a pu être identifié.
- Les patients ont repris conscience dans les 24 à 48 heures suivant l'arrêt des crises et ont récupéré leurs fonctions motrices dans les semaines suivantes.
- Chez un répondeur, l'interruption précoce du RC a été suivie d'une rechute de l'EME réfractaire, et le patient est décédé.
- Les six répondeurs sont restés sous régime pendant 6 mois à 2 ans (moyenne : 1 an). Après quelques mois, les crises convulsives sont réapparues, mais il s'agissait de crises isolées survenant une ou deux fois par semaine.

CONCLUSIONS

Le RC pourrait constituer un traitement alternatif pour l'EME réfractaire dans le cadre d'un FIRES et pourrait être proposé pour d'autres types d'EME réfractaire chez les enfants.

Les observations rapportées ne constituent qu'une preuve de concept, qui devrait inciter à réaliser une étude prospective afin de valider cette approche thérapeutique innovante.

6. The ketogenic diet in treatment of two adults with prolonged nonconvulsive status epilepticus

Auteurs / Année : Wusthoff, C. J., Kranick, S. M., Morley, J. F., & Bergqvist, A. (2010). Epilepsia, 51(6), 1083-1085.

Objectifs : Détailler le succès de deux cas adultes d'état de mal épileptique non convulsif prolongé (NCSE) qui se sont résolus après avoir commencé le régime cétogène.

Population étudiée :

Cas 1 : Une femme de 29 ans présentant les syndromes de Parry Romberg et de Rasmussen a été étudiée. Elle avait une histoire d'atrophie faciale progressive et de crises épileptiques depuis l'âge de 14 ans. Des crises partielles complexes sont apparues à l'âge de 21 ans. Leur fréquence a augmenté jusqu'à l'âge de 25 ans, où elles se sont manifestées cliniquement une à deux fois par semaine, avec une généralisation secondaire et un état de mal épileptique récurrent. A 29 ans, elle présentait un état de mal épileptique partiel simple se manifestant par une aphasie.

Cas 2 : Un homme de 34 ans s'est présenté à l'hôpital après avoir été surpris en train de regarder dans le vide avant de percuter un mur. Des témoins l'ont vu convulser après l'accident. Il avait présenté des symptômes tels que fièvres intermittentes, malaise, vomissements et diarrhée dans les semaines précédentes..

DESCRIPTION DES CAS CLINIQUES

Communication décrivant deux études de cas de patients adultes souffrant d'un état de mal épileptique non convulsif prolongé.

Cas 1 : À l'admission, l'analyse EEG a montré une activité épileptique continue associée à la région pariétale centrale gauche. Les efforts déployés pour contrôler l'activité épileptique à l'aide de médicaments anticonvulsivants ont été vains. La patiente a été mis sous suppression de salves avec une perfusion de pentobarbital. Au cours des trois mois suivants, l'état de mal épileptique de la patiente est resté réfractaire aux médicaments anticonvulsivants, à l'anesthésie générale au desflurane, à l'électroconvulsivothérapie (ECT), à deux cures de plasmaphérèse, au Solu-Medrol IV et à la stimulation magnétique transcrânienne.

101 jours après l'admission, le régime cétogène a été mis en place par l'intermédiaire d'une sonde de gastrostomie et de KetoCal® 4:1.

Cas 2 : L'analyse de l'EEG a révélé de multiples crises indépendantes bilatérales. Les échantillons de sérum et de liquide céphalorachidien n'ont révélé qu'un nombre élevé de globules blancs. Le diagnostic présumé était une encéphalite virale ou post-infectieuse.

Le patient présentait un état de mal épileptique réfractaire aux médicaments, notamment avec une perfusion de midazolam à haute dose (>20 mg/h) qui induisait une suppression des salves sur l'EEG, mais avec une reprise de l'activité à chaque sevrage.

Au 18ème jour d'hospitalisation, le patient a été mis à jeun pour induire la cétose, suivi de l'introduction du RC, à l'aide de KetoCal® 4:1, via une sonde gastrique.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Cas 1 : L'introduction du régime cétogène a entraîné une diminution significative de la fréquence des crises, passant à une crise discrète tous les 3-4 jours. Au bout de 11 jours, les crises se sont complètement arrêtées. La patiente est devenue cétonique 10 jours après le début du régime.

Son statut mental s'est amélioré, et au moment de la sortie de l'hôpital, elle présentait une aphasie expressive modérée, améliorée par rapport au mutisme initial pendant l'état de mal épileptique prolongé.

Un an plus tard, la patiente poursuit un RC 3:1 basé sur l'alimentation. Elle a retrouvé son indépendance et n'a plus besoin que d'une aide minimale pour les activités de la vie quotidienne.

Cas 2 : Une cétose stable a été atteinte en 8 jours. A partir du 26ème jour d'hospitalisation, le midazolam a été sevré sans retour de crises et il y a eu une amélioration significative de l'état mental du patient.

Un an après sa sortie de l'hôpital, il n'a eu qu'une crise d'épilepsie isolée, vit chez lui et a repris sa profession, tout en suivant un RC à faible ratio.

CONCLUSIONS

Ces deux études de cas ont présenté des patients avec des pathologies sous-jacentes distinctes, laissant entendre que le régime cétogène pourrait être bénéfique dans plusieurs processus biologiques différents pouvant déclencher l'état de mal épileptique.

Le régime cétogène peut donc être mis en œuvre avec succès et être considéré comme une option thérapeutique pour le traitement de l'état de mal épileptique prolongé réfractaire chez les adultes.

7. The ketogenic diet for medically and surgically refractory status epilepticus in the neurocritical care unit

Auteurs / Année : Cervenka, M. C., Hartman, A. L., Venkatesan, A., Geocadin, R. G., & Kossoff, E. H. (2011). Neurocritical Care, 15(3), 519-524.

Objectifs : Présenter un cas d'état de mal épileptique réfractaire contrôlé sur le plan médical et chirurgical après l'initiation du régime cétogène (RC) et du maintien avec le régime modifié d'Atkins (RMA) chez un patient adulte en unité de soins neurologiques intensifs.

Prise en charge et traitements :

Homme asiatique droitier de 49 ans atteint d'état de mal épileptique réfractaire.

Le patient avait des antécédents de crises partielles motrices simples. Son état de mal épileptique était précédé de symptômes moteurs dans la main droite et de deux crises tonico-cloniques généralisées.

Des examens ont révélé des anomalies cérébrales et une activité épileptique, notamment dans la région du gyrus précentral gauche, mais les analyses de laboratoire n'ont révélé aucune cause évidente, y compris les tests viraux, bactériens et auto-immuns.

Malgré un traitement initial à base de lorazépam et de lévétiracétam, les crises ont persisté et le patient a été transféré en unité de soins intensifs neurologiques pour une surveillance et une prise en charge spécialisées.

Les tentatives de contrôle des crises avec différents médicaments (phénobarbital, lacosamide, topiramate, lidocaïne et kétamine) à doses maximales ont échoué. Une biopsie du cortex frontal gauche a été réalisée, mais les résultats n'ont montré qu'une infiltration lymphoplasmocytaire chronique, sans confirmation du diagnostic.

Des traitements immunosuppresseurs ont été tentés, tels que la méthylprednisolone et le mycophénolate mofétil, mais les crises sont restées incontrôlées.

Le patient a finalement subi une intervention chirurgicale visant à retirer une partie de la zone cérébrale affectée, sans succès apparent : les crises ont continué et le patient n'a pas retrouvé un état de conscience normal.

INTRODUCTION AU RÉGIME CÉTOGÈNE

Le RC a été initié via gastrostomie au 58e jour d'hospitalisation. Il a été introduit progressivement en utilisant KetoCal® avec un ratio cétogène de 4:1.

Le régime cétogène a été introduit avec succès sans période de jeûne préalable, et a rapidement entraîné une cétose sans hypoglycémie ni acidose.

Le sevrage progressif du phénobarbital n'a pas entraîné de reprise des crises épileptiques, et le patient a montré une amélioration de son état neurologique, étant capable de suivre des commandes. Les résultats EEG de suivi ont montré une activité électrique cérébrale intermittente, mais sans signes d'épilepsie.

Après avoir été transféré en réadaptation au 80e jour d'hospitalisation, le patient a été progressivement transitionné vers un régime alimentaire modifié Atkins. Lors des visites de suivi à 1 mois et 3 mois, le patient était libre de crises épileptiques, bien qu'il ait présenté une légère faiblesse dans la main droite et des difficultés avec les mouvements précis. Globalement, son état neurologique était intact.

CONCLUSIONS

L'introduction réussie du RC a permis une réduction significative des crises épileptiques, une amélioration de l'état neurologique et une transition réussie vers un régime modifié d'Atkins.

Ces résultats suggèrent que le régime cétogène peut être une option thérapeutique prometteuse pour les patients atteints d'état de mal épileptique réfractaire.

8. Prospective study of the modified atkins diet in combination with a ketogenic liquid supplement during the initial month

Auteurs / Année : Kossof EH, Dorward JL, Turner Z, Pyzik PL. J Child Neurol. 2011 Feb;26(2):147–51.

Objectif : Étudier l'efficacité et la tolérance du régime Atkins modifié (RAM) avec supplémentation cétogène journalière pendant le premier mois chez des enfants avec épilepsie pharmaco-résistante.

Population étudiée :

30 enfants (19 filles et 11 garçons) avec épilepsie pharmaco-résistante âgés de 3 à 18 ans et traités au Johns Hopkins Hospital, Baltimore, États-Unis entre juin 2008 et septembre 2009.

DESIGN

Étude prospective ouverte dans laquelle les enfants ont débuté un RAM avec en plus une boisson KetoCal® journalière à 400 calories. Les données de référence étaient recueillies avant le début du RAM et les enfants étaient évalués à 1 et 2 mois après l'initiation du régime.

Après la première visite, un bilan biologique et métabolique a été effectué à jeun. Les parents devaient remplir un calendrier mensuel en renseignant les crises épileptiques, la cétose urinaire au réveil deux fois par semaine et le poids une fois par semaine. Les traitements anticonvulsivants étaient poursuivis. Les glucides étaient limités à 10 g par jour et les plats riches en matières grasses fortement encouragés.

Un total de 6 boîtes de KetoCal® 4:1 ont été fournies aux familles, chacune contenant 300 g de poudre. 60 g de poudre devaient être mélangés avec 240 ml d'eau chaude afin d'obtenir une boisson de 300 ml contenant environ 400 calories. Si l'enfant refusait de boire le mélange, la poudre pouvait être ajoutée à d'autres aliments ou préparations. La boisson pouvait être donnée à la place d'un repas, ou bien comme goûter.

À 1 mois, la boisson KetoCal® a été arrêtée. Les familles devaient évaluer la facilité d'utilisation du RAM et le goût de la boisson KetoCal® sur une échelle de 1 à 10. Les analyses biologiques ont été répétées, en ajoutant le bêta-hydroxybutyrate.

À 2 mois, l'étude était terminée et les familles pouvaient choisir de maintenir le RAM ou non. Les mesures biologiques et l'évaluation du régime ont été répétées.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Efficacité du régime par évaluation de la cétose et de la réduction de la fréquence hebdomadaire des crises épileptiques.

Tolérance du RAM par évaluation sur une échelle de 1 à 10 et documentation des effets indésirables.

STATISTIQUES

Les variables catégorielles ont été analysées avec le test exact de Fischer et les moyennes avec le test de Student ; les médianes des variables numériques ont été comparées avec le test de Wilcoxon. Les corrélations ont été évaluées avec le rho de Pearson. Le seuil de signification était fixé à $p < 0,05$.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Tous les enfants ont terminé l'étude (n = 30). L'âge médian au début de l'étude était de 7 ans (extrêmes : 3–16 ans) et le nombre médian de crises hebdomadaires était de 70 (extrêmes : 7–700). La cétose a été atteinte chez tous les patients après quelques jours de RAM.

	> 50 %	> 90 %	Arrêt des crises
1 mois	24/30 (80 %)	11/30 (37 %)	4/30 (13 %)
2 mois	21/30 (70 %)	13/30 (90 %)	3/30 (10 %)

Tableau : Pourcentage de réduction des crises à 1 et 2 mois post-initiation du régime et effectifs (n = 30)

Par rapport à des données de la littérature concernant l'efficacité du RAM seul, la réduction des crises à 1 mois était plus élevée dans la présente étude (données de la littérature : réduction > 50 % chez 58 % des enfants, $p < 0,05$, et > 90 % chez 19 % des enfants, $p = 0,05$). Le RAM était globalement bien toléré et aucune diminution d'efficacité n'a été rapportée après l'arrêt de la boisson KetoCal® lors du second mois. 77 % des familles ont continué le RAM après les 2 mois d'étude. La simplicité d'administration du régime était notée à 7,2/10 à 1 mois et 7,1/10 à 2 mois. L'évaluation de la boisson KetoCal® était de 5,3/10.

La boisson KetoCal® a permis d'augmenter la prise de matières grasses et donc le ratio (1,8:1 vs. 1:1 lors du RAM classique, $p < 0,001$), mais n'a pas changé les cétoses urinaires et sériques. Les effets indésirables rapportés étaient la constipation (n = 2), la fatigue (n = 2), un amincissement des cheveux (n = 1) et des ecchymoses (n = 1).

CONCLUSIONS

L'ajout d'un complément cétogène au régime Atkins modifié par le biais de la boisson KetoCal® administrée quotidiennement pendant le premier mois semble avoir un effet bénéfique sur la réduction de la fréquence des crises épileptiques chez les enfants atteints d'épilepsie pharmaco-résistante. De plus, les résultats montrent qu'une période initiale stricte avec des apports élevés en lipides est seulement nécessaire lors du premier mois.

9. Management of long-term ketogenic parenteral nutrition

Auteurs / Année : Roan M. ICAN Infant Child & Adolescent Nutrition. 2011 Sep;3(5):282–7.

Objectif : Étude de cas décrivant l'initiation, le contrôle et la régulation à long terme d'un régime cétogène (RC) par alimentation parentérale (AP) chez une adolescente en raison d'une intolérance aux aliments par voie entérale.

Antécédents du cas clinique :

La patiente avait des antécédents médicaux complexes avec une anomalie chromosomique dont l'impact clinique est inconnu et une épilepsie pharmaco-résistante traitée par RC, en plus de médicaments anticonvulsivants (valproate, zonisamide et pyridoxine). Outre ces éléments, le tableau clinique était le suivant : paralysie cérébrale ataxique, retard développemental, dysmotilité gastro-intestinale, antécédents d'entéropathie avec pertes de protéines, douleurs abdominales persistantes, difficultés d'alimentation par voie orale, alimentation par voie gastro-jéjunale avec fundoplicature de Nissen, insuffisance intestinale nécessitant de recourir à l'AP.

HISTORIQUE DES TRAITEMENTS PAR RC

Initiation du RC classique

La patiente a débuté un traitement par RC à un âge inconnu, qui a été interrompu pendant 2 ans à cause d'effets indésirables. À 14 ans, le régime a été repris avec la formule Ross Carbohydrate Free (RCF) et des suppléments afin d'atteindre un apport de 1 200 calories avec un ratio 2,5:1, administré par voie gastro-jéjunale. La formule RCF a été utilisée car une intolérance aux protéines de lait bovines était suspectée. La quantité de cétones urinaires était faible à modérée, mais la patiente a néanmoins montré un excellent contrôle des crises épileptiques, en combinaison avec des traitements anticonvulsivants (pyridoxine et oxcarbazépine).

Arrêt du RC classique

Quatre ans plus tard, la patiente a développé une entéropathie avec pertes de protéines, une complication rare connue du RC. Suite à cet évènement, l'alimentation entérale (AE) et le RC ont été stoppés et la patiente a bénéficié d'une AP totale. L'AE a été réintroduite ensuite, et les apports des deux nutritions étaient de 38 kcal/kg et 1,63 g de protéines/kg à la sortie de l'hôpital. Durant les 9 mois suivants, la patiente a continué avec cette combinaison sans effets indésirables métaboliques ou nutritionnels. Une récidive des crises épileptiques est intervenue, nécessitant l'utilisation de traitements de secours en plus des anticonvulsivants de base.

Initiation de l'AP cétogène

Compte tenu de l'augmentation de la fréquence des crises et de la faible efficacité des traitements pharmacologiques par le passé chez cette patiente, le RC par AP a été réintroduit lorsqu'elle avait 19 ans. Ses besoins énergétiques de base étaient estimés entre 23 et 25 kcal/kg et ses besoins totaux entre 27 et 30 kcal/kg. Les apports hydriques étaient estimés à 2 200 ml/jour en se basant sur son poids de 55 kg. Il a été décidé de réintroduire le RC par AE uniquement après l'atteinte d'une cétose. Les effets indésirables et la tolérance de l'AP ont été étroitement surveillés. Le profil métabolique et les taux de magnésium, phosphore et triglycérides de la patiente sont restés dans la norme.

La cétose a été atteinte en 3 jours avec un ratio 1:1 appliqué pour l'AP. Après stabilisation, l'alimentation entérale KetoCal® à 3:1 mélangée à 30 kcal/oz était introduite à 10 ml/h via le dispositif d'alimentation gastro-jéjunal, puis à 20 ml/h, soit un total de 480 kcal additionnelles. Le ratio de l'AP combinée au RC par AE était de 1,17:1.

Maintien de l'AP cétogène

Étant donné la complexité de son cas, la patiente était étroitement surveillée par une équipe multidisciplinaire et ses apports nutritionnels étaient ajustés si besoin.

À 3 mois d'AP cétogène, la patiente tolérait toujours l'AE à 20 ml/h. Ses cétones urinaires étaient faibles le matin et modérées le soir. Elle n'avait plus de crises épileptiques et continuait de prendre ses traitements anticonvulsivants. Son poids, qui avait rapidement augmenté de 3,6 kg dans les 2 mois précédant l'initiation de l'AP, s'était stabilisé à 51 kg. Vu que son état était stable, le ratio a ensuite été diminué à 1:1.
Elle a bien toléré l'AP à long terme et n'a montré aucun signe de cholestase ou de toxicité hépatique.

Huit mois après le début de l'AP cétogène, la patiente a été hospitalisée pour cause de fièvre d'origine inconnue. Elle a été placée sous respirateur et l'équipe médicale a décidé de stopper l'AP cétogène à cause de l'instabilité métabolique de la patiente. Les crises épileptiques ont recommencé, et l'AP cétogène a été réintroduite lorsque la patiente a été stabilisée à la demande de la famille, même si les crises n'ont plus pu être aussi bien contrôlées, possiblement à cause la leucoencéphalopathie progressive de la patiente.

État actuel de la patiente depuis 12 mois

La patiente continue à bien tolérer l'AP cétogène. Elle n'est plus sous respirateur et ses besoins caloriques ont augmenté. Son poids a légèrement diminué et l'équipe médicale ajuste actuellement son régime afin d'augmenter son apport en protéines tout en maintenant le ratio cétogène.

CONCLUSIONS

Les enfants ayant des crises épileptiques ou des anomalies métaboliques congénitales traitées par RC peuvent développer une intolérance à l'alimentation entérale et nécessiter une AP cétogène à long terme. Comme décrit dans ce cas clinique, ce traitement est faisable, avec des complications minimes, même chez les patients ayant des antécédents médicaux complexes.

Cependant, un suivi multidisciplinaire minutieux est nécessaire en raison de la prise concomitante de traitements anticonvulsivants et des complications métaboliques potentielles.

10. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycemia

Auteurs / Année : Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, Dionisi Vici C, Vigevano F, Castana C, Elia M, Bernabei S, Bevivino. Eur J Paediatr Neurol. 2012 Sep;16(5):509–13.

Objectif : Étudier trois cas de nouveau-nés ayant une hyperglycinémie non cétosique (HNC) et une encéphalopathie myoclonique précoce traitée par régime cétogène (RC).

Prise en charge et traitements :

Les enfants ont tous bénéficié d'examens pédiatriques, neurologiques et nutritionnels avant de débuter le RC, et un trouble du transport et de l'oxydation des acides gras a systématiquement été recherché. Un examen vidéo-électroencéphalographique (EEG) a été effectué pendant le sommeil et l'éveil. Les concentrations de glycine dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien (LCR) ont été mesurées avant initiation du RC et 2 mois après.

Tous les patients ont débuté le RC à un ratio 4:1 avec le produit KetoCal® seul, fournissant 80 % des besoins caloriques quotidiens. Les enfants étaient maintenus à jeun à l'hôpital pendant 24 h jusqu'à atteindre une cétonurie 4+. Les cétones urinaires et la glycémie étaient mesurées quotidiennement par les parents à domicile. Des bilans cliniques, nutritionnels, biologiques et EEG étaient effectués tous les mois. La fréquence des crises d'épilepsie était documentée par les parents via un agenda. L'efficacité du RC a été mesurée à 1, 3, 6 et 9 mois. Deux des patients ont également bénéficié d'analyses génétiques pour les gènes GLDC, AMT et GCSH.

Le RC a été bien toléré dans les trois cas, et aucun effet indésirable dû au régime n'a été signalé..

DESCRIPTION DES CAS CLINIQUES

Trois enfants nés à terme de parents Italiens sains non consanguins, avec HNC néonatale diagnostiquée par un ratio glycine LCR/plasma > 0,08, traités par RC.

Patient 1

Fillette hypotonique et léthargique à la naissance qui a présenté des crises myocloniques et des spasmes toniques à 2 jours. L'examen vidéo-EEG a montré un profil « suppression bursts ». Son ratio glycine LCR/sérum était de 0,18, conduisant au diagnostic d'HNC. Les analyses génétiques ont montré une mutation homozygote du gène GLDC.

Elle a bénéficié d'un traitement par benzoate de sodium et dextrométhorphane à 5 jours, ce qui a diminué les taux de glycine et le ratio après 15 jours, sans changement du tracé EEG et avec persistance des crises épileptiques plusieurs fois par jours.

À 4 mois, le RC a été débuté en combinaison avec les traitements antiépileptiques standards, ce qui a entraîné une réduction de la fréquence des crises dès la première semaine et a permis à la patiente de quitter l'hôpital 1 semaine plus tard. À 10 mois de suivi, la fréquence des crises avait diminué de plus de 50 %, et les taux de glycine avaient diminué.

Malgré un état plus alerte, l'état neurologique de l'enfant est resté détérioré, avec une tétraparésie spastique et une incapacité totale à parler et marcher.

Patient 2

Petit garçon hypotonique, apnéique et incapable d'avaler à la naissance, admis à 2 jours en unité de soins intensifs néonataux pour des secousses myocloniques et spasmes infantiles. Il présentait un profil « suppression bursts » à l'EEG, une agénésie du corps calleux et un ratio glycine LCR/plasma de 0,27, confirmant l'HNC.

Les traitements anticonvulsivants (phénobarbital, midazolam et phénytoïne) n'ont pas eu d'effet sur la fréquence des crises. À 15 jours, un traitement standard par benzoate de sodium et dextrométhorphane en plus du phénobarbital et du lévétiracétam a été initié, sans effets bénéfiques neurologiques visibles, même si un changement lent du ratio glycine LCR/plasma a été observé. Le dextrométhorphane a été augmenté, avec une légère amélioration de la fréquence des crises. La pathologie était progressive, avec une hypotonie sévère, des crises myocloniques pharmaco-résistantes, des spasmes épileptiques et un retard développemental.

À 3 mois, un RC a été initié et seulement 10 jours après, la fréquence des crises était réduite de 50 %. À la dernière visite de suivi, l'enfant avait 12 mois, la réduction des crises était confirmée, mais de brèves crises motrices focales et des spasmes épileptiques toniques persistaient. Un retard psychomoteur sévère était présent, avec une dystonie significative et une absence de marche en autonomie.

Patient 3

Petit garçon hypotonique, apnéique, léthargique, présentant des secousses myocloniques et des spasmes toniques depuis la naissance. L'EEG présentait un profil « suppression bursts ». Les crises étaient résistantes aux anticonvulsivants. Les analyses génétiques ont montré une mutation homozygote dans le gène ATM. L'IRM cérébrale a montré une hypoplasie du corps calleux.

L'enfant a été admis à l'hôpital à 4 mois en état de mal épileptique avec des crises migrantes partielles, des secousses myocloniques et des spasmes épileptiques. Le ratio glycine LCR/plasma était de 0,37, indiquant une HNC.

Un traitement par benzoate de sodium a été ajouté au phénobarbital et au clobazam, sans effet. Une semaine plus tard, le dextrométhorphane a été ajouté, résultant en une diminution légère de la fréquence des crises mais sans changement de l'EEG.

À 6 mois, le RC a été débuté en plus des anticonvulsivants. Un mois plus tard, la fréquence des crises était réduite de plus de 50 %, effet qui a persisté pendant les 9 mois de suivi. Les concentrations de glycine ont également diminué.

Lors de la dernière visite, l'EEG a montré une activité delta et thêta comportant des pointes multifocales. La dystonie était sévère, l'enfant n'a jamais appris à marcher ni à parler.

CONCLUSIONS

Chez les trois patients décrits, un régime cétogène associé à un traitement pharmacologique standard a permis une forte réduction de la fréquence des crises épileptiques et une amélioration de leur qualité de vie.

Des études plus vastes sont nécessaires pour mieux analyser le possible rôle antiépileptique du régime cétogène chez les enfants ayant une hyperglycinémie non cétosique néonatale associée à une encéphalopathie myoclonique précoce.

11. Modified atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy

Auteurs / Année : El-Rashidy OF, Nassar MF, Abdel-Hamid IA, Shatla RH, Abdel-Hamid MH, Gabr SS, Mohamed SG, El-Sayed WS, Shaaban SY. Acta Neurol Scand. 2013 Dec;128(6):402–8.

Objectifs : Évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du régime cétogène (RC), soit dans sa forme classique 4:1 soit sous forme de régime Atkins modifié (RAM), dans l'épilepsie infantile réfractaire.

Population étudiée :

40 enfants atteints d'épilepsie symptomatique réfractaire, âgés de 12 à 36 mois.

DESIGN

Étude prospective cas-témoins d'une durée de 6 mois menée dans le service de neurologie pédiatrique ambulatoire d'un hôpital égyptien.

Les patients recrutés ont été randomisés dans un des trois groupes de l'étude. Le premier groupe comprenait 10 patients (cinq garçons et cinq filles) qui ont reçu le RC 4:1 classique au moyen d'une formule liquide (KetoCal®). Le second groupe comprenait 15 patients (huit filles et sept garçons) qui ont reçu le RAM régime consistant en une alimentation presque équilibrée (60 % de lipides, 30 % de protéines et 10 % de glucides) fournissant 100 Kcal/Kg/jour, sans restrictions en termes de calories, de liquides et de protéines. Le troisième groupe comprenait 15 patients (huit filles et sept garçons) sous polythérapie antiépileptique qui ont pu continuer à s'alimenter selon leurs habitudes.

Les patients de tous les groupes ont reçu des doses constantes de médicaments antiépileptiques pendant toute la durée de l'étude, et les traitements étaient les mêmes pour tous les patients (acide valproïque et carbamazépine + clonazépam).

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Mesures anthropométriques incluant poids corporel, taille, poids/taille, indice de masse corporelle (IMC), périmètre crânien et périmètre brachial.

Analyses biologiques incluant profils lipidiques sériques (triglycérides, cholestérol, LDL, HDL), glycémie, hémogramme, sodium et potassium. Cétones mesurées quotidiennement dans l'urine des patients sous RC et deux fois par semaine dans le sang.

Fréquence et sévérité (échelle de Chalfont) des crises convulsives.

Les mesures anthropométriques et biologiques ont été évaluées au début de l'étude et après 3 et 6 mois. La fréquence et la sévérité des crises ont été évaluées lors des visites mensuelles régulières en consultation externe. La tolérance au RC et les éventuelles complications ont été documentées et prises en charge.

STATISTIQUES

Les données ont été exprimées sous forme d'écart-type moyen pour les mesures paramétriques quantitatives et sous forme de nombre et de pourcentage pour les données qualitatives.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- Le groupe RC classique a présenté un IMC significativement plus élevé par rapport au groupe uniquement sous polythérapie antiépileptique après 6 mois ($p < 0,05$).
- Après 3 et 6 mois, les profils lipidiques des trois groupes étudiés ne révélaient aucune différence significative en ce qui concerne les triglycérides, mais les taux de cholestérol total et LDL, bien que significativement plus élevés chez les patients recevant le RC, se situaient toujours dans la fourchette normale pour l'âge et le sexe chez tous les patients.
- Les taux de variation de la fréquence et de la sévérité des crises convulsives ont montré la plus grande amélioration chez les patients du groupe RC classique, suivi du groupe RAM et enfin du groupe recevant des médicaments antiépileptiques seuls.
- Les deux protocoles de RC étaient globalement bien tolérés. Cependant, à 3 mois, deux patients du groupe (RAM) ont été exclus de l'étude car ils n'ont pas accepté le régime et ont subi une perte de poids significative. Deux patients du groupe RC classique ont été exclus en raison d'une intolérance.

CONCLUSIONS

Le RC, que ce soit dans sa forme classique 4:1 ou sous forme de RAM, est un traitement adjuvant bien toléré, sûr et efficace pour l'épilepsie infantile symptomatique réfractaire, avec des effets indésirables limités sur la croissance et des modifications acceptables du profil lipidique.

Les patients ayant reçu le RC classique ont montré un meilleur profil de croissance et une amélioration significative du contrôle des crises d'épilepsie.

12. Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy

Auteurs / Année : Kossoff, E. H., Henry, B., & Cervenka, M. C. (2013). Epilepsy & Behavior, 26(2), 162 164.

Objectifs : Évaluer l'efficacité du régime modifié d'Atkins chez les adolescents et adultes présentant une épilepsie à l'hôpital John Hopkins de 2006 à 2012.

Population étudiée :

Entre avril 2006 et juillet 2012, huit adolescents et adultes (six femmes et deux hommes) âgés de 15 à 44 ans (âge moyen : 24,3 ans) ont été inclus dans l'étude. Tous ont commencé le régime modifié d'Atkins (RMA) pour le traitement de l'épilepsie myoclonique juvénile à l'Hôpital Johns Hopkins.

DESIGN

L'étude a suivi une conception ouverte, sans groupe témoin. Six patients ont été suivis de manière prospective dans le cadre d'un essai clinique sur le RMA chez les adolescents ou d'une étude en cours sur les adultes utilisant le RMA pour le traitement de divers types d'épilepsie. Deux patients supplémentaires ont été traités de manière empirique en 2006 et 2008, et leurs dossiers ont été rétrospectivement examinés.

Les huit patients ont commencé le RMA après une consultation en clinique externe d'une heure, une revue des antécédents médicaux précédents et des conseils nutritionnels. Les adolescents ont commencé avec 10 g de glucides par jour, et les adultes avec 20 g de glucides par jour, tout en étant encouragés à consommer des aliments riches en matières grasses. 5 patients ont utilisé KetoCal® 4:1 pendant le premier mois afin d'améliorer le contrôle des crises.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Les patients étaient suivis tous les 3 à 6 mois par un neurologue et un diététicien. Les patients auto-contrôlaient les cétones urinaires deux fois par semaine, et des calendriers quotidiens des crises étaient envoyés par email ou faxe pour documenter le contrôle des crises.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- Quelques jours après le début du traitement par le RMA, 7 patients étaient en cétose modérée. Un patient a arrêté l'étude après 2 semaines en raison de la restrictivité du régime, sans vérification des cétones urinaires comme demandé.
- Après 1 mois, 75% (n=6) des patients ont montré une réduction de plus de 50% des crises, et après 3 mois, 63% (n=5) ont montré une amélioration similaire.
- 2 patients ont déclaré être devenus libres de crises grâce au régime et 5 patients ont signalé une réduction de l'activité épileptique myoclonique et tonico-clonique généralisée.
- 2 patients ont réduit leur utilisation de médicaments antiépileptiques en suivant le RMA.
- Une perte de poids a été observée chez 5 patients, tandis qu'1 patient a connu une augmentation temporaire du cholestérol sérique, résolue par des conseils alimentaires pour réduire les graisses saturées.
- Quelques patients ont trouvé difficile de suivre strictement le RMA, avec 3 signalant une augmentation de l'activité épileptique pendant des périodes de mauvaise observance au régime.

CONCLUSIONS

La majorité des patients a montré une amélioration de leur état épileptique, avec peu d'effets secondaires.

Le régime modifié d'Atkins semble donc être un traitement efficace pour les adolescents et adultes présentant une épilepsie myoclonique juvénile résistante.

13. A decade of the modified atkins diet (2003-2013): results, insights, and future directions

Auteurs / Année : Kossof, EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. Epilepsy Behav. 2013 Dec;29(3):437–42.

Objectif : Faire un bilan sur 10 ans d'utilisation du régime Atkins modifié (RAM) et émettre des hypothèses sur l'utilisation de ce régime d'ici une décennie.

Questions clés :

QUELLES SONT LES DIFFÉRENCES ENTRE LE RAM ET UN RÉGIME CÉTOGÈNE (RC) CLASSIQUE ?

La composition du RAM est restreinte en glucides mais requiert légèrement moins de lipides que le RC classique. La différence majeure est l'absence de restrictions sur la quantité de protéines, le nombre de calories et la prise hydrique, ainsi que la période d'initiation effectuée en ambulatoire et sans nécessité de jeûne. Le but du RAM est d'être simple à comprendre et à implémenter. Il n'y a pas de consignes particulières concernant la composition des aliments ingérés, excepté pour les glucides. Les patients sous RAM reçoivent un ratio cétogène d'environ 1-2:1 (quantité de lipides:quantité de glucides et protéines combinées), qui peut varier d'un jour à l'autre. Les différences de composition entre le RC classique, le RAM et un régime alimentaire standard ainsi que les détails pratiques sont présentés dans la figure et le tableau ci-dessous.

La quantité de glucides, calculée en soustrayant les fibres des glucides totaux, est limitée à 10 g par jour entre 2 et 12 ans. Les adolescents sont limités à 15 g par jour, et les adultes à 20 g par jour. Des suppléments multivitaminés et suppléments de calcium + vitamine D sont recommandés. En se basant sur les résultats d'un essai prospectif de 2011, la prise d'une boisson KetoCal® 4:1 à 400 calories est recommandée durant le premier mois d'initiation du régime.[1] Étant donné le coût de ce produit, d'autres suppléments riches en lipides peuvent servir de substitut (crème fouettée, huiles, etc.).

LE RAM EST-IL EFFICACE ?

Oui. Entre 2003 et 2013, 32 études ont été publiées avec des analyses à 3 et 6 mois en intention de traiter, dans lesquelles le RAM a été utilisé en premier (en opposition à une transition RC – RAM). Le nombre combiné total de patients était 434 (92 adultes et 342 enfants), les études étaient prospectives ou rétrospectives. En moyenne, une réduction de la fréquence des crises > 50 % a été observée chez 48 % des patients (208/434), > 90 % chez 26 % des patients (111/434), et 13 % (55/434) des patients étaient exempts de crises. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec un RC classique.

QUELS PATIENTS DEVRAIENT RECEVOIR LE RAM AU LIEU DU RC CLASSIQUE ?

Nous pensons que le RC classique est plus approprié que le RAM chez les enfants < 2 ans et pour ceux bénéficiant d'une alimentation exclusivement formulée (par exemple via sonde de gastrostomie). Chez l'adulte et l'adolescent, le RAM semble être la meilleure option. Cependant, la question se pose pour les enfants entre 2 et 12 ans. Plusieurs études ont montré qu'1 mois d'initiation stricte améliore l'efficacité du régime, la stratégie conseillée serait donc de débuter avec un RC et de passer au RAM ensuite.[1,2] De plus, certaines familles nécessitent un suivi avec des plans de repas précis et le RAM semblait trop variable chez celles-ci.

Dans cette tranche d'âge, les enfants chez qui un RAM est conseillé avant un RC sont : 1) les enfants dans des familles nombreuses, dans lesquelles le partage de la nourriture est important ; 2) les enfants avec une tolérance limitée pour les aliments riches en lipides ; 3) les enfants nécessitant plus de protéines que la quantité autorisée lors d'un RC ; 4) les enfants pour lesquels une hospitalisation ou une période de jeûne seraient problématiques pour des raisons financières, géographiques ou autres ; 5) les enfants ayant une épilepsie généralisée idiopathique (par ex. absence épileptique et épilepsie juvénile myoclonique) ; 6) les enfants qui doivent débuter le régime en urgence, ce qui peut être fait en ambulatoire.

Lors de la première étude sur le RAM en 2003, 4/6 patients avaient plus de 12 ans, suggérant que la population idéale pour ce régime alternatif était les enfants et les adultes.[3] Historiquement, ces patients ne bénéficiaient pas toujours de régimes thérapeutiques, même si cela tend à changer avec le RAM. La première réelle étude prospective a été publiée en 2008 en utilisant le même protocole et les mêmes critères que la première étude de 2003, sauf que les patients avaient 18 ans ou plus.[4] 30 adultes âgés de 18 à 53 ans ont débuté le RAM avec une quantité nette de glucides de 15 g par jour. La plupart ont répondu au traitement en 2 semaines, incluant 47 % à 1 et 3 mois, et 33 % après 6 mois. De manière surprenante, la perte de poids était corrélée avec l'efficacité à 3 mois. Le RAM était très bien toléré chez les adultes, avec seulement une légère augmentation du cholestérol total moyen (187 à 201 mg/dL) et une augmentation du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL).

D'autres études chez l'adulte ont suivi, avec des résultats équivalents. Une quantité nette de glucides de 20 g par jour est recommandée et bien tolérée et permet d'atteindre des résultats similaires en termes de cétose.

En raison du succès du RAM chez l'adulte, notre hôpital a ouvert un Centre de Régime pour Adultes Épileptiques en août 2010, avec plus de 100 patients traités à ce jour. Plusieurs essais cliniques sont en cours, incluant le traitement diététique de l'état de mal épileptique et l'efficacité et la tolérance de la boisson KetoCal® pour évaluer si elle est aussi efficace chez les adultes que chez les enfants. D'autres centres similaires sont en train d'être implémentés, comme à Londres.

Il y a des enfants chez qui le RC est préférable au RAM. Par exemple, les nourrissons âgés de moins de 2 ans sont nutritionnellement à risque, de ce fait un suivi diététique strict avec le RC permet d'avoir un degré de sécurité qui serait absent avec un RAM. Ceci est valable également pour les enfants en sous-poids, avec des difficultés à ingérer de la nourriture par voie orale, ou avec des pathologies systémiques complexes. Certaines familles peuvent aussi être plus à l'aise avec un régime complètement planifié à l'avance, comme avec le RC classique. De plus, dans le cas des spasmes infantiles ou de l'état de mal épileptique, le RC classique avec période de jeûne serait plus efficace et rapide que le RAM.

QUELLES INFORMATIONS NOUS APPORTE LE RAM SUR LES MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LES THÉRAPIES DIÉTÉTIQUES ?

L'hypothèse principale est que le RC permet le catabolisme des corps gras en corps cétoniques, qui sont ensuite utilisés pour produire de l'énergie. Cependant, le RAM ne conduit pas toujours à une cétose urinaire soutenue dans le temps, alors que le contrôle des crises d'épilepsie se maintient, remettant en cause le besoin d'une cétose de longue durée. En effet, les études sur le RAM suggèrent plutôt que c'est le premier mois de régime qui est primordial.

QUEL EST LE FUTUR DU RAM D'ICI 10 ANS ?

Avec une efficacité équivalente au RC et une meilleure tolérance, il n'y a pas de doutes que le RAM sera de plus en plus utilisé d'ici 2023, notamment chez les adultes avec épilepsie pharmaco-résistante. Cette population pourrait bien devenir la cible principale de ce traitement. Ce régime serait également en mesure de s'imposer face au RC classique dans les zones géographiques ayant peu de ressources et ne disposant pas de centres médicaux dédiés au RC avec le personnel compétent.

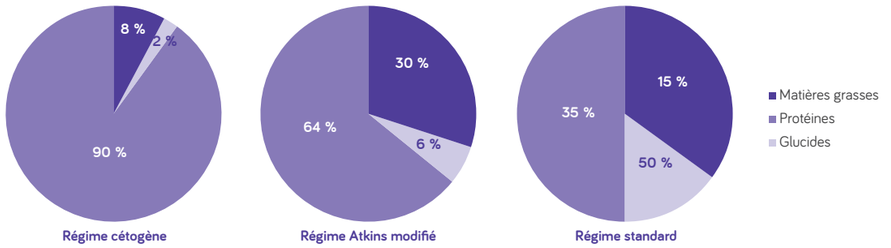


Figure : Différences entre les compositions en macronutriments des différents régimes

	Régime cétogène	Régime Atkins modifié
Calories (% des AJR)	Restreints à 75 % ou appariés	Non restreints
Fluides	Mesurés en fonction des AJR	Non restreints
Lipides	85 % - 90 %	Environ 60 %
Protéines	15 %	Environ 30 %
Glucides	5 %	Environ 10 %
Période de jeûne	Occasionnellement	Non nécessaire
Admission à l'hôpital	Habituellement faite	Non nécessaire
Plans nutritionnels créés par ordinateur	Oui	Non
Aliments pesés et mesurés	Oui	Non (glucides surveillés)
Partage de nourriture durant les repas en famille	Non	Oui
Capacité à manger au restaurant	Non	Oui
Produits pauvres en sucre achetés en magasin	Non nécessaire	Autorisés avec modération
Formation intensive dispensée	Oui	Non
Implication d'un diététicien	Oui	Habituellement oui
Plusieurs études ayant montré des bénéfices	Oui	Oui, récemment

Tableau : Différence entre le régime cétogène classique et le régime Atkins modifié. AJR : apports journaliers recommandés.

CONCLUSIONS

Plus de 10 ans après son développement, le RAM a à présent prouvé son efficacité et constitue une alternative au RC classique.

La recherche sur le RAM a permis de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent l'action des thérapies diététiques et suggère qu'une altération métabolique intense par l'augmentation du métabolisme des lipides pendant le premier mois du régime serait d'une grande importance. Des études suggèrent qu'un régime moins strict peut préserver l'efficacité et améliorer la tolérance chez les enfants et adultes recevant ce type de traitements.

Les perspectives d'utilisation du RAM en tant que thérapie diététique sont multiples, que ce soit chez les adultes, dans d'autres pathologies neurologiques et dans des régions géographiques aux ressources limitées.

1. Kossoff EH, Dorward JL, Turner Z, Pyzik PL. Prospective study of the modified Atkins diet in combination with a ketogenic liquid supplement during the initial month. JChild Neurol 2011;26:147–51.
2. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EPG. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. Epilepsy Behav 2007;10:432–6.
3. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. Neurology 2003;61:1789–91.
4. Ito S, Oguni H, Ito Y, Ishigaki K, Ohinata J, Osawa M. Modified Atkins diet therapy for a case with glucose transporter 1 deficiency syndrome. Brain Dev 2008;30:226–

14. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study

Auteurs / Année : Pires ME, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdariu D, Berquin P, Auvin S. Epilepsy Res. 2013 Jul;105(1-2):189-94.

Objectif : Évaluer l'efficacité et la tolérance du régime cétogène (RC) dans les spasmes infantiles (SI) après échec des traitements de première ligne par vigabatrine (VGB) et corticoïdes.

Population étudiée :

Au total, 17 enfants atteints de SI réfractaires à la VGB et à l'hydrocortisone (HC) ont été inclus. Ils étaient âgés de 4 à 23 mois au moment de l'initiation du RC. 14/17 (82 %) des patients présentaient une hypsarythmie au moment du diagnostic.

DESIGN

Étude prospective ouverte menée dans deux services de neurologie pédiatrique français entre décembre 2008 et décembre 2011.

Le même protocole de traitement initial a été utilisé chez tous les patients. Le traitement de première intention était la VGB (100–150 mg/kg/j) pendant 10 à 15 jours. Lorsque les crises convulsives ne disparaissaient pas, de l'HC orale était ajoutée à la dose de 15 mg/kg/j pendant 15 jours. Les SI réfractaires étaient définis comme des spasmes épileptiques persistants après la mise en œuvre de ces deux traitements.

Un RC classique (rapport lipides/[glucides + protéines] de 4:1 ou 3:1) a alors été initié, sans jeûne ni restriction hydrique, principalement au moyen d'une formule liquide (KetoCal®). Tous les patients ont suivi le RC durant au moins 6 mois.

Après 1 mois de RC, le médecin en charge du patient était libre d'ajouter un médicament antiépileptique lorsque le patient n'était pas exempt de crises.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Efficacité du RC évaluée sur la base de l'amélioration de la fréquence des crises convulsives, documentées par les parents et médecins, après 1, 3 et 6 mois sous RC.

Changements au niveau du développement psychomoteur et des interactions sociales évalués au moyen du test de Denver.

Visites cliniques de suivi avec EEG et dosage des triglycérides, du cholestérol et du sélénium 1, 3 et 6 mois après l'initiation du RC pour évaluer l'efficacité et la tolérance.

STATISTIQUES

Les données catégorielles ont été analysées à l'aide du test exact de Fisher. Les moyennes (± erreur-type de la moyenne) ont été analysées à l'aide du test de Mann-Whitney.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

La VGB et l'HC étaient partiellement efficaces chez tous les patients, entraînant une diminution de la fréquence des crises chez tous les nourrissons et une disparition de l'hypsarythmie chez 12/17 (70 %).

Après 1 mois de traitement par RC, 6/17 (35 %) patients étaient exempts de crises, tandis que 11/17 (65 %) l'étaient après le troisième mois.

Globalement, une diminution >50 % de la fréquence des crises a été constatée chez 13/17 patients (76 %) à 1 mois.

Un médicament antiépileptique supplémentaire (felbamate ou topiramate) a néanmoins été administré à tous les patients qui n'étaient pas exempts de crises sous RC, entraînant une amélioration supplémentaire de la fréquence des crises.

Une amélioration psychomotrice a été rapportée par les parents et/ou par le neurologue chez 8/17 (47 %) patients.

Le RC était bien toléré. Aucun des patients n'a présenté d'effets indésirables majeurs.

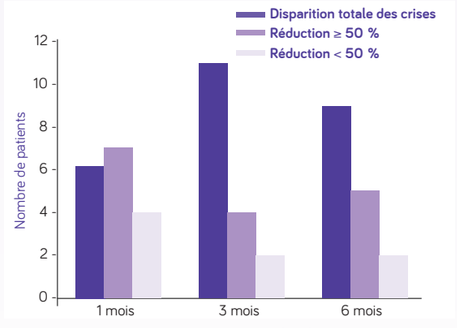


Figure : Efficacité du RC à 1, 3 et 6 mois (M6) après initiation (n = 17)

CONCLUSIONS

Le taux de répondeurs était similaire à celui des études précédentes malgré une utilisation précoce et consécutive à l'administration de VGB et de corticoïdes.

Le RC était bien toléré dans cette population de jeunes nourrissons. Le felbamate a entraîné une augmentation supplémentaire du taux de répondeurs.

15. Ketogenic diet in 3 cases of childhood refractory status epilepticus

Auteurs / Année : Sort R, Born AP, Pedersen KN, Fonsmark L, Uldall P. Eur J Paediatr Neurol. 2013 Nov;17(6):531–6.

Objectif : L'état de mal épileptique réfractaire (EMER) chez l'enfant est associé à un risque significatif de décès ou de morbidité neurologique. Récemment, le régime cétogène (RC) a retenu l'attention en tant que traitement aigu, car il s'est avéré prometteur pour contrôler les crises d'EMER. L'objectif était de passer en revue les trois cas d'EMER pour lesquels le RC a été utilisé dans un centre danois sur une période de 5 ans.

Modalités d'administration du régime cétogène

Dans tous les cas, le RC a été administré par sonde gastrique au moyen d'une formule disponible dans le commerce (KetoCal®) avec un ratio lipides/(glucides + protéines) de 4:1. Avant l'instauration du RC, les éventuelles contre-indications ont été recherchées chez tous les patients, incluant les déficits de la bêta-oxydation, les déficits en pyruvate carboxylase et la porphyrie via un dépistage métabolique urinaire standard et le dosage de la carnitine.

Toute administration de glucose a été supprimée, y compris celui contenu dans les différents types de médicaments. Le RC n'a pas été débuté avant la fin du traitement par corticoïdes et le propofol n'était pas été autorisé pendant le RC. La sédation a été maintenue par les très fortes doses de phénobarbital ou de midazolam utilisés comme anticonvulsivants.

PRÉSENTATION DES CAS

Cas 1 : Fillette de 3 ans présentant un état de mal épileptique de survenue aiguë causé par une septicémie à pneumocoque traitée par antibiotiques à large spectre. Malgré une sédation au propofol et un traitement anticonvulsivant avec de fortes doses de valproate, phénytoïne, lévétiracétam, topimarate, midazolam et phénobarbital en perfusion intraveineuse, la patiente est restée en état de mal épileptique, qui s'est avéré être dû à un syndrome hémiconvulsion-hémiplégie-épilepsie. Le RC a été initié au jour 6. Au jour 7, une cétose modérée a été obtenue et les crises ont complètement cessé. La fillette a développé des crises focales quotidiennes 6 mois plus tard. Le RC a été réintroduit, entraînant une réduction > 50 % de la fréquence des crises pendant 3 mois, après quoi les crises sont réapparues. Une chirurgie de l'épilepsie est actuellement envisagée.

Cas 2 : Garçon de 10 ans, jusqu'alors en bonne santé, admis après avoir été victime de trois crises tonico-cloniques généralisées. Auparavant, il avait souffert d'une rhinopharyngite pendant 2 semaines et d'une forte fièvre au cours des 5 derniers jours.
Un traitement anticonvulsivant par diazépam, midazolam et fosphénytoïne n'a eu aucun effet. Deux heures après l'admission, l'activité convulsive a nécessité une sédation au propofol. Des investigations approfondies à la recherche de causes bactériennes, virales, auto-immunes et métaboliques ont toutes été négatives et l'IRM du cerveau était normale.
Le RC a été tenté à deux reprises, avec des effets indésirables sévères, mais un contrôle des crises convulsives n'a pas été obtenu. La première tentative a eu lieu au jour 8, avec un ratio augmenté à 4,5:1. Au jour 17 du RC, une cétose légère mais continue a finalement été obtenue pendant 3 à 4 jours seulement avec une restriction alimentaire à 80 % des besoins du garçon. Cependant, il en a résulté une perte de poids de 5 kg et, en l'absence d'effet sur l'épilepsie, le RC a été interrompu après une durée de 21 jours.
Le RC a été réintroduit au jour 83 avec des besoins énergétiques couverts à 100 % et un ratio 4:1. Une cétose a été rapidement obtenue. Il n'y a pas eu de perte de poids significative, mais au jour 120, les triglycérides ont rapidement atteint des niveaux dangereux et le RC a de nouveau été interrompu. Ce n'est qu'après 155 jours de crises convulsives que l'analyse enzymatique de biopsies du foie et des muscles a révélé un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale des complexes 2, 3 et 4. Les IRM ont progressivement montré une atrophie cérébrale marquée et le garçon est décédé 14 mois après ses premiers symptômes.

Cas 3 : Garçon de 11 ans, auparavant en bonne santé, présentant des crises tonico-cloniques généralisées. Lui et sa famille avaient souffert de vomissements et de malaise 1 semaine avant l'admission. Une détérioration rapide au jour 3 a nécessité une sédation et une intubation. Les crises convulsives sont restées réfractaires à tous les anticonvulsivants administrés. L'étiologie est restée indéterminée, mais la présentation clinique était compatible avec un syndrome épileptique par infection fébrile.
Le RC a été introduit au jour 48. Une cétose modérée n'a été obtenue que 12 jours plus tard. Au jour 61, les crises ont cessé pendant 24 heures et le garçon a ouvert les yeux pour la première fois en 7 semaines. Au cours des 2 à 3 semaines suivantes, l'activité épileptique a diminué et il a progressivement retrouvé une respiration spontanée. Après 4 semaines, le RC a été interrompu pour des raisons d'observance et le traitement anticonvulsivant à doses élevées a été poursuivi. Lors du suivi à 4 ans, le garçon présentait une légère hémiplégie, son quotient intellectuel était de 70 et il pouvait aller à l'école avec un soutien spécial. Il présentait 2 à 4 crises focales par mois et était traité avec des doses normales d'anticonvulsivants.

CONCLUSIONS

Le RC a été efficace dans deux des trois cas d'EMER. Le patient qui n'a pas répondu présentait des effets indésirables sévères et s'est avéré souffrir d'une maladie mitochondriale, ce qui constitue probablement une contre-indication au RC.

D'autres études sont nécessaires pour prouver l'efficacité du RC dans l'EMER ainsi que définir le moment optimal du RC et les éventuelles contre-indications au RC dans l'EMER.

16. Efficacy and safety of the ketogenic diet in chinese children

Auteurs / Année : Suo C, Liao J, Lu X, Fang K, Hu Y, Chen L, Cao D, Huang T, Li B, Chengrong L. Seizure. 2013 Apr;22(3):174-8.

Objectifs : Évaluer l'efficacité et la sécurité du régime cétogène (RC) dans le traitement de l'épilepsie infantile pharmaco-résistante en Chine et déterminer quels sont les enfants les plus susceptibles de répondre au traitement.

Population étudiée :

317 enfants (206 garçons et 111 filles) avec épilepsie pharmaco-résistante ayant été suivis et traités par RC entre octobre 2004 et août 2011 au Shenzhen Children's Hospital, Chine.

DESIGN

Étude prospective dans laquelle les enfants ont été inclus et suivis pendant au moins 1 an. Tous les enfants avaient déjà essayé au moins trois traitements anticonvulsivants et avaient plus de quatre crises par semaine malgré le traitement.

304 enfants ont débuté le RC lors d'une hospitalisation d'au moins 1 semaine, pendant laquelle les effets indésirables étaient surveillés. Les parents étaient formés à la gestion du RC et à sa préparation à la maison. Les 13 enfants restants ont commencé le régime en ambulatoire. Tous ont suivi le protocole du Johns Hopkins Hospital avec une période jeûne de 24 h et un ratio de 4:1. Chaque enfant bénéficiait d'apports de 60 à 80 kcal/kg par jour, avec 1 à 1,5 g/kg de protéines et une supplémentation en citrate de potassium, multiples vitamines et minéraux essentiels.

Les 30 premiers enfants ont reçu des plats faits maison en suivant le Ketogenic Diet Meal Planner établi par Liao J. Les 28 suivants ont utilisé la formule KetoCal® (Nutricia). Pour améliorer la palatabilité du régime, des produits Zeneca ont été ajoutés (lait, cookies, plats préparés). Tous ces produits ont un ratio 4:1, avec 60 % de triglycérides à longue chaîne et 40 % à moyenne chaîne. Tous les enfants devaient utiliser ces produits dans la phase initiale du régime pour atteindre des concentrations sanguines de corps cétoniques stables, avant de passer à des plats au contenu moins strict. Les anticonvulsivants sont restés inchangés les 3 premiers mois et adaptés ensuite si nécessaire.

Les patients ont été suivis à 1, 3, 6 et 12 mois après l'initiation du RC. La fréquence des crises, les effets indésirables et le respect du régime étaient rapportés, ainsi qu'une mesure de la taille et du poids, un bilan sanguin, et, si nécessaire, une échographie rénale et un examen électroencéphalographique étaient effectués. Les données de base étaient celles enregistrées un mois avant le début du régime. .

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

- Fréquence des crises d'épilepsie avant et après le RC, rapportée par les parents sur un agenda.
- Changements dans la prise d'anticonvulsivants.
- Effets indésirables rapportés par les parents.

STATISTIQUES

Afin d'évaluer l'effet de l'âge, de la durée de l'épilepsie, de l'étiologie de la pathologie et des syndromes épileptiques sur l'efficacité du traitement, la cohorte a été divisée en sous-catégories selon ces variables, qui ont été analysées séparément. L'analyse a effectuée avec le test exact de Fisher. Le seuil de signification était de $p<0,05$.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Au total, 18 enfants ont été perdus de vue, le régime ayant été considéré comme stoppé après leur dernière visite de suivi. La durée du RC allait de 1 jour à 48 mois, avec une moyenne de 5,7 ± 7 mois.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	3 mois	6 mois	12 mois
Arrêt des crises	20,8 %	13,6 %	10,7 %
Réduction 90-99 %	2,8 %	3,5 %	3,2 %
Réduction 50-90 %	11,4 %	9,1 %	4,7 %
Réduction < 50 %	7,9 %	5,7 %	1,9 %
Pas de changement	19,9 %	10,1 %	3,8 %
Effectif encore sous RC	199	133	77
	62,8 %	42 %	24,3 %

Tableau : Évolution du nombre de patients sous RC et de la fréquence des crises à 3, 6 et 12 mois après l'initiation du régime.

L'âge de début du régime pourrait influencer l'efficacité du traitement car le groupe ≥ 10 ans présentait de moins bons résultats que celui < 10 ans ($p<0,05$ à 3 mois, différence non significative à 6 et 12 mois). Les autres variables étudiées n'avaient pas d'effet significatif sur l'efficacité du RC.

Les complications les plus fréquentes étaient des troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée et constipation), un refus d'ingérer la nourriture, et une hypoprotéinémie (12,3 % des patients). Sept enfants ont eu des calculs rénaux, ce qui a conduit quatre d'entre eux à arrêter le régime. Trois enfants ont eu une thrombocytopénie qui s'est rapidement résolue. Un total de 10 enfants sont décédés pendant le suivi, aucune cause n'étant en rapport avec le RC.

CONCLUSIONS

Le RC est une solution sûre et efficace pour traiter l'épilepsie infantile pharmaco-résistante chez des enfants chinois. L'effet de l'âge sur l'efficacité devra être précisé avec de futures études.

Cependant, le régime chinois traditionnel comportant significativement moins de lipides et plus de glucides que les régimes habituels occidentaux, des difficultés à poursuivre le régime et des refus des aliments sont apparus. Des études sont nécessaires pour améliorer la tolérance du RC dans cette population.

Ellie et sa mère, Royaume-Uni

17. Ketogenic diet in pediatric patients with refractory focal status epilepticus

Auteurs / Année : Caraballo RH, Flesler S, Armeno M, Fortini S, Agustinho A, Mestre G, Cresta A, Buompadre MC, Escobal N. Epilepsy Res. 2014 Dec;108(10):1912–6.

Objectif : Évaluer l'efficacité et la tolérance du régime cétogène (RC) chez des enfants atteints d'état de mal épileptique (EME) réfractaire.

Population étudiée :

10 enfants (six garçons et quatre filles), atteints d'EME réfractaire, âgés de 2 à 9 ans (moyenne : 5 ans). Les patients n'avaient pas d'antécédents personnels ou familiaux significatifs, à l'exception de deux patients qui avaient une maladie fébrile non spécifique ayant précédé les premières crises de 2 à 7 jours et un autre qui avait un proche épileptique.

DESIGN

Étude rétrospective ayant porté sur des patients placés sous RC en complément d'au minimum un médicament antiépileptique entre le mars 2010 et janvier 2014 au département de neurologie de l'Hospital de Pediatría de Buenos Aires, Argentine.

Tous les patients ont reçu un RC 4:1 et l'administration de glucose a été supprimée, y compris par perfusion intraveineuse. Après 24 heures de jeûne, les patients ont été nourris avec une préparation commerciale (KetoCal®). Le régime était administré par sonde gastrique. La cétose urinaire a été contrôlée quotidiennement par bandelettes urinaires. Les corps cétoniques n'ont pas été mesurés dans le plasma.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

- Délai d'atteinte d'une cétonurie.
- Fréquence des crises.
- Changement des altérations à l'électroencéphalogramme (EEG) par rapport à avant l'initiation du RC.
- Survenue d'effets indésirables..

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- Une cétonurie a été atteinte en 2 à 4 jours (moyenne : 3 jours) chez tous les patients.
- Les crises ont cessé chez deux patients et cinq patients ont présenté une réduction des crises de 50 à 75 % en 2 à 5 jours (moyenne : 2,5 jours) suivant l'apparition de la cétonurie et en 5 à 7 jours (moyenne : 5 jours) suivant le début du régime.
- Trois patients ont eu une réduction des crises de < 50 % et ont présenté des effets indésirables sévères, si bien que le régime a été interrompu.
- Sept patients ont suivi le régime pendant 6 mois à 3 ans (moyenne : 1,5 an). Chez ces sept patients, des crises sont réapparues dans les 4 mois, mais leur qualité de vie ne s'est pas détériorée. La fréquence des crises était la suivante : crises hebdomadaires chez deux, crises mensuelles chez deux, crises occasionnelles chez deux et crises isolées chez un. Tous ont bien toléré le régime.
- Après la mise en place du RC, les anomalies à l'EEG se sont améliorées chez tous les patients, même chez ceux présentant des complications sévères.

CONCLUSIONS

Le RC est une option thérapeutique efficace et bien tolérée pour les patients atteints d'EME réfractaire.

Chez les patients présentant un EME focal secondaire à des maladies inflammatoires ou probablement inflammatoires, le RC doit être envisagé plus tôt dans le traitement.

Lorsqu'un bon contrôle des crises est obtenu, l'utilisation du RC peut éviter une détérioration cognitive et des troubles comportementaux.

18. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in dravet syndrome — comparison with various standard antiepileptic drug regimen

Auteurs / Année : Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, Benninger F, Grassl R, Feucht M. Epilepsy Res. 2015 Jan;109:81-9.

Objectif : Évaluer l'efficacité et la sécurité du régime cétogène (RC) dans le traitement du syndrome de Dravet (SD), en comparaison avec divers médicaments antiépileptiques et la stimulation du nerf vague (SNV).

Population étudiée :

32 enfants (19 garçons, 13 filles) présentant un SD génétiquement confirmé et traités dans le département de pédiatrie de l'Université de médecine de Vienne, Autriche, de mars 1999 à avril 2014.

DESIGN

Étude rétrospective observationnelle transversale effectuée sur les données recueillies dans les dossiers des patients : type de mutation génétique, âge au début et à la fin du traitement, fréquence globale des crises et fréquence des différents types de crises, en particulier les crises prolongées et l'état de mal épileptique convulsif. La fréquence de base était celle recueillie 3 mois avant l'initiation du traitement.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Les patients étaient considérés comme répondeurs en cas de réduction absolue de la fréquence des crises de ≥ 50 % 3 mois après l'initiation d'un nouveau traitement par rapport à la valeur de référence. En cas de réduction de < 50 %, le patient était considéré comme non-répondeur. Une aggravation était définie comme une augmentation ≥ 50 % de la fréquence ou de la sévérité des crises existantes, l'émergence de nouveaux types de crises ou la survenue d'un état de mal épileptique.

Nombre total de crises à 3 mois par rapport à l'état de référence évalué pour les traitements suivants : RC en traitement complémentaire, monothérapie par valproate (VPA), trithérapie par stiripentol (STP) + VPA + clobazam (CLB), traitement complémentaire par topiramate (TPM), lévétiracétam (LEV), bromures et SNV.

Pour le RC, des variables supplémentaires ont été évaluées : âge, durée jusqu'à l'initiation du traitement et efficacité sur différents types de convulsions, effets indésirables et données de croissance (poids et taille). Une réponse à long terme au RC était définie comme la réduction de la fréquence des crises à 6 mois, 12 mois et à la dernière visite de suivi comparé à la valeur de base.

STATISTIQUES

Des statistiques descriptives (moyenne, minimum, maximum, écart-type et médiane, le cas échéant) ont été utilisées. Le test t de Student a été appliqué pour les données paramétriques, le test du khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher ont été utilisés pour toutes les données non paramétriques.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- Au total, 10/32 (cinq garçons, cinq filles) enfants du SD ont été traités par RC pendant la période de l'étude. Les cinq premiers patients ont été placés sous RC avant l'introduction de la formule liquide en 2006, les cinq autres ont reçu la formule liquide. Six ont reçu le RC classique 4:1, quatre le RC 3:1. Au moment de l'initiation du RC, les enfants prenaient un nombre médian de 2,5 médicaments antiépileptiques (extrêmes : 1-3).
- La réponse globale au RC était de 70 % à 3 mois et de 60 % à 12 mois. Aucun état de mal épileptique n'est survenu pendant que les patients suivaient le régime, et la fréquence des crises généralisées et myocloniques prolongées a été réduite.
- Aucun effet indésirable grave nécessitant l'arrêt du régime n'a été observé. Bien que l'effet du RC soit indépendant de l'âge au début du traitement, il a fallu l'interrompre pour cause de non-observance plus fréquemment chez les enfants plus âgés ayant reçu un RC solide que chez les nourrissons traités avec la formule liquide.
- En termes de taux de répondeurs, le RC n'était pas significativement inférieur à la triple association de référence actuelle par STP+VPA+CLB (89 %), aux bromures (78 %), au VPA seul (48 %), au TPM (35 %) et à la SNV (37 %) et il était significativement plus efficace que le LEV (30 % ; p = 0,037).

CONCLUSIONS

En plus des médicaments antiépileptiques actuellement utilisés, le RC se positionne comme un traitement efficace des crises convulsives chez les enfants atteints du SD. Les résultats de l'étude (bon effet sur l'état de mal épileptique et les crises convulsives prolongées, bonne tolérance, moins de problèmes d'observance dus au traitement par formule), le RC devrait être considéré comme une option thérapeutique précoce chez les nourrissons atteints du SD.

19. The ketogenic diet in infants – advantages of early use

Auteurs / Année : Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Gröppel G, Mühlebner A, Samueli S, Grabner V, Abraham K, Benninger F, Feucht M. Epilepsy Res. 2015 Oct;116:53–8.

Objectifs : Évaluer l'efficacité et la sécurité du régime cétogène (RC) chez les nourrissons (< 1,5 an) par rapport aux enfants plus âgés.

Population étudiée :

115 enfants (56 garçons et 59 filles) épileptiques traités par RC entre mars 1999 et avril 2014 dans le département de pédiatrie de l'Université médicale de Vienne, Autriche.

DESIGN

Les patients ayant des données de suivi complètes pendant ≥ 3 mois après l'initiation du RC ont été analysés rétrospectivement. Les patients ont été subdivisés en deux groupes : nourrissons de moins de 1,5 an lors de l'initiation du RC (groupe A ; n = 58) et enfants de plus de 1,5 an (groupe B ; n = 57).

Le RC était initié avec une formule cétogène chez les enfants du groupe A et avec des aliments solides chez les enfants du groupe B.

Le RC était introduit et maintenu selon le protocole Johns Hopkins, sans jeûne ni restriction hydrique. Il était initié comme traitement de deuxième intention, sauf si les parents préféraient l'envisager plus tôt. Le ratio cétogène chez les nourrissons au cours de la première année de vie était généralement de 3:1 ou 2,5:1 (niveaux cibles de cétose plasmatique < 5 mmol/l) et la quantité de protéines était calculée en fonction de l'âge selon les apports nutritionnels de référence. Chez les enfants plus âgés, le ratio cétogène utilisé était de 4:1.

Le RC était instauré en milieu hospitalier par une équipe interdisciplinaire, qui effectuait également toutes les visites de suivi à 3, 6, 12 et plus de 12 mois (dernier suivi).

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Efficacité évaluée sur la base des données des journaux de crises remplis par les parents, qui ont été recueillies à chaque visite. La fréquence des crises 3 mois avant le début du RC a été définie comme la valeur de référence. La réponse au traitement était définie comme une réduction absolue de la fréquence des crises ≥ 50 % lors du suivi par rapport à la valeur de référence.

Sécurité évaluée au moyen d'un examen médical de routine standardisé, d'entretiens avec les parents, de questionnaires remplis par les parents sur les effets indésirables et d'analyses de laboratoire.

Observance et acceptation du RC évaluées sur la base des pourcentages d'arrêt du RC et des indications des parents, notamment au sujet des quantités ingérées.

STATISTIQUES

Outre la comparaison entre les groupes A et B, une analyse en sous-groupes supplémentaire concernant l'efficacité a été effectuée pour le groupe des nourrissons âgés de moins de 9 mois.

Des statistiques descriptives (moyenne, minimum, maximum, écart-type et médiane, le cas échéant) ont été utilisées. Le test t de Student a été appliqué pour les données paramétriques, le test du khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher pour toutes les données non paramétriques. Le niveau de significativité a été fixé à p ≤ 0,05.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes en ce qui concerne les taux de répondeurs (63,8 % vs 57,9 % à 3 mois), mais un plus grand nombre de nourrissons ont obtenu une disparition des crises (34,5 % vs 19 % à 3 mois ; 32,7 % vs 17,5 % à 6 et 12 mois). Ce résultat est resté stable même après l'arrêt du RC (30,6 % vs 3,9 % à la dernière visite de suivi) (p = 0,000).
- Si l'on considère séparément les nourrissons âgés de plus de 9 mois (n = 42), ce résultat était encore plus marqué, un nombre significativement plus élevé de nourrissons étant exempts de crises à 6 et 12 mois (p = 0,005 et p = 0,014, respectivement). En outre, un nombre significativement plus élevé de nourrissons sont restés exempts de crises à long terme (p = 0,001).
- Aucune différence en termes de sécurité n'a été observée entre le groupe des nourrissons et celui des enfants. Dans l'ensemble, 52/115 patients (45,21 %) ont signalé des effets indésirables, mais l'arrêt du RC n'a été nécessaire que chez un seul nourrisson.
- L'acceptation du RC était meilleure chez les nourrissons que chez les enfants à 3 mois (0 refus de nourriture dans le groupe A vs 14 dans le groupe B, p = 0,000), mais devenait difficile lors de l'introduction d'une alimentation solide (difficultés de passage à la nourriture solide chez 16 enfants dans le groupe A vs 14 dans le groupe B; différence non significative).

CONCLUSIONS

Le RC est très efficace et bien toléré chez les nourrissons épileptiques. Une disparition des crises est plus souvent obtenue et maintenue chez les nourrissons par rapport aux enfants plus âgés.

L'acceptation du régime est meilleure avant l'introduction de l'alimentation solide. Par conséquent, nous recommandons l'utilisation précoce du RC au cours de l'épilepsie.

20. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus

Auteurs / Année : Appavu, B., Vanatta, L., Condie, J., Kerrigan, J. F., & Jarrar, R. Seizure. 2016 41, 62-65.

Objectifs : Étudier si la thérapie par le régime cétogène conduit à la résolution de l'état de mal épileptique super-réfractaire chez les patients pédiatriques sans préjudice significatif.

Population étudiée :

10 enfants atteints d'état de mal épileptique super-réfractaire, âgés de 2 à 16 ans. 4 patients avaient une encéphalite d'origine immunitaire, et les autres étiologies comprenaient le syndrome de Lennox Gastaut, l'hyperglycinémie non cétoïdique, l'épilepsie génétique PCDH19 et GABRG2, l'état de mal épileptique réfractaire, et le syndrome d'épilepsie lié à une infection fébrile.

4 patients présentaient des caractéristiques à EEG suggérant un état de mal épileptique focal, et 6 suggéraient un état de mal épileptique généralisé. La durée médiane de l'hospitalisation était de 61 jours et la durée médiane en soins intensifs était de 27 jours. La durée médiane de l'état de mal épileptique avant le régime cétogène était de 18 jours.

DESIGN

Revue de cas rétrospective menée au Phoenix Children's Hospital, approuvée par son Comité d'examen institutionnel. L'étude a porté sur les patients âgés de 0 à 18 ans diagnostiqués avec un état de mal épileptique prolongé réfractaire (SRSE) et traités avec un régime cétogène entre 2011 et 2015.

Les données collectées comprenaient les caractéristiques démographiques des patients, les conditions sous-jacentes, la durée de l'hospitalisation et du séjour en soins intensifs, l'EEG au début du RC, la durée du SRSE avant le RC, le nombre d'anticonvulsivants utilisés avant et pendant le SRSE, les interventions alternatives utilisées pendant le RC, le type et la durée du RC, la présence de cétones et les effets secondaires du RC.

Tous les patients ont été placés sous la formule KetoCal®. 9/10 patients ont suivi un RC avec un ratio de 4:1, tandis que le dernier patient a suivi un régime avec un ratio de 5:1. 9/10 patients ont reçu le régime par alimentation entérale, 1/10 patient l'a reçu par nutrition parentérale totale et par intralipides.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Les critères d'évaluation principaux étaient la résolution du SRSE après l'initiation du RC, avec des critères secondaires incluant le sevrage de l'anesthésie après la survenue de la cétose et dans les 15 jours suivant l'initiation du RC, ainsi que les effets secondaires liés au RC.

STATISTIQUES

Les moyennes, médianes et plages interquartiles (IQR) ont été calculées pour les variables continues, ainsi les proportions pour les variables catégorielles.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- 9 patients sur 10 ont atteint la résolution de l'état de mal épileptique prolongé réfractaire, survenant de 1 à 19 jours (médiane de 7 jours) après l'initiation du RC. Le temps nécessaire pour atteindre la cétose variait de 0 à 13 jours, avec une médiane de 5,5 jours. Parmi les 8 patients suivis en consultation externe, 5 avaient toujours des crises survenant entre 1 par semaine à 10 par jour. 50% des patients étaient toujours sous RC lors de leur dernière visite à la clinique.
- Aucun effet secondaire lié au RC n'a été observé chez 90% des patients.

CONCLUSIONS

La majorité des patients ont atteint la résolution de leur état de mal épileptique après l'initiation du régime cétogène, avec peu d'effets secondaires observés.

Le RC est une option thérapeutique efficace dans le traitement de l'état de mal épileptique prolongé réfractaire chez les enfants.

21. Limited efficacy of the ketogenic diet in the treatment of highly refractory epileptic spasms

Auteurs / Année : Hussain SA, Shin JH, Shih EJ, Murata KK, Sewak S, Kezele ME, Sankar R, Matsumoto JH. Seizure. 2016 Feb;35:59-64.

Objectif : Bien que de nombreuses études aient suggéré que le régime cétogène (RC) est efficace dans le traitement des spasmes infantiles (SI), même réfractaires, une réponse rapide et complète (confirmée par vidéo-électroencéphalographie [vidéo-EEG]) a très rarement été démontrée. Cette étude avait pour objectif de décrire l'expérience d'un centre avec le RC chez les enfants souffrant de SI hautement réfractaires, avec une évaluation rigoureuse de la réponse au traitement.

Population étudiée :

22 patients traités par RC, avec un âge médian au moment de l'apparition des SI de 5,2 (écart interquartile [EIQ] : 2,0-9,0) mois, chez lesquels le RC a été initié après une durée médiane de 26,4 (EIQ : 12,5-38,7) mois suivant l'apparition des spasmes et après l'échec d'un nombre médian de sept traitements (EIQ : 5-7).

DESIGN

Les patients ont été identifiés rétrospectivement à l'aide des dossiers médicaux électroniques. Tous ceux ayant des SI confirmés par vidéo-EEG, qui ont été évalués au Mattel Children's Hospital UCLA, Los Angeles, États-Unis, et traités par RC entre avril 2010 et juin 2014 ont été inclus.

Pour chaque patient, les données cliniques et démographiques, y compris l'étiologie, les antécédents de traitement et le délai avant l'initiation du RC, ont été compilées, de même que la fréquence des spasmes et les données vidéo-EEG à pendant la période de référence et à 1, 3, 6 et 12 mois après l'initiation du régime. Les données relatives aux effets indésirables ont également été enregistrées. Enfin, la concentration maximale de bêta-hydroxybutyrate sérique atteinte pendant l'administration du RC a été enregistrée.

Le RC a été mis en œuvre selon une procédure standardisée et initié dans le cadre d'une hospitalisation, sans jeûne préalable. Le ratio cible initial du RC était de 3:1. En utilisant la formule cétogène KetoCal® (Nutricia) mélangée à du lait maternel ou à du lait infantile, une dose de 1/3 (33 % en volume) était généralement administrée le premier jour, de 2/3 le deuxième jour et la dose complète le troisième jour. La réponse clinique (résolution des crises signalée par les parents) était confirmée par vidéo-EEG pendant la nuit.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

- Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète au RC, avec une résolution confirmée par vidéo-EEG des spasmes et de l'hypsarythmie.
- Les critères d'évaluation secondaires étaient le changement de la fréquence quotidienne médiane des crises (spasmes), ainsi que les taux de réponse à 50 % et 90 % après 1, 3, 6 et 12 mois d'exposition au RC.

STATISTIQUES

Les variables ayant une distribution non paramétrique ont été exprimées sous forme de médiane et d'EIQ. Les comparaisons par paires de médianes ont été effectuées à l'aide du test de Wilcoxon. Aucun ajustement pour les comparaisons multiples n'a été effectué.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- La fréquence médiane des crises rapportée par les parents à l'état de référence était de 27,5 spasmes/jour (EIQ : 15,0–45,0). Malgré une réduction significative de la fréquence des crises à 1 mois (médiane : 20,0, EIQ : 12,0-30,0) par rapport à l'état de référence ($p = 0,042$), cette réduction ne s'est pas maintenue à 3, 6 et 12 mois.
- De même, le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises était de 31,8, 30, 29,4 et 20 après 1, 3, 6 et 12 mois, respectivement. Le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 90 % de la fréquence des crises était de 0, 0, 11,8 et 0 à 1, 3, 6 et 12 mois, respectivement.
- Seuls deux patients ont présenté une réponse complète pendant l'exposition au RC, mais cette réponse était vraisemblablement attribuable à d'autres traitements dans les deux cas.
- Le RC a été bien toléré et a été poursuivi chez six patients présentant une réponse subjective et/ou partielle.

CONCLUSIONS

Contrairement aux études antérieures faisant état d'une efficacité substantielle du RC, cette étude suggère une efficacité limitée dans une cohorte hautement réfractaire.

Des études prospectives portant sur des populations réfractaires et des sujets atteints de SI d'apparition récente, avec confirmation de la réponse par vidéo-EEG et évaluation rigoureuse des paramètres cognitifs, seraient d'une grande utilité pour définir plus clairement le bénéfice du RC dans le traitement des SI.

22. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: a randomized controlled trial

Auteurs / Année : IJff DM, Postulart D, Lambrechts DAJE, Majoie MHJM, de Kinderen RJA, Hendriksen JGM, Evers SMAA, Aldenkamp AP. Epilepsy Behav. 2016 Jul;60:153–157.

Objectif : Évaluer objectivement la cognition et divers aspects du comportement au cours des 4 premiers mois d'une étude randomisée et contrôlée chez des enfants et des adolescents traités par régime cétogène (RC).

Population étudiée :

50 enfants et adolescents atteints d'épilepsie réfractaire âgés de 1,1 à 16,5 ans.

DESIGN

Entre juillet 2010 et août 2014, les sujets ont été randomisés pour recevoir soit le RC (groupe RC ; n = 28) soit des soins standards (groupe contrôle ; n = 22) après une période de référence d'1 mois. Le groupe RC a débuté le régime après la période de référence. Les deux groupes de patients ont continué à prendre leurs médicaments antiépileptiques sans changement durant la période de référence (sauf indication médicale), ainsi que durant les 4 premiers mois sous RC ou soins standard. Les évaluations ont été effectuées au début de l'étude, avant la randomisation et après une période d'étude de 4 mois.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Humeur et comportement évalués au moyen des questionnaires suivants :

- Profile of Mood States (POMS) : identification et évaluation d'états affectifs transitoires fluctuants, tels que tension/anxiété, dépression/abattement, colère/hostilité, vigueur/activité, fatigue/inertie, et confusion/perplexité
- Personal Adjustment and Role Skills Scale-III (PARS-III) : mesure de l'adaptation psychosociale chez les enfants atteints de maladies physiques chroniques
- Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) : évaluation chez les enfants et les jeunes de cinq dimensions, à savoir symptômes émotionnels, problèmes de comportement, hyperactivité, relations avec les pairs et comportement prosocial
- Hague Restrictions in Childhood Epilepsy Scale (HARCES) : évaluation des difficultés dans le fonctionnement quotidien en lien avec l'épilepsie
- Social Emotional Questionnaire (SEV) : évaluation de quatre domaines de dysfonctionnement comportemental et socio-affectif, à savoir troubles du déficit de l'attention et hyperactivité, comportement oppositionnel avec provocation et troubles de la conduite, anxiété et dépression, et troubles du spectre autistique

Évaluation neuropsychologique au moyen des tests suivants :

- Peabody Picture Vocabulary Test-III (PPVT-III) : évaluation du vocabulaire réceptif
- Beery Developmental Test of Visual-Motor Integration : test papier-crayon évaluant la mesure dans laquelle les individus peuvent mobiliser leurs capacités visuelles et motrices
- Différents sous-tests de la batterie de tests neuropsychologiques informatisés FePsy, évaluant les temps de réaction à différents stimuli visuels et auditifs.

STATISTIQUES

Le niveau de significativité a été fixé à $p < 0,05$. Des tests de Student indépendants ont été effectués pour vérifier les différences entre le groupe RC et le groupe contrôle au début et à la fin de l'étude (4 mois). Les corrélations entre la réduction des crises et les données comportementales et cognitives ont été explorées à l'aide du test de corrélation de Pearson.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Après 4 mois, par rapport au groupe contrôle, le groupe RC a montré une plus faible anxiété au niveau de l'échelle POMS, ainsi qu'une anxiété et des perturbations de l'humeur significativement moindres au niveau du SEV (p = 0,049).

À l'échelle PARS, un score plus élevé pour la sous-échelle « productivité » a été obtenu chez les patients du groupe RC après 4 mois par rapport au groupe contrôle (p = 0,039), sans corrélation significative avec la réduction des crises.

Durant la période de référence et après 4 mois d'intervention, une différence statistiquement significative en faveur du groupe RC a été constatée concernant la compréhension des mots au PPVT-III (période de référence : p = 0,036, visite à 4 mois : p = 0,006).

La Figure fournit un aperçu des effets du RC sur l'humeur et la cognition.

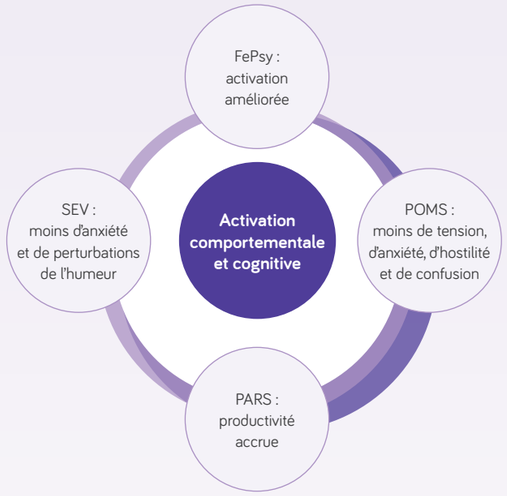


Figure : Aperçu des effets du régime cétogène sur l'humeur et la cognition

CONCLUSIONS

Le RC a un impact positif sur les fonctions comportementales et cognitives chez les enfants et les adolescents atteints d'épilepsie réfractaire.

Plus précisément, une activation comportementale et cognitive a été observée chez les patients traités par RC. Celle-ci n'était pas liée à la réduction de la fréquence des crises et correspond aux effets bien connus du RC.

23. The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder

Auteurs / Année : Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, Mohammadi M, Tavassoli A, Badv RS, Heidari M, Karimi P, Malamiri RA. Acta Neurol Belg. 2017 Mar;117(1):175–182.

Objectif : Évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'un régime cétogène (RC) classique en poudre avec un ratio 4:1 chez des nourrissons et enfants ayant des crises épileptiques pharmaco-résistantes et étant réticents à manger des plats faits maison.

Population étudiée :

27 patients âgés de 12 mois à 5 ans ayant une épilepsie pharmaco-résistante et réticents à prendre le RC sous forme de plats faits maison ont été inclus dans l'étude. Elle a été menée entre janvier 2014 et septembre 2015 au Children Medical Center, Téhéran, Iran. Cinq ayant été perdus de vue, un total de 22 enfants ont terminé l'étude.

DESIGN

Lors de cet essai clinique ouvert, les parents ont tout d'abord suivi une période de pré-implémentation d'au moins 2 mois et ont été formés par du personnel compétent à l'utilisation du produit KetoCal®. Durant cette période, les parents ont surveillé les crises épileptiques de manière quotidienne et précise, afin de servir de valeur de référence. Les anticonvulsivants continuaient à être administrés tout au long de l'étude.

La période d'implémentation comprenait divers examens médicaux (analyses biologiques, électroencéphalogramme [EEG], imagerie par résonance magnétique) et a duré 4 mois chez tous les enfants.

La solution buvable était préparée en diluant 20 g de poudre KetoCal® goût vanille dans 80 ml d'eau chaude (40–50 °C). Les cétones urinaires étaient quotidiennement mesurées grâce au dispositif Ketostix®. Les parents devaient donner 60–80 ml de solution par jour au début, puis augmenter quotidiennement l'apport en solution de 40–60 ml jusqu'à ce que les cétones urinaires soient notées ++ ou +++. Le volume était ensuite maintenu constant.

Chaque mois, les enfants avaient une visite de suivi pendant laquelle la fréquence des crises et les éventuels effets indésirables étaient notés. Un EEG et un bilan biologique étaient également effectués.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Critère d'évaluation principal : Fréquence des crises après la période d'implémentation de 4 mois par rapport à la pré-implémentation. Le RC était efficace si la fréquence des crises était réduite de ≥ 50 %.

Critère d'évaluation secondaire : Amélioration des résultats de l'EEG, interprétés selon des critères précis (EEG normal, légèrement anormal, moyennement anormal ou fortement anormal).

STATISTIQUES

La taille de l'échantillon a été calculée avec un $\alpha = 0,05$, un $\beta = 0,8$ et une puissance de 80 %. La distribution des données a été évaluée avec le test de Shapiro-Wilk. Les données ont été exprimées en moyenne ± écart-type ou en médiane et extrêmes, dépendant de la normalité de distribution. Pour étudier la différence entre la période de pré-implémentation et la période d'implémentation, le test de Friedmann a été utilisé. Le test de Tukey a été utilisé pour les comparaisons post-hoc. Les variables catégorielles ont été comparées avec le test du Khi-deux. Pour les comparaisons quantitatives, le test de Student, ou tests équivalents non-paramétriques, ont été utilisés. Le seuil de significativité était de $p < 0,05$.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Les 27 patients (16 garçons et 11 filles) avaient en moyenne 35 ± 17 mois.

Une diminution significative de la fréquence hebdomadaire des crises était visible dès 2 mois après le début du RC ($p < 0,05$). L'évolution de la réduction des crises au cours des 4 mois est présentée ci-dessous. Quatre mois après le début du RC, la fréquence médiane des crises était réduite à > 50 % chez 68,2 % des patients. Une réduction entre 50 et 90 % et > 90 % a été notée chez 9 enfants sur 22 (40,9 %) et chez 6 enfants sur 22 (27,3 %), respectivement.

40,9 % des patients avaient un EEG fortement anormal en pré-implémentation, comparé à 4,5 % après 4 mois de RC ($p = 0,031$).

Concernant les effets indésirables, 27 % des enfants était constipés, un enfant a développé un reflux gastro-œsophagien, et un a montré une hypercholestérolémie, mais aucun n'a arrêté le RC à cause de ces effets. Treize enfants et leurs parents (59 %) ont estimé que le régime était tolérable et assez savoureux.

Fréquence hebdomadaire des crises	Après 1 mois	Après 2 mois	Après 3 mois	Après 4 mois
Réduction > 90 %	Aucun (0 %)	1 (4,5 %)	3 (13,6 %)	6 (27,3 %)
Réduction de 50 à 90 %	1 (4,5 %)	8 (36,4 %)	9 (40,9 %)	9 (40,9 %)
Réduction < 50 %	21 (95,5 %)	13 (59,1 %)	10 (45,5 %)	7 (31,8 %)

Tableau : Réduction de la fréquence hebdomadaire des crises d'épilepsie au cours de l'étude (n = 22)

CONCLUSIONS

Le régime cétogène sous forme de poudre formulée (KetoCal®) est efficace, sûr et bien toléré chez les nourrissons et enfants ayant des crises épileptiques pharmaco-résistantes et étant réticents à prendre un régime cétogène sous forme de plats faits maison.

24. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy

Auteurs / Année : Sampaio LBP, Takakura C, Manreza MLG. Arq Neuropsiquiatr. 2017 Apr;75(4):234–237.

Objectif : Évaluer l'acceptabilité, la tolérance et l'efficacité d'un régime cétogène (RC) administré en formule chez des enfants avec épilepsie pharmaco-résistante.

Population étudiée :

10 enfants (cinq garçons et cinq filles) avec épilepsie n'ayant pas obtenu de rémission de leurs crises malgré l'utilisation de deux antiépileptiques et chez qui un RC a été initié entre octobre 2014 et juin 2015 à l'institut pour enfants de l'Hôpital Universitaire de Sao Paulo, Brésil.

DESIGN

Le RC a été initié en ambulatoire. Avant la visite d'inclusion, les parents étaient informés à propos du RC et de l'essai clinique lors d'une réunion. Lors de l'inclusion, les antécédents de l'enfant étaient renseignés et les examens cliniques et neurologiques de référence étaient effectués. Les parents devaient remplir un agenda des crises épileptiques pendant 1 mois à partir de l'inclusion et lors des 3 mois de traitement. Les traitements antiépileptiques sont restés inchangés pendant la durée de l'étude.

Pour les patients nourris par voie orale, le RC a été initié avec un ratio 2:1 et quatre repas sous forme solide pendant la première semaine. Lors de la seconde semaine, le ratio du RC était augmenté à 3:1 par le biais d'une formule en poudre lors de deux repas + deux repas de nourriture sous forme solide. Après les deux semaines suivantes, le ratio était passé à 4:1 (KetoCal®, Nutricia), selon les mêmes modalités.

Pour les patients ayant une alimentation entérale, le RC était initié à un ratio 3:1 exclusivement au moyen d'une formule et il était augmenté à 4:1 après 2 semaines.

Après avoir atteint un RC à un ratio 4:1, les enfants étaient suivis en ambulatoire une fois par mois pendant 3 mois.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

- Acceptabilité du RC notée par les parents.
- Tolérance du RC évaluée par la collecte des éventuels effets indésirables rapportés par les parents.
- Efficacité du RC en formule mesurée par la fréquence des crises rapportée par les parents et le niveau de cétose testé dans le sang ou l'urine.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Tous les patients ont terminé les 3 mois de traitement. Les concentrations sanguines de cétones étaient de 3 à 5 mmol/L chez six patients après 7 à 10 jours. Chez les quatre derniers patients, la cétose urinaire était ++/+++ au 7e jour et au 15e jour pour deux enfants à chaque fois.

Au total, 60 % des patients ont eu une réduction de la fréquence de leurs crises > 50 %, et 10 % étaient exempts de crises. Une amélioration de l'attention et de l'activité a été rapportée chez huit enfants.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la faim, la constipation, la somnolence et l'hypoactivité, et un patient recevant exclusivement le RC en formule a déclaré une éruption cutanée périnéale intense.

Le RC en formule a été bien accepté et toléré par la plupart des enfants. Un seul n'a pas apprécié le goût. Les parents et les cliniciens ont considéré que le RC en formule était facile d'utilisation et avait facilité l'adhérence au régime.

CONCLUSIONS

L'épilepsie a un impact conséquent sur la qualité de vie des enfants souffrant de crises pharmaco-résistantes et de troubles supplémentaires.

Le RC a efficacement réduit la fréquence des crises et amélioré la cognition et la qualité de vie des patients.

Les plats préparés maison sont normalement utilisés pour le RC, mais un RC en formule peut être recommandé pour améliorer l'adhérence au traitement ainsi que son acceptation.

25. Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: a single center experience from Turkey

Auteurs / Année : Guzel O, Uysal U, Arslan N. Eur J Paediatr Neurol. 2019 Jan;23(1):143–151.

Objectif : Étudier l'efficacité, la tolérance et les complications d'un régime cétogène (RC) à base d'huile d'olive chez des enfants épileptiques.

Population étudiée :

389 patients âgés de 6 mois à 18 ans ayant une épilepsie pharmaco-résistante traités par RC entre juin 2012 et janvier 2016..

DESIGN

Étude monocentrique prospective dans laquelle les patients ont été suivis à 1, 3, 6 et 12 mois après l'initiation du RC. Tous les patients ont bénéficié d'un bilan métabolique complet pour vérifier qu'ils n'avaient pas de contrindications ou de troubles métaboliques nécessitant un traitement différent.

Le RC était initié en ambulatoire, sans jeûne, avec une période d'initiation à un ratio compris entre 2,5:1 et 4:1. Les familles ont reçu une formation intensive pendant les 3 premiers jours. Les apports caloriques nécessaires étaient calculés en fonction des recommandations pour l'âge du patient, et le total était divisé en trois à quatre portions journalières. Le ratio était adapté pour maintenir la cétose sanguine tout en évitant l'acidose, l'hypercétose et l'hypoglycémie.

Les menus étaient préparés à base de nourriture typique turque afin d'augmenter l'observance et la palatabilité. La source principale d'acides gras monoinsaturés était de l'huile d'olive extra-vierge. La quantité moyenne d'huile d'olive représentait entre 80 et 85 % des apports totaux en lipides d'un repas. Les autres sources de lipides étaient la crème, la viande et le beurre. Des suppléments multivitaminés et des suppléments de minéraux, sans sucre, ont été donnés à tous les patients.

La formule KetoCal® 4:1 et des soupes cétogènes purifiées ont été utilisées chez les patients qui rencontraient des difficultés à être nourris ou chez ceux nourris par sonde nasogastrique ou gastrostomie (7,2 %).

La concentration sanguine de corps cétoniques (bêta-hydroxybutyrate) était mesurée d'abord quotidiennement puis autant que nécessaire pour permettre le maintien de niveaux entre 4 et 5 mmol/L. Les données démographiques, la fréquence des crises, les analyses sanguines, les échographies abdominales et les évènements indésirables étaient documentés. Le RC était considéré comme efficace et le patient comme répondeur si la fréquence des crises était réduite de ≥ 50 %.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

- Efficacité du régime évaluée par la fréquence des crises documentées dans les journaux de crises et la mesure de la concentration sanguine de corps cétoniques.
- Tolérance du régime rapportée par les parents.
- Collecte des évènements indésirables indiqués par les parents. .

STATISTIQUES

Les variables continues et catégorielles étaient présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane (25–75 percentiles) et nombre (%), respectivement. Les données catégorielles étaient analysées en utilisant le test du khi-deux de Pearson. Les comparaisons de moyennes étaient effectuées par le test de Student. Le seuil de signification était fixé à p = 0,05.

Une ANOVA à mesure répétées avec correction de Greenhouse-Geisser était utilisée pour les changements des données anthropométriques au fil du temps. Le test de Bonferroni était utilisé pour les analyses post-hoc, avec un seuil de 0,005.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Les patients ont atteint les concentrations cibles de corps cétoniques en 4 à 7 jours (moyenne : 6 jours).

Au total, 100 patients (25,7 %) ont arrêté le régime pour diverses raisons pendant la première année ; de ce fait, 369, 314, 225 et 160 patients suivaient le RC à 1, 3, 6 et 12 mois, respectivement. À ces différents temps, la proportion de patients répondeurs était de 65,8 %, 74,7 %, 70,6 % et 83,1 %. Aucun des enfants n'a eu une augmentation de la fréquence des crises. Les résultats par sous-catégories de patients répondeurs sont présentés dans le Tableau ci-dessous.

Les évènements indésirables les plus fréquents étaient l'hyperlipidémie (50,8 %), la carence en sélénium (26,9 %), la constipation (26,2 %), les troubles du sommeil (20 %), la néphrolithiase (3 %), l'hyperuricémie (3 %) et les effets indésirables hépatiques (2,6 %).

L'utilisation préalable d'hormone adrénocorticotrope (p = 0,000) et la présence d'une constipation au moment de l'initiation du RC (p = 0,005) étaient prédictives de l'efficacité du traitement.

	1 mois (n = 369)	3 mois (n = 314)	6 mois (n = 225)	12 mois (n = 160)
Exempt de crises	131 (35,6)	125 (39,8)	86 (38,3)	69 (43,1)
Réduction 90 – 99 %	66 (17,8)	59 (18,7)	42 (18,6)	38 (23,7)
Réduction 50 – 90 %	46 (12,4)	51 (16,2)	31 (13,7)	26 (16,3)
Réduction < 50 %	78 (21,3)	63 (20,2)	52 (23,2)	20 (12,5)
Pas de changement	48 (12,9)	16 (5,1)	14 (6,2)	7 (4,4)
Répondeurs	243 (65,8)	235 (74,7)	159 (70,6)	133 (83,1)
Non-répondeurs	126 (34.2)	79 (25,3)	66 (29,4)	27 (16,9)

Tableau : Évolution de la fréquence des crises d'épilepsie après 1, 3, 6 et 12 mois de régime cétogène (n, %)

CONCLUSIONS

Le RC est un traitement efficace et bien toléré chez les patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante. Des antécédents d'utilisation d'hormone adrénocorticotrope et la constipation pendant le traitement sont des facteurs qui affectent l'efficacité du RC.

26. Effects of a formula-based ketogenic diet on refractory epilepsy in 1 to 3 year-old patients under classic ketogenic diet

Auteurs / Année : Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR. Iran J Child Neurol. 2019 Fall ; 13(4) :83-90.

Objectifs : Étudier et comparer l'efficacité et la tolérance du régime cétogène classique (RCC) avec le régime cétogène sous forme de poudre KetoCal® chez des enfants âgés de 1 à 3 ans ayant une épilepsie pharmacorésistante.

Population étudiée :

Un total de 45 enfants âgés de 12 à 36 mois ayant une épilepsie pharmacorésistante ont été recrutés entre avril 2016 et mai 2017 au Mofid Children's Hospital de Téhéran, Iran.

DESIGN

Au total, 21 patients ont été randomisés dans le groupe RCC seul (groupe contrôle), et 24 patients ont intégré le groupe KetoCal® (groupe expérimental).

Dans un premier temps, les enfants ont reçu un régime hydrique à 67 cc/kg. Des analyses des électrolytes, profils lipidiques, ratio Ca/Cr urinaire et EEG ont été effectuées. Les cétones urinaires étaient mesurées à chaque miction et la glycémie trois fois par jour.

Lorsque les cétones urinaires atteignaient le seuil visé (+2 à +3), le régime cétogène débutait de la manière suivante : Jour 1, un tiers de 70 % des calories calculées par rapport au sexe et à l'âge ; Jour 2, deux tiers de 70 % du même nombre de calories ; Jour 3, totalité des calories réparties en trois repas. Pour le groupe KetoCal®, les patients de 1 à 2 ans et de 2 à 3 ans ont bénéficié des formules apportant 50 % et 30 % du nombre de calories calculé, respectivement. Les patients étaient suivis pendant 6 mois ensuite.

Si, pendant le suivi et les visites, la réduction des crises était < 50 % de la valeur de référence après 3 mois, et en cas de léthargie irréversible, pancréatite, niveaux de triglycérides > 1 000 mg/dl et urolithiase persistante, le régime était arrêté et le patient était exclu de l'étude.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

- Évaluation médicale complète par un neurologue expert et un nutritionniste à 1, 3 et 6 mois post-admission.
- Documentation de la fréquence des crises et des potentielles complications par les parents.

STATISTIQUES

Les résultats des deux groupes ont été comparés avec le test de Student, le test du khi-deux, le test exact de Fisher, le test de Mann-Whitney et le test de McNemar. Le seuil de significativité était de $p < 0,05$.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

La majorité des patients du groupe RCC n'ont pas bien toléré le régime et étaient réticents à manger des plats riches en matières grasses, ce qui a conduit à leur exclusion. Certains ont quitté l'étude à cause d'un manque de production de cétones. À 6 mois, 19/21 (90,5 %) et 14/24 (58,3 %) patients avaient été exclus du groupe RCC et KetoCal®, respectivement. Les exclusions du groupe KetoCal® étaient dues à une persistance des crises épileptiques et/ou à la non-tolérance du régime. Toutes les familles des enfants < 2 ans ont arrêté le RCC et poursuivi avec d'autres options (0,67 ± 1,8 mois dans le groupe RCC vs. 3,08 ± 2,69 mois pour le groupe KetoCal®, $p < 0,05$).

Environ 33 % des familles des patients < 2 ans et 41,6 % des patients du groupe expérimental ont participé au protocole jusqu'à la fin. Tous ces patients ayant terminé l'étude ont présenté une réduction > 90 % de la fréquence des crises d'épilepsie après 6 mois.

Le taux de réduction de 50 % des crises épileptiques était plus élevé chez les patients du groupe KetoCal® que dans le groupe RCC ($p < 0,05$). En effet, la poudre KetoCal® a augmenté de 7,32 fois le taux de réponse au traitement.

Les complications du régime cétogène KetoCal® étaient une urolithiase résistante chez un patient et une détérioration mentale irréversible chez deux enfants.

CONCLUSIONS

Un régime cétogène sous forme de poudre est efficace, sûr et tolérable pour les nourrissons et enfants avec des crises d'épilepsie pharmacorésistantes, en particulier pour les patients les plus jeunes qui sont plus réticents à manger des aliments cétogènes faits maison.

27. Initiating the ketogenic diet in infants with treatment refractory epilepsy while maintaining a breast milk diet

Auteurs / Année : Le Pichon JB, Thompson, Gustafson M, Abdelmoity A. Seizure. 2019 Jul;69: 41–43.

Objectif : Évaluer la sécurité et l'efficacité du régime cétogène (RC) chez le nourrisson tout en maintenant l'allaitement maternel.

Population étudiée :

Cohorte de neuf nourrissons âgés de 1 à 13 mois, allaités, avec une épilepsie pharmacorésistante traitée par RC, et suivis au Children's Mercy Hospital, Kansas City, États-Unis entre mai 2005 et janvier 2016.

DESIGN

Les données des patients ont été récupérées rétrospectivement pour deux patients puis prospectivement pour les sept restants.

Le RC était administré selon un protocole standard (Charlie Foundation) : les patients étaient nourris oralement avec un ratio 3:1 au début du régime. Le lait maternel a ensuite été mélangé avec la formule KetoCal® 4:1 chez huit patients. Une autre formule à base de soja a dû être utilisée pour le neuvième patient (Ross Carbohydrate Free®) à cause d'une allergie aux protéines de lait. En fonction du ratio (4:1 ou 3:1), les calories apportées par le lait maternel représentaient 5 à 10 % de l'apport total du régime.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

- Réduction du nombre de crises épileptiques, rapporté par les parents.
- Qualité de vie rapportée par les parents via un questionnaire oui/non.
- Mesures biologiques avant l'initiation du RC, 1 mois après le début du RC et tous les 3 mois ensuite : mesures standard et concentration de bêta-hydroxybutyrate sérique (pour vérifier la cétose).

STATISTIQUES

Statistiques descriptives de base.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Au moment de l'initiation du RC, les nourrissons avaient en moyenne 6,7 mois. Tous les nourrissons ont atteint et maintenu la cétose. Trois n'avaient plus de crises dès la première visite de suivi et quatre avaient une réduction ≥ 50 % de la fréquence des crises. Aucune amélioration de la fréquence des crises n'a été rapportée chez seulement un patient.

Le RC a été globalement bien toléré par les nourrissons, sauf par un des enfants qui a nécessité une hospitalisation pour déshydratation et acidose métabolique.

CONCLUSIONS

Cette étude confirme que l'utilisation du régime cétogène concomitant à l'allaitement maternel a été bien toléré et efficace chez les nourrissons avec épilepsie pharmacorésistante.

28. Incidence of potential adverse events during hospital-based ketogenic diet initiation among children with drug-resistant epilepsy

Auteurs / Année : Mir A, Albaradie R, Alamri A, AlQahtani M, Hany E, Hussain A, Joseph M, Bashir S. Epilepsia Open. 2020 Nov;5(4):596–604.

Objectifs : Étudier l'incidence des effets indésirables (EI) potentiels pendant l'hospitalisation pour l'initiation du régime cétogène (RC) afin d'évaluer la possibilité d'initier un RC en toute sécurité à domicile.

Population étudiée :

66 enfants (59 % de filles, 41 % de garçons) ayant une épilepsie pharmaco-résistante admis à l'hôpital pendant 5 jours pour initier un RC.

DESIGN

Étude rétrospective monocentrique conduite chez des enfants avec épilepsie pharmaco-résistante chez lesquels un RC a été initié au King Fahd Specialist Hospital, Dammam, Arabie Saoudite, entre 2011 et 2019.

Les données des dossiers médicaux ont été évaluées : données démographiques, poids, traitement médicamenteux, antécédents de reflux gastro-œsophagien, voie d'alimentation, étiologie des crises d'épilepsie, bilan métabolique, concentrations sériques de bicarbonate, ratio du RC, concentrations quotidiennes de corps cétoniques urinaires, EI ayant eu lieu pendant l'hospitalisation et traitements mis en œuvre si nécessaire.

Tous les patients ont eu un bilan lipidique et métabolique complet avant l'initiation du régime pour exclure de potentielles contre-indications ou des troubles métaboliques nécessitant un traitement différent.

Les parents des patients ont suivi une formation pour le RC, et le régime a été débuté sans période de jeûne et de façon progressive. Les modalités du régime étaient choisies pour maintenir un cétose urinaire tout en évitant l'acidose, l'hypercétose et l'hypoglycémie. Les apports caloriques étaient calculés pour maintenir un poids et un indice de masse corporelle idéal pour l'âge et la taille de l'enfant, selon les apports journaliers recommandés. Le ratio de départ était 2:1 pendant 2 jours. Ensuite, si la cétose était satisfaisante (80 à 160 mg/dl), le ratio était maintenu. Si ces concentrations n'étaient pas atteintes, le ratio était augmenté à 4:1. À l'inverse, si la cétose urinaire était systématiquement de 160 mg/dl, le ratio était diminué à 1,5:1 et les signes d'hypercétose étaient surveillés.

Le RC incluait des plats typiques de la cuisine saoudienne afin d'augmenter la palatabilité et garantir l'adhérence des patients. L'huile d'olive extra-vierge était utilisée comme source principale d'acides gras mono-insaturés. Les patients nourris par sonde nasogastrique ou de gastrostomie ainsi que ceux de moins de 1 an ont bénéficié de la formule KetoCal® (Nutricia) avec des suppléments. La prise hydrique n'était pas restreinte.

Les concentrations sanguines de glucose étaient mesurées toutes les 6 heures. L'hypoglycémie était définie comme une concentration sanguine de glucose inférieure à 2,7 mmol/l et était traitée par l'administration de 30 ml de jus de fruits. La fréquence des crises et les EI étaient surveillés quotidiennement. La cétose urinaire était mesurée deux fois par jour.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Quantification des différents EI rapportés au cours de l'hospitalisation.

STATISTIQUES

Les variables continues et catégorielles ont été respectivement exprimées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane (25ème – 75ème percentile) et sous forme de nombres (%). Les variables catégorielles étaient analysées par le test du khi-deux de Pearson. Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour les variables indépendantes, de manière séparée (analyse univariée) ou collectivement (analyse multivariée). Les EI étaient considérés comme des variables binaires (oui/non) pour étudier les associations avec les variables prédictives d'intérêt, avec un intervalle de confiance à 95 %. Les comparaisons de moyennes étaient effectuées avec le test de Student. Le seuil de signification était fixé à $p < 0,05$.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- L'âge moyen lors de l'initiation du RC était de 48 ± 38,4 mois et le poids moyen était de 14,6 ± 6,3 kg. Le nombre médian d'antiépileptiques utilisés à ce moment là était de 3. Aucun patient n'a arrêté le RC lors de l'hospitalisation à cause d'un EI.
- Des EI sont survenus chez 28,7 % (19/66) des patients, incluant hypoglycémie (13/66, 20 %), hypoactivité (4/66, 6,1 %), somnolence (2/66, 3 %) et vomissements (5/66, 7,6 %).
- L'analyse univariée des caractéristiques cliniques des groupes avec et sans EI a montré des différences significatives pour le poids ($p = 0,003$) et l'âge ($p = 0,033$).
- Les concentrations de corps cétoniques des deux groupes pendant les 5 jours ont été comparées et elles étaient significativement différentes le troisième jour ($p = 0,026$). Une différence significative a été constatée au niveau des concentrations sériques de bicarbonate entre les patients prenant du topiramate et ceux qui n'en prenaient pas ($p = 0,038$).

CONCLUSIONS

L'incidence des EI pendant l'hospitalisation pour l'initiation d'un RC était faible. Les EI n'ont pas nécessité d'intervention, ou bien étaient facilement contrôlés par des traitements simples.

De ce fait, chez des patients soigneusement sélectionnés, il pourrait être possible de débuter un RC à domicile si les parents sont correctement préparés et épaulés. Cela constituerait une option abordable et pratique pour beaucoup de patients.

Elliot, 3 ans, et ses parents, Royaume-Uni

29. Safety and effectiveness of the prolonged treatment of children with a ketogenic diet

Auteurs / Année : Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, García Peñas JJ, García Alcolea B, Gómez Fernández B, Puerta Macfarland LA, Pedrón Giner C. Nutrients. 2020 Jan;12(2):306.

Objectifs : Évaluer l'efficacité, les effets indésirables et les répercussions sur le développement chez des enfants traités par régime cétogène (RC) pendant plus de 2 ans.

Population étudiée :

26 enfants (9 filles et 17 garçons) âgés de 3 mois à 12,5 ans traités par RC entre janvier 2000 et décembre 2018 à un hôpital de Madrid, Espagne. 25 enfants avaient une épilepsie pharmaco-résistante et le dernier une déficience en GLUT-1, non confirmée génétiquement..

DESIGN

Étude observationnelle descriptive rétrospective et prospective (à partir de mai 2015) avec collecte des données avant l'initiation du RC (données de référence), puis à 3, 6 et 12 mois, et ensuite une fois par an. Les patients avaient moins de 18 ans et ont été traités pendant au moins 2 ans par RC. Le nombre et le type de crises, les traitements antiépileptiques, les données anthropométriques, les effets indésirables et les résultats des bilans biologiques étaient étudiés à chaque visite de suivi. Les besoins caloriques étaient déterminés soit par calorimétrie (n = 4) et soit sur la base des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé en fonction de l'âge. Les enfants de moins de 6 mois bénéficiaient d'un RC liquide avec la formule KetoCal®, et les patients plus âgés étaient nourris par aliments naturels supplémentés par l'émulsion lipidique (Liquigen®), ou bien des poudres ou liquides riches en lipides et faibles en glucides, basés sur des protéines de lactosérum supplémentées en acides aminés et micronutriments (KetoCal®).

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Efficacité évaluée par l'évolution de la fréquence des crises, rapportées par les parents dans un agenda, et par la réduction de la prise d'antiépileptiques.

Effets indésirables déterminés par les bilans biologiques complets.

STATISTIQUES

Les données anthropométriques ont été transformées en z-scores afin d'identifier les anomalies de développement. La normalité de distribution a été étudiée via le test de Shapiro-Wilk. Le test de Student pour échantillons appariés a été utilisé pour étudier les différences entre les z-scores du poids, de la taille, et de l'indice de masse corporelle (IMC) entre les données de référence et les données après 24 mois de traitement par RC. L'effet de l'initiation du RC chez les patients ayant plus et moins de 2 ans a fait l'objet d'analyses en sous-groupes. Le test de Wilcoxon pour données non appariées a été utilisé pour comparer le poids, la taille et l'IMC entre les sous-groupes après 2 ans de traitement par RC. Le seuil de signification était fixé à $p < 0,05$.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Environ 60 à 75 % des patients ont eu une diminution de leurs crises > 90 %, et au moins 50 % ont présenté des effets indésirables.
La réduction de la fréquence était > 90 % chez 68 % des enfants après 3 mois de RC, 72 % après 6 mois, 76 % après 12 et 24 mois, 66,6 % après 4 et 5 ans, et 60 % après 6 ans. L'évolution de la fréquence des crises d'épilepsie en fonction de la durée du RC est représentée sur la Figure ci-dessous.

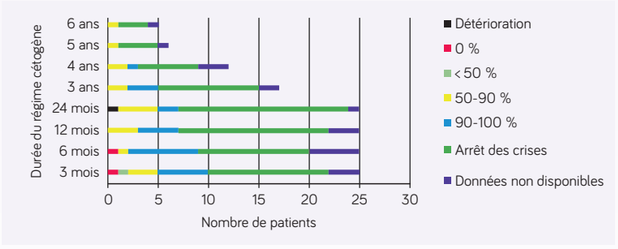


Figure : Évolution de la fréquence des crises au cours du suivi sous régime cétogène

Une amélioration cognitive et comportementale a été observée chez 10 (38,5 %), 9 (34,6 %) et 8 (30,8 %) patients à 6, 12 et 24 mois, respectivement.

Une réduction de la prise d'antiépileptiques était notée chez 6/25 enfants à 3 mois, 5/25 à 6 mois, 6/25 à 12 ans, 9/25 à 2 ans, 2/17 à 3 ans, 2/11 à 4 ans, 1/7 à 5 ans, et 0/6 à 6 ans.

Les effets indésirables plus fréquents étaient les troubles digestifs, les troubles du métabolisme lipidique, et l'hypercalciurie.

La plupart des enfants étaient correctement nourris à chaque visite de suivi, comme l'indique la mesure de l'IMC. Il n'y avait pas de différence pour les z-scores de l'IMC, de la taille et du poids des enfants ayant débuté le RC avant vs après 2 ans. La taille a significativement été affectée par le RC après 2 ans de traitement ($p < 0,05$).

CONCLUSIONS

Le RC est un traitement efficace contre l'épilepsie pharmaco-résistante. Bien que relativement fréquents, les effets indésirables étaient majoritairement d'intensité légère et, de ce fait, le RC constitue un traitement très sûr pour les enfants de toutes tranches d'âge.

Le statut nutritionnel des patients sous RC était bon, et ce même lorsque le régime était administré pendant une longue période. Les carences nutritionnelles étaient mineures et pouvaient être facilement corrigées par des suppléments. Plus d'études sont nécessaires pour identifier les potentielles causes de retard de croissance chez les enfants sous RC.

30. Long-term effectiveness and adverse effects of ketogenic diet therapy in infants with drug-resistant epilepsy treated at a single center in Argentina

Auteurs / Année : Armeno M, Verini A, Caballero E, Cresta A, Valenzuela GR, Caraballo R. Epilepsi Res. 2021 Dec;178:106793.

Objectifs : Évaluer l'efficacité et la tolérance du régime cétogène (RC) chez des nourrissons ayant ≤ 2 ans et une épilepsie pharmaco-résistante.

Population étudiée :

56 nourrissons ayant reçu un RC classique au Hospital de Pediatria Garrahan, Buenos Aires, Argentine, entre février 2013 et septembre 2020..

DESIGN

Étude prospective avant/après, dans laquelle le protocole d'induction de cétose ne nécessitait ni jeûne, ni restriction hydrique.
L'évaluation pré-RC comprenait des examens cliniques et neurologiques. Le syndrome épileptique, son étiologie, le type de crise ainsi que l'état nutritionnel de l'enfant ont été déterminés. Les données de référence étaient renseignées 1 mois avant l'initiation du RC.
Le RC était établi par les nutritionnistes et prenait en compte si l'enfant était allaité ou non. Le régime débutait par la formule KetoCal® (ratio 4:1) à un ratio 1:1 mélangée avec du lait infantile ou à un ratio 2:1 dans le cas où l'enfant était allaité. Le ratio était augmenté toutes les 24 h en fonction de la tolérance et des concentrations de bêta-hydroxybutyrate. En cas d'allaitement, le ratio était augmenté à 4:1 après 48 h.
La glycémie (quatre fois par jour en préprandial) et les concentrations de bêta-hydroxybutyrate (deux fois par jour) étaient mesurées au domicile. Après avoir quitté l'hôpital, les patients étaient suivis à 1 semaine, à 1 mois, puis tous les 3 mois pendant les 2 premières années sous RC. À chaque visite, des mesures nutritionnelles et anthropométriques étaient effectuées pour ajuster le régime si nécessaire.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Fréquence des crises rapportée par les parents. Les patients répondeurs étaient définis comme ceux ayant une diminution > 50 %. L'arrêt complet des crises était défini comme une réduction de la fréquence > 99 %.
Les effets indésirables étaient documentés sur la base des analyses biologiques et des propos des parents pendant les visites de suivi.

STATISTIQUES

Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentage et les variables numériques en moyenne et score d'écart-type ou médiane et extrêmes, en fonction de leur distribution. Les associations entre les variables catégorielles ont été analysées à l'aide du test du Khi-deux ou du test de Fisher. Pour les scores Z, les différences statistiques ont été établies au moyen du test U de Mann-Whitney ou du test t de Student. Le risque relatif (RR) avec intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) a été calculé.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- 51 % des patients avaient moins d'1 an au début du régime, 33 (58,9 %) étaient des garçons et 24 des filles (41,1 %). L'étiologie était génétique (21,4 % des patients), structurale (28,6 %), inconnue (44,7 %) ou métabolique (5,4 %). Le RC a été administré avec un ratio 3:1 chez 53,6 % des patients.
- La cétose a été atteinte en moins de 24 h chez deux patients, entre 24 et 48 h chez 22 patients et en plus de 49 h chez 13 patients. L'évolution de la fréquence des crises est représentée sur la figure ci-contre.
- En excluant les patients avec une étiologie métabolique, une différence statistiquement significative de réponse au RC a été mise en évidence chez les patients avec une étiologie génétique comparé aux autres (RR = 1,627, IC 95 % = 1,1–2,4, p < 0,05).

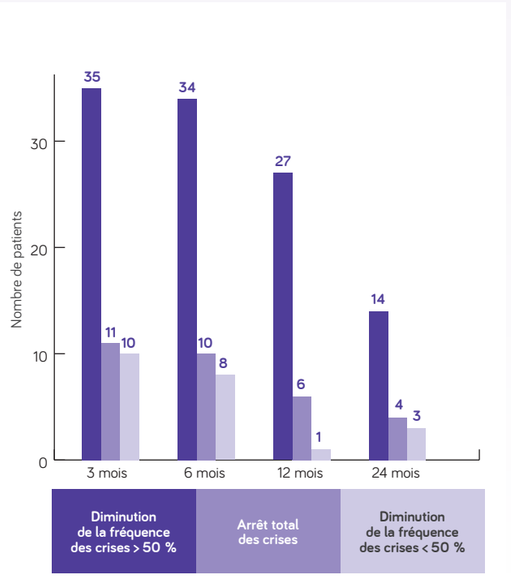


Figure : Nombre de patients et efficacité du RC au cours du suivi

- Les effets indésirables les plus fréquents au tout début du RC étaient l'hypoglycémie et les vomissements (23,2 %). Ceux à partir d'1 mois étaient l'acidose métabolique (32 %), les vomissements (12,5 %) et la constipation (17,9 %). Le taux d'effets indésirables avait tendance à être plus élevé chez les nourrissons ayant < 1 an comparé à ceux > 1 an (52 % vs. 28 %, p = 0,087). Un déficit de croissance a été observé chez quatre enfants à 24 mois de suivi.
- 51,8 % des patients ont arrêté le RC avant les 2 ans de suivi, pour non-observance (n = 12), inefficacité (n = 6), décès sans lien avec le traitement (n = 3) et arrêt total des crises (n = 8).

CONCLUSIONS

Le RC classique est une option efficace chez les nourrissons avec une épilepsie pharmaco-résistante. Les effets indésirables étaient fréquents, mais n'ont pas mené à l'arrêt du régime. De nouvelles études sont nécessaires pour évaluer dans quels syndromes et étiologies le RC classique est le plus efficace.

Oliwia, 9 ans, et sa mère, Pologne

31. Ketogenic diet in the treatment of super-refractory status epilepticus at a pediatric intensive care unit: a single-center experience

Auteurs / Année : Breu M, Häfele C, Glatter S, Trimmel-Schwahofer P, Golej J, Male C, Feucht M, Dressler A. Front Neurol. 2021 Jun;12:669296.

Objectif : Évaluer la faisabilité et l'efficacité du régime cétogène (RC) dans le traitement de l'état de mal épileptique super-réfractaire (EMESR) au sein d'une unité de soins intensifs pédiatrique.

Population étudiée :

Huit patients (quatre filles et quatre garçons) atteints d'EMESR et traités par RC entre septembre 2008 et décembre 2019 à l'Université de Médecine de Vienne, Autriche.

DESIGN

Analyse rétrospective de tous les patients traités pour EMESR par RC en utilisant les données d'une base de données prospective longitudinale. L'EMESR était définie comme un état de mal épileptique qui continue ou réapparaît 24 h ou plus après l'initiation de traitements anesthésiques. L'EMESR était traité selon un protocole publié[1] qui recommande une anesthésie générale avec de la kétamine et des antiépileptiques.

Avant initiation du RC, un examen neurologique et pédiatrique complet était effectué avec vidéo-électroencéphalogramme (vidéo-EEG) et analyses sanguines à jeun. Les pathologies métaboliques, qui constituent une contrindication au RC, étaient exclues par un bilan métabolique.

Le RC était administré en complément du traitement standard de l'unité. Pour la plupart des patients, le RC était initié à un ratio 1:1, administré par voie parentérale, entérale, ou une combinaison des deux. La formule cétogène KetoCal® (Nutricia) était utilisée pour la voie entérale, à un ratio 3:1 ou 4:1. Pour l'alimentation parentérale, une perfusion mixte était prescrite par l'équipe de nutrition cétogène. Les ratios étaient graduellement augmentés jusqu'à atteindre 4:1, ajustés et monitorés par les concentrations de bêta-hydroxybutyrate (BHB) pour surveiller la cétose (BHB > 2 mmol/l) sans causer d'hypoglycémie ou d'acidose sévère.

Les concentrations de glucose sérique et de BHB et corps cétoniques urinaires étaient mesurées trois fois par jour lors de l'initiation du RC.

Après la sortie de l'hôpital, les concentrations de corps cétoniques urinaires, la fréquence des crises, l'alimentation et les effets indésirables étaient rapportés par les parents dans un journal. À chaque visite, un examen neurologique et pédiatrique était effectué, et la glycémie à jeun et le BHB étaient mesurés. Les visites avaient lieu à 1, 3, 6 et 12 mois après début du RC, même si les patients arrêtaient le RC entre-temps.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Le critère d'évaluation primaire était la fréquence (en %) de patients obtenant une disparition de l'EMESR selon les examens cliniques et vidéo-EEG après 7 jours de RC (patients répondeurs). La réponse était définie par l'absence de crises et ≥ 50 % d'enregistrements EEG montrant une suppression < 10 µV avec un montage bipolaire longitudinal.

Les critères d'évaluation secondaires étaient la durée entre le début du RC et la fin de l'EMESR (en heures), la durée pour atteindre une cétose cliniquement acceptable (BHB > 2 mmol/l, en heures), la durée jusqu'à l'arrêt complet des anesthésiques après le début du RC, la durée du RC, la fréquence des crises à la dernière visite de suivi et la survie à long-terme.

Les effets indésirables étaient rapportés par les parents.

STATISTIQUES

Les données démographiques, caractéristiques cliniques et mesures ont été résumées par des statistiques descriptives (fréquence, médiane, écart interquartile [EIQ], étendue des valeurs).

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- L'âge moyen au début du RC était de 13,7 mois (EIQ : 1,9 mois–8,9 ans). L'étiologie de la pathologie était connue chez 6/8 patients : génétique chez 4, structurale chez 1 et auto-immune/inflammatoire chez 1.
- Quatre patients ont répondu au RC dans les 7 jours après son initiation. La durée médiane du suivi était de 4,2 mois (EIQ : 1,6–12,3). Parmi les quatre non-répondeurs, deux patients avaient une rémission des crises après 7 jours mais n'ont pas rempli le critère de diminution ≥ 50 % du profil burst-suppression de l'EEG.
- La durée médiane entre le début de l'EMESR et le début du RC était de 6 jours (EIQ : 1,3–9). La durée pour atteindre une cétose cliniquement acceptable était de 68 h (EIQ : 27,3–220,5). La cétose était plus élevée quand plus de nourriture était administrée par voie entérale.
- Tous les patients ont eu des effets indésirables de sévérité variable. Le RC a été interrompu chez deux patients après 15 jours en raison d'une hypertriglycéridémie et d'une hyperlipasémie pour l'un, et d'une pancréatite pour l'autre.
- 5/8 patients, dont trois répondeurs, sont décédés dans les 3 à 12 mois après début de l'EMESR.

CONCLUSIONS

Chez huit patients avec EMESR dû à des étiologies sévères, la moitié ont été répondeurs au RC. Les données suggèrent une efficacité et sécurité de l'utilisation précoce d'un RC chez des patients avec des syndromes génétiques sévères. En l'absence d'essais cliniques contrôlés chez ces patients, cette étude suggère que le RC peut être considéré comme une option thérapeutique dans le traitement de l'état de mal épileptique chez l'enfant.

1. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain. 2011 Oct;134(Pt 10):2802-18.

32. Classic ketogenic diet and modified atkins diet in SLC2A1 positive and negative patients with suspected GLUT1 deficiency syndrome: a single center analysis of 18 cases

Auteurs / Année : Ruiz Herrero, J., Cañedo Villarroya, E., González Gutiérrez-Solana, L., García Alcolea, B., Gómez Fernández, B., Puerta Macfarland, L.A., Pedrón-Giner, C. Nutrients. 2021, 13, 840.

Objectifs : Évaluer l'efficacité et les effets secondaires du traitement par régime cétogène (RC) chez les enfants positifs et négatifs pour SLC2A1 suspectés de souffrir du syndrome GLUT1.
Établir les différences d'efficacité, d'effets indésirables et de statut nutritionnel entre le régime modifié d'Atkins (RMA) et le RC classique.

Population étudiée :

18 patients pédiatrique traités avec un RC (début de traitement entre 3,5 mois et 17,3 ans) dans un hôpital de soins tertiaires entre janvier 2009 et août 2020. Les patients avaient été sélectionnés en raison de soupçons de syndrome GLUT1, avec des crises ou des troubles du mouvement associés à une hypoglycorachie. Parmi eux, 13 présentaient des crises, notamment des myoclonies (5), et des absences (3).

Des mutations SLC2A1 ont été trouvées chez 6 patients (33,3%), tandis que 12 étaient négatifs pour SLC2A1. Des anomalies génétiques ont été identifiées chez 6 patients, dont 4 avaient une épilepsie. Les mutations affectaient plusieurs gènes, notamment GRIN2B, KCNQ2, SLC6A1, SLC9A6, NALCN et NKX2-1, et étaient associées à différents tableaux cliniques, tels que l'épilepsie, le retard de développement, les troubles moteurs et cognitifs.

DESIGN

Étude observationnelle et descriptive menée entre janvier 2009 et août 2020.

Le RC classique à ratio 3:1 était prescrit chez 6 patients de moins de 3 ans ou présentant une épilepsie sévère. Le RMA était prescrit chez 12 patients de plus de 3 ans.

Le RC classique, initié au ratio 1:1 puis augmenté progressivement au ratio 3:1, utilisait la formule KetoCal® en remplacement du lait maternisé pour les nourrissons de moins de 6 mois. Les enfants plus âgés suivaient le RC classique avec des aliments naturels enrichis, soit en triglycérides à chaines moyennes avec les produits Liquigen® ou l'Huile de TCM®, soit avec la poudre KetoCal®, riche en lipides et pauvre en glucides.

La réduction des glucides dans l'alimentation a été recommandée pour l'initiation du RMA. Ensuite, les aidants ont reçu une liste d'aliments indiquant la quantité de glucides qu'ils contenaient, la quantité de glucides que le patient devait consommer chaque jour, ainsi que des menus types. De plus, il leur a été recommandé de compléter le régime avec la formule KetoCal® pour atteindre un ratio de 0,8 à 1,1.

Les contrôles de la cétose, de la glycémie et des cétones urinaires étaient effectués régulièrement pour ajuster le traitement en fonction de la réponse du patient et pour détecter toute complication potentielle.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

À l'initiation puis à chaque visite (1er, 3ème, 6ème, 12e mois, puis annuellement), les analyses SLC2A1, les crises, les troubles du mouvement, les médicaments antiépileptiques (MAEs), les données anthropométriques et les tests cliniques étaient contrôlés.

L'évaluation clinique comprenait une gamme de tests sanguins et urinaires pour surveiller les indicateurs biochimiques, lipidiques électrolytiques, ainsi que les marqueurs de nutriments et de vitamines.

L'efficacité du traitement était mesurée en fonction de la réduction du nombre de crise (libre de crise, réduction >90%, réduction entre 50 et 90%, réduction < 50% du nombre de crise, ou pas d'amélioration) et des MAEs pour les patients atteints d'épilepsie, et par une réduction de l'intensité et de la fréquence des troubles du mouvement.

STATISTIQUES

Toutes les variables ont été renseignées dans un tableau Excel. Le test du rang signé de Wilcoxon a permis de comparer les z-scores pour le poids, la taille et l'IMC, ainsi que les marqueurs sanguins et urinaires, au début et tout au long des intervalles de suivi.

Le test de Mann-Whitney a comparé les effets des 2 régimes sur les marqueurs sanguins et urinaires, tandis que le test exact de Fisher a comparé l'efficacité selon le type de RC et les 2 groupes en fonction de l'existence de mutations SLC2A1 et du type de symptômes (crises épileptiques versus troubles du mouvement).

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- La cétose (>2,4 µmol/L) a été atteinte en moyenne en 3,8 jours, sans différences significatives selon le type de régime alimentaire ou la mutation génique.
- Les niveaux de bêta-hydroxybutyrate étaient plus élevés chez les patients suivant un RC classique à 3 mois.
- 4 des 13 patients atteints d'épilepsie sont devenus libres de crises, avec une moyenne de médicament antiépileptique par patient diminuant de 3,8 à l'initiation du RC à 1,3 à 24 mois. 7/13 patients sont restés sous RC pendant plus de 2 ans, tous ayant une amélioration des crises >90%.
- 4 des 5 patients ayant des troubles du mouvement ont montré une bonne réponse à 3 mois, mais seulement 2 étaient toujours sous RC à 6 mois.
- Pas de différence significative sur les réponses au RC n'a été observée entre les deux RC ou selon la mutation SLC2A1.
- 6 patients ont présenté des effets secondaires précoces, tels que l'hypoglycémie, la somnolence, la constipation, ou l'acidose métabolique.
- Un risque plus élevé d'effets indésirables n'a pas été trouvé en fonction du type de régime alimentaire, mais des différences significatives ont été observées dans certains marqueurs sanguins et urinaires. Les plus importants cliniquement ont été observés dans le cholestérol (plus élevé chez les patients sous RMA à 3 mois) et la calciurie (plus élevée sous RC classique à 3 mois).

CONCLUSIONS

Des effets positifs ont pu être observé grâce au RC, tant sur l'amélioration des crises épileptiques que sur la réduction des médicaments antiépileptiques, améliorant ainsi la qualité de vie des patients.

Malgré quelques effets secondaires précoces et à long terme, le régime cétogène s'est révélé globalement sûr, avec des effets indésirables gérables et peu fréquents.

Les résultats ne montrent pas de différences significatives dans l'efficacité du traitement en fonction du type de RC (classique ou RMA) ou de la présence de mutations géniques spécifiques.

Le statut thérapeutique du RC dans le traitement des enfants atteints de troubles épileptiques et de troubles du mouvement associés au syndrome GLUT1 est ainsi renforcé.

33. The efficacy of non-fasting ketogenic diet protocol in the management of intractable epilepsy in pediatric patients: a single center study from Saudi Arabia

Auteurs / Année : Ali, H. A., Muthaffar, O., AlKarim, N., Kayyali, H. R., Elmardenly, A., Tamim, A., & Alansari, H. Journal Of International Medical Research, 2022;50(3), 030006052210817.

Objectifs : Passer en revue rétrospectivement les caractéristiques des patients pédiatriques à qui un régime cétogène (RC) avait été prescrit, sans jeûne préalable, ainsi que les résultats du traitement par RC, au King Faisal Specialist Hospital and Research Center (KFSH & RC) à Jeddah, en Arabie Saoudite.

Population étudiée :

16 patients pédiatriques âgés de 1 à 14 ans atteints d'épilepsie pharmaco-résistante et traités avec un régime cétogène sans jeûne préalable, suivis pendant plus de 12 mois dans les cliniques du KFSH & RC à Jeddah, en Arabie Saoudite.

DESIGN

L'initiation du RC a eu lieu sans jeûne lors de l'admission dans le service de pédiatrie.

Chez les nourrissons, le lait maternisé habituel a été remplacé par la formule KetoCal®. Lors de la diversification, des aliments cétogènes sont introduits progressivement selon les conseils nutritionnels, tout en gardant la formule KetoCal® sous forme de lait.

10 patients ont suivi un RC oral, et 6 avaient une sonde de gastrostomie. Le RC a été initié progressivement à parti d'un ratio 1:1 selon la tolérance du patient. La plupart ont finalement suivi un RC de ratio 3:1, tandis que 3 étaient sous ratio 2,5:1 et 2 sous ratio 4:1.

Les médicaments antiépileptiques étaient poursuivis à l'aide d'une formule sans glucides, accompagnée de multivitamines sans glucides, de calcium et de vitamine D.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

Les critères étudiés comprenaient les données démographiques, telles que l'âge et le sexe du patient, l'anamnèse et l'examen détaillés, les effets secondaires, le délai jusqu'à toute amélioration des crises, la catégorie d'amélioration des crises, les résultats de l'électroencéphalographie (EEG) et les résultats de l'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM).

L'amélioration des crises (changement de fréquence et de durée des crises par rapport à la ligne de base) était catégorisée selon l'échelle suivante : aucune amélioration, amélioration <50 %, amélioration >50 % et amélioration >90 %.

Les données étaient extraites des dossiers cliniques réguliers obtenus toutes les 2 à 4 semaines, et les données concernant le temps écoulé jusqu'à l'amélioration et tout effet secondaire étaient également extraites.

STATISTIQUES

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart type ou n (%) de prévalence, et ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS.

Les variations des paramètres continus dans le temps ont été analysées à l'aide du test t de Student apparié. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- Après le début du RC, 9 patients (56%) ont rapporté une amélioration de la fréquence des crises de plus de 50%, dont 6 ont connu une amélioration de plus de 90% de la fréquence des crises. 3 patients sont devenus libres de crises après le RC. Des générateurs de stimulation du nerf vague ont été mis en place chez 3 des 7 patients qui n'ont pas connu d'amélioration de leurs crises. 4 familles n'ont pas été observante au RC et leurs enfants n'ont pas répondu.
- Le RC a été bien tolérée sans complications majeures. Une légère acidose a été observée chez 4 patients, mais a été corrigée en ajustant le ratio cétogène et les niveaux de bicarbonate de sodium si nécessaire.
- Tous les patients ont pris du poids lors du suivi clinique, avec un gain particulièrement significatif dès le début du régime ($p<0,05$).
- Les niveaux de cholestérol et de triglycérides étaient plus élevés à 12 mois qu'au début du RC. D'autres paramètres lipidiques n'ont pas montré de changements statistiquement significatifs.
- Le nombre moyen de médicaments antiépileptiques différents utilisés par chaque patient était de 3,3 avant le début du RC et de 2,1 à 12 mois après l'initiation. Le nombre total de médicaments antiépileptiques utilisés par l'ensemble de la population étudiée est passé de 52 à la ligne de base à 34 à 12 mois de RC.

CONCLUSIONS

Les résultats ont montré une réduction significative du nombre de médicaments antiépileptiques utilisés, ainsi qu'une amélioration clinique significative chez la majorité des patients, avec une diminution des crises et des effets secondaires minimes.

Cependant, une bonne observance du régime était cruciale pour obtenir des résultats optimaux.

Ces résultats suggèrent que le régime cétogène sans jeûne préalable pourrait être une option thérapeutique efficace pour les enfants souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante.

34. Tolerance and response to ketogenic therapy in neonates and infants younger than 4 months. Case series in a hospital center in Medellín, Colombia.

Auteurs / Année : Serrano-Tabares, C., Trujillo-Gómez, J., Morales-Gil, R. M., Aguilar-Pérez, Y. A., & Jimenez-Villegas, M. J. Revista De Neurologia. 2022 75(10), 305.

Objectif : Évaluer la tolérance et la réponse au régime cétogène (RC) chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 4 mois atteints d'épilepsie réfractaire.

Population étudiée :

9 nouveau-nés et nourrissons de moins de 4 mois atteints d'épilepsie réfractaire, traités avec un RC entre 2015 et 2021. Tous les patients étaient des nouveau-nés à terme avec un poids de naissance adéquat. Les crises épileptiques ont commencé dès le premier jour de vie chez 6 des patients. Tous les patients avaient une fréquence élevée de crises, survenant quotidiennement ou plusieurs fois par semaine. Les étiologies des crises étaient hétérogènes.

DESIGN

Revue rétrospective des dossiers médicaux des enfants traités à la Clínica Universitaria Bolivariana à Medellín, Colombie entre 2015 et 2021. Les données ont été recueillies sur 7 patients, et le suivi a été planifié mensuellement.

L'âge moyen d'initiation du RC était de 24 jours de vie (entre 9 jours et 4 mois). Le RC a été commencée avec KetoCal® pour la plupart des nourrissons, à l'exception d'un qui a reçu la formule Ketovolve®. Initialement, le régime a été calculé avec un ratio de 1:1 ou 2:1, puis, après une semaine, il a été progressivement augmenté à un ratio de 4:1.

Sur les 7 patients, 4 étaient allaités au début du RC. Cela a été maintenu en utilisant du lait maternel exprimé, tant que le RC avait un ratio de 1:1 ou 2:1. L'allaitement maternel a été interrompu lorsqu'on s'approchait du ratio de 4:1 afin de maintenir le rapport glucides/lipides requis.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

À chaque visite mensuelle, le contrôle des crises, la tolérance, l'observance, les analyses de laboratoire et l'état nutritionnel ont été évalués.

STATISTIQUES

L'analyse statistique était descriptive, avec l'utilisation d'Excel 2010. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences relatives et absolues, tandis que les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne avec leur écart type ou en médiane avec intervalle interquartile.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- 1 mois après le début du RC, 2 patients sur 7 étaient libres de crises, et 5/7 ont eu une réduction de plus de 50 % des crises.
- Sur 5 patients suivis à 6 mois de RC, 4 ont présenté une amélioration complète des crises et un patient une amélioration partielle avec une réduction de plus de 50% des crises.
- Tous les patients ont vu une amélioration de leurs tracés EEG.
- Aucun effet indésirable gastro-intestinal nécessitant la suspension ou l'ajustement du régime n'a été signalé.

CONCLUSIONS

Les résultats montrent une amélioration significative du contrôle des crises chez la plupart des patients, avec une bonne tolérance et peu d'effets secondaires.

Le RC peut être une option thérapeutique efficace pour les nourrissons atteints d'épilepsie réfractaire.

35. Impact of two ketogenic diet types in refractory childhood epilepsy

Auteurs / Année : Elshafie, A., Bahbah, W. A., Naby, S. A. A. E., Omar, Z. A., Basma, E. M., Hegazy, A. A. A., & Zefzaf, H. M. S. E. (2023). Pediatric Research, 2023;94(6), 1978-1989.

Objectifs : Évaluer l'efficacité à court et à long terme, la sécurité et la tolérabilité du régime cétogène (RC) classique et du régime modifié d'Atkins (RMA) dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante (EPR) chez les enfants, et d'étudier l'effet du RC sur leurs tracés électroencéphalographiques (EEG).

Population étudiée :

40 patients, âgés de 4 mois à 12 ans, atteints d'EPR fréquentant la clinique RC ambulatoire pédiatrique à l'hôpital universitaire de Menoufia, Egypte, de janvier 2020 à avril 2022.

40% des patients avaient une épilepsie d'origine inconnue, avec une prévalence importante de crises myocloniques (33,33%) et de spasmes infantiles (20%).

30 patients ont fini l'étude après 24 mois sous RC.

DESIGN

Étude prospective randomisée menée entre janvier 2020 et avril 2022, à l'Hôpital Universitaire de Menoufia.

Les patients ont été répartis au hasard en deux groupes :

- **Groupe 1 - RC classique :**

20 patients ont reçu un RC classique à l'aide de la formule KetoCal® et de nourriture surveillée selon les ratios 3:1 ou 4:1.

- **Groupe 2 – RMA :**

20 patients ont reçu un RMA, ici un régime composé de 60 % de matières grasses, 30 % de protéines et 10 % de glucides et fournissant 100 kcal/kg/jour, sans restriction sur les calories, les liquides et les protéines.

Pendant le premier mois, les glucides étaient limités à 10 g/jour mais pouvaient être augmentés de 5 g/jour à des intervalles d'au moins 1 mois si l'enfant avait des difficultés avec la restriction des glucides, jusqu'à un maximum de 10 % de glucides par jour en poids.

Un diététicien qualifié a également éduqué les parents ou les aidants sur la préparation du régime à la maison avec une surveillance étroite de la glycémie et des cétones urinaires.

Des multivitamines, du calcium et de la vitamine D ont été donnés en supplément. Les médicaments antiépileptiques et les doses utilisées n'ont pas été modifiés par rapport à ceux administrés précédemment pendant toute la durée de l'étude.

CRITÈRES DE L'ÉTUDE

L'efficacité clinique du régime cétogène a été étudié en termes d'amélioration des crises, de fréquence et de sévérité des crises (selon l'échelle Chalfont Seizure Severity Scale) avant et 3 et 6 mois après le traitement par RC. L'efficacité a été évaluée en termes de suppression complète des crises ou de pourcentage de réduction des crises, selon le calcul

$$\% \text{ de changement} = \frac{\text{Mesure (après)-mesure (avant)}}{\text{mesure (avant)}} \times 100$$

Les caractéristiques EEG ont été évaluées avant et 1, 3 et 6 mois après l'initiation du RC, en examinant le rythme de fond dans la région occipitale et les variations de l'indice de pointes-ondes intercritiques.

Les mesures anthropométriques, le profil lipidique et le développement d'effets indésirables ont été surveillés à des intervalles de 3 mois jusqu'à 24 mois.

La possibilité de sevrage des médicaments antiépileptiques chez les patients libres de crises après les 6 premiers mois a été évaluée.

STATISTIQUES

Les données ont été analysées avec le logiciel SPSS, en utilisant la médiane et l'écart interquartile pour décrire les données. Les comparaisons ont été effectuées avec le test U de Mann-Whitney pour les sous-groupes indépendants et le test de Friedman pour les échantillons apparentés. Un odds ratio a été utilisé pour quantifier les associations, et le test de McNemar a été utilisé pour les données nominales appariées. La significativité statistique a été définie à ($p<0,05$). L'étude a été dimensionnée pour détecter une marge de non-infériorité de 15 % dans le taux de réussite avec une puissance de 80 % et un niveau de signification de 5 %.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Une amélioration rapide des crises a été observé dans les 2 groupes (14 jours pour le RC classique vs 10 jours pour le RMA), sans différence significative entre les groupes.

Une diminution significative de la sévérité et de la fréquence des crises a été observée après 3 et 6 mois de RC par rapport au début ($p<0,0001$), sans différence significative entre les groupes.

Après 6 mois de RC, 60% des patients dans le groupe RC classique et 46,67% des patients dans le groupe RMA sont devenus libres de crises, avec une réduction des crises d'au moins 50% chez les autres patients.

Après le premier mois de RC, des améliorations dans le ralentissement du rythme de fond ont été observées à l'EEG, avec une augmentation de ≥2 Hz chez 8 cas et de 1 à 2 Hz chez 15 cas après 3 mois.

Il y a eu une différence statistiquement significative en ce qui concerne le contrôle des crises entre les cas avec un EEG de base sans décharge épileptiforme et ceux avec une décharge épileptiforme après 3 et 6 mois de RC. Tous les 8 cas avec un EEG de base sans décharge épileptiforme sont devenus exempts de crises après 3 mois de RC, contre seulement 4/22 et 8/22 des cas avec une décharge épileptiforme après 3 et 6 mois respectivement.

L'étude a révélé que les complications gastro-intestinales étaient fréquentes sans distinction entre les groupes, principalement la constipation (33,3%).

Les niveaux de cholestérol sont restés dans des limites acceptables tout au long de l'étude, sans différence significative entre les deux RC.

Le retrait progressif des médicaments antiépileptiques chez certains patients a été possible, améliorant ainsi leur qualité de vie en réduisant les effets secondaires des médicaments, tout en contrôlant les crises avec le RC.

CONCLUSIONS

Les deux RC courants, classique et RMA, ont montré une efficacité similaire dans le traitement des épilepsies pharmaco-résistantes, avec une réduction voire un arrêt des crises chez certains patients.

Le RC a également considérablement réduit la fréquence des décharges épileptiformes intercritiques et amélioré le rythme de fond de l'EEG.

Le RC semble ainsi être un traitement efficace.

POUR PLUS D'INFORMATIONS SUR LE RÉGIME CÉTOGÈNE :

www.monregimecetogene.fr
www.nutricia.fr

240334 - 03/2024 - NUTRICIA 451 229 306 R.C.S. Nanterre.

Les produits KetoCal®, Liquigen® et l'Huile de TCM® sont des Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales, à utiliser sous contrôle médical.

NUTRICIA | ÉPILEPSIE