

2018-2019

**THÈSE**  
pour  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**SPÉCIALITÉ DE NEUROLOGIE**

**Introduction d'un régime  
cétogène dans les épilepsies  
pharmaco résistantes :  
étude de faisabilité en HAD**

**BOISSONADE Audrey** |

Né le 16/07/1989 à Paris

Sous la direction du P. Van Bogaert Patrick |

Membres du jury

Professeur VERNY Christophe | Président  
Professeur VAN BOGAERT Patrick | Directeur  
Docteur BARTH Magalie | Codirecteur  
Professeur COUTANT Régis | Membre  
Docteur LE VERGER Léna | Membre

Soutenue publiquement le :  
14 octobre 2019



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Audrey Boissonade

déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le 09/09/2019

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr  
Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine

DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine

FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

#### AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

### **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie

### **ATER**

FOUDI Nabil	Physiologie	Pharmacie
KILANI Jaafar	Biotechnologie	Pharmacie
WAKIM Jamal	Biochimie et chimie biomoléculaire	Médecine

### **AHU**

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

### **CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie
------------------	------------------	-----------



## REMERCIEMENTS

Au Professeur Verny, avec tout mon respect, pour m'avoir encadrée et orientée durant ces années d'internat de neurologie, et pour me faire l'honneur de présider ma thèse.

Au Professeur Van Bogaert, avec tout mon respect, pour m'avoir permis de découvrir l'épilepsie de l'enfant, m'avoir proposé ce sujet de thèse, m'avoir fait l'honneur de diriger sa réalisation et d'accepter d'être membre du jury.

Au Professeur Coutant, avec tout mon respect, pour me faire l'honneur d'être membre du jury de ma thèse.

Au Docteur Barth, avec tout mon respect, pour avoir été aussi à l'origine de ce projet, pour son soutien pour la rédaction de la thèse et pour me faire l'honneur d'être membre du jury.

Au Docteur Le Verger, avec tout mon respect, pour m'avoir initiée à l'épileptologie et avoir soutenu mon intérêt pour cette discipline avec le Docteur Ricard Mousnier, pour me faire l'honneur d'être membre du jury de ma thèse et pour ses encouragements.

Aux équipes médicales et paramédicales des services de neurologie et de neuropédiatrie du CHU d'Angers ainsi que du service de neurologie du CHU de Rennes pour leur accueil, leur formation et leur confiance.

Au Docteur Spiroux, médecin de l'HAD du 49, et à Mme Pinocheau, diététicienne travaillant avec l'HAD du 49, pour leur participation à ce projet et pour m'avoir communiqué leurs informations sur les patients.

Toute ma reconnaissance au Professeur Van Bogaert et au Docteur Ricard Mousnier pour m'avoir aidée à intégrer La Teppe.

A ma famille, à mon conjoint et à mes amis, pour leur présence et leur affection au quotidien.

A ma famille, avec toute ma gratitude, pour avoir cru en moi et m'avoir permis de réaliser ces études.

A mon conjoint, pour tout ce que nous avons construit, pour la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés et pour l'avenir qui nous attend.

A mes amis qui sont aussi devenus ma famille.

A mes co-internes pour notre cohésion et notre bonne entente tout au long de l'internat.

Aux patients et à leur famille, pour leur confiance.



# **Plan**

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**INTRODUCTION**

**MÉTHODES**

**RÉSULTATS**

- 1. Flow chart**
- 2. Caractéristiques de la population**
- 3. Effets indésirables graves**
  - 3.1 HAD**
  - 3.2 Hospitalisation**
- 4. Effets indésirables non graves**
  - 4.1. HAD**
  - 4.2 Hospitalisation**
  - 4.3 Comparaison des 2 groupes**
- 5. Effets indésirables et étiologies**
- 6. Obtention de la cétose**

**DISCUSSION ET CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**

**TABLE DES MATIERES**

**ANNEXES**

**RESUME**

# INTRODUCTION

L'épilepsie est une maladie fréquente. Il y a environ 600 000 patients épileptiques en France. L'incidence de l'épilepsie chez l'enfant est estimée à 41-187/100 000/an (1) et 20 à 30% des enfants sont estimés pharmaco résistants (1).

La pharmaco résistance est définie par l'absence de réponse thérapeutique après l'utilisation de deux traitements anti épileptiques bien tolérés à dose efficace et adaptés au type d'épilepsie.

Le régime cétogène est utilisé en médecine depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle dans le traitement de l'épilepsie. Cependant l'efficacité du jeûne sur la diminution des crises d'épilepsie a été observée depuis l'antiquité. Ce régime a pour but de reproduire les propriétés anti épileptiques du jeûne tout en assurant l'apport énergétique nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme.

L'organisme fabrique l'énergie (sous forme d'ATP) au sein des mitochondries de chaque cellule. Cette synthèse peut se faire à partir de glucose ou à partir de corps cétoniques.

Le glucose provient soit directement de l'alimentation, soit de la glycolyse à partir des réserves en glycogène, soit des protéines par l'intermédiaire de la néoglucogenèse.

Les corps cétoniques sont fabriqués à partir des lipides.

Notre alimentation traditionnelle européenne nous assure un apport énergétique sous forme d'environ 60% de glucides, 10% de protéines et 30% de lipides. En dehors des situations de jeûne, l'organisme privilégie toujours la fabrication d'ATP à partir du glucose.

Afin de reproduire les conditions de jeûne, dans le régime cétogène, la proportion de glucides est fortement restreinte et les quantités de lipides augmentées afin de favoriser la production de corps cétoniques. L'apport en protéines est au minimum celui des apports recommandés.

Il est utilisé de façon précoce dans le traitement de certains syndromes épileptiques de l'enfant (annexe 1) et/ou en cas d'épilepsie pharmaco résistante (1)(2)(3).

Pour certains syndromes, en plus de ses propriétés anti convulsivantes propres, l'utilisation des acides gras comme principal apport énergétique permet de contourner des voies métaboliques déficientes. C'est le cas du déficit en GLUT-1, du déficit en pyruvate déshydrogénase et de la cytopathie mitochondriale par déficit en complexe 1.

Enfin, il peut être administré par voie intra veineuse pour l'aide à la prise en charge d'état de mal épileptique en réanimation.

### Les mécanismes d'action du régime cétogène (Figure 2)

Les mécanismes d'action pour la production énergétique, l'action anti-convulsivante et le rôle neuroprotecteur ne sont pas complètement compris mais certains sont identifiés :

#### -Rôle de la diminution de l'apport glucidique

Cela permet une réduction de la voie de la glycolyse avec un effet anti épileptique car lors d'une crise l'énergie consommée provient principalement de la voie glycolytique (4)(5)(6)(7).

De plus la glycolyse favorise la production de lactates qui via la lactate déshydrogénase peut altérer la polarité membranaire (8).

La production d'insuline est aussi diminuée ce qui entraîne une diminution de la stimulation des facteurs de croissance comme IGF1 qui semble avoir un rôle épileptogène (9)(10).

De plus, la leptine (l'hormone de l'appétit) a une sécrétion augmentée. Elle a un effet antiépileptique propre par interaction avec les récepteurs AMPA du glutamate (neurotransmetteur excitateur) (4)(11). Le glutamate est excitotoxique et a un effet pro-convulsivant. Le GABA est inhibiteur et a un effet anticonvulsivant (sauf chez le nouveau-né).

En cas d'augmentation du taux de glutamate et de diminution du taux de GABA, cela donne un effet pro-convulsivant. Cet effet est diminué par le régime cétogène.

Dans ce contexte, pour assurer le métabolisme énergétique, l'utilisation des acides gras est favorisée (1)(3)(4)(5).

#### -Rôle des acides gras

- La quantité de lipides plasmatiques et hépatiques est augmentée. Ils sont dégradés en AcétylCoa par la bêta oxydation des acides gras dans les mitochondries hépatiques. La production d'AcétylCoa va stimuler le cycle de Krebs. Les intermédiaires produits par le cycle de Krebs interviennent dans la production d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) via les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'excès d'AcétylCoA est transformé en corps cétoniques. Ces derniers vont être utilisés comme principale source d'énergie par différents organes dont le cerveau en traversant la barrière hémato encéphalique par un transporteur spécifique. Au niveau cérébral, ils sont reconvertis en AcétylCoa dans les mitochondries et vont entrer dans le cycle de Krebs permettant la production d'ATP. Ceci entraîne une diminution de l'activité épileptique par stabilisation membranaire des neurones et des cellules gliales secondaire à une hyperpolarisation grâce notamment à une activation des canaux potassiques ATP dépendants (1)(3)(4)(5)(8) (Figure 1).

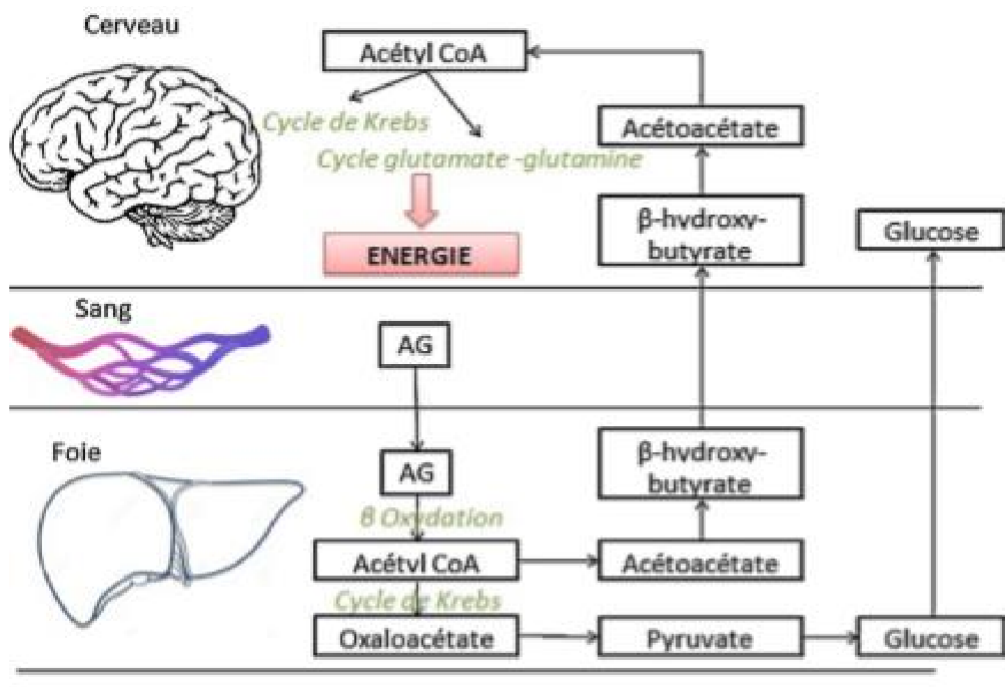
- Les acides gras à chaîne moyenne (acide décanoïque) ont un rôle anti épileptique propre par action sur les récepteurs AMPA du glutamate (4)(5)(12).

- Les acides gras à longue chaîne polyinsaturés (PUFA) ont un rôle anti épileptique par l'activation des facteurs de transcription PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), par la stimulation de l'expression de protéines UCP (uncoupling protein) qu'ils entraînent et par la stabilisation du potentiel de membrane (4)(5)(8)(13)(14)(15). Les PPAR sont des

facteurs de transcription dont l'activation entraîne l'augmentation de la biogenèse mitochondriale et de la phosphorylation oxydative, la diminution de l'inflammation, la régulation de l'apoptose et la diminution du stress oxydatif par la diminution de production de radicaux libres (1)(4)(5)(8)(16). L'expression des protéines UCP entraîne également une diminution du stress oxydatif. Le stress oxydatif et l'apoptose sont les principaux acteurs de la chronicité de l'épilepsie puisqu'ils peuvent être responsables de la mort neuronale. Les PUFA ont une action dans la stabilisation du potentiel de membrane par blocage des canaux sodiques et potassiques et par l'activation des canaux potassiques ATP dépendant (8).

Figure 1 : Schéma présentant l'évolution du métabolisme des acides gras dans le régime cétogène

(B. Dozières-Puyravel, S. Auvin. Régime cétogène dans les épilepsies de l'enfant, Pratique neurologique, 2017)(1)



## Rôle des corps cétoniques

Ils sont produits dans le foie : acétone, acétoacétate et beta hydroxybutyrate. Ils stimulent la production d'ATP en permettant l'alimentation du cycle de Krebs en acétylCoA, c'est le rôle anaplérotique de la cétose chronique (1)(4)(5).

Le rôle antiépileptique propre des corps cétoniques est très discuté. Le régime peut s'avérer efficace même en l'absence de cétose (1)(3)(6)(17)(18)(19)(20). En effet c'est l'anaplérose qui contribue principalement à l'efficacité du régime. La présence de corps cétoniques est plutôt utilisée comme un marqueur de bonne observance quand il n'y a pas de difficulté pour obtenir la cétose.

La cétose chronique via son rôle anaplérotique augmente la production de neurotransmetteurs GABA (inhibiteurs) car elle entraîne une augmentation de la synthèse du GABA par activation de l'acide glutamique décarboxylase et l'inhibition de sa dégradation par son action sur la GABA transaminase (1)(4)(5)(8).

De plus, il a été rapporté que les transporteurs présynaptiques des vésicules contenant du Glutamate (excitateur) sont diminués par le Beta hydroxybutyrate (1)(21).

## -Action de régulation de l'expression des gènes

En réponse à la production des corps cétoniques, à l'augmentation des acides gras libres et à la diminution du taux de glucose, il est observé une action du régime cétogène sur des mécanismes épigénétiques pouvant expliquer que l'action du régime peut perdurer après son arrêt.

Nous avons déjà décrit ci-dessus l'impact sur les facteurs de transcription tels que les PPAR.

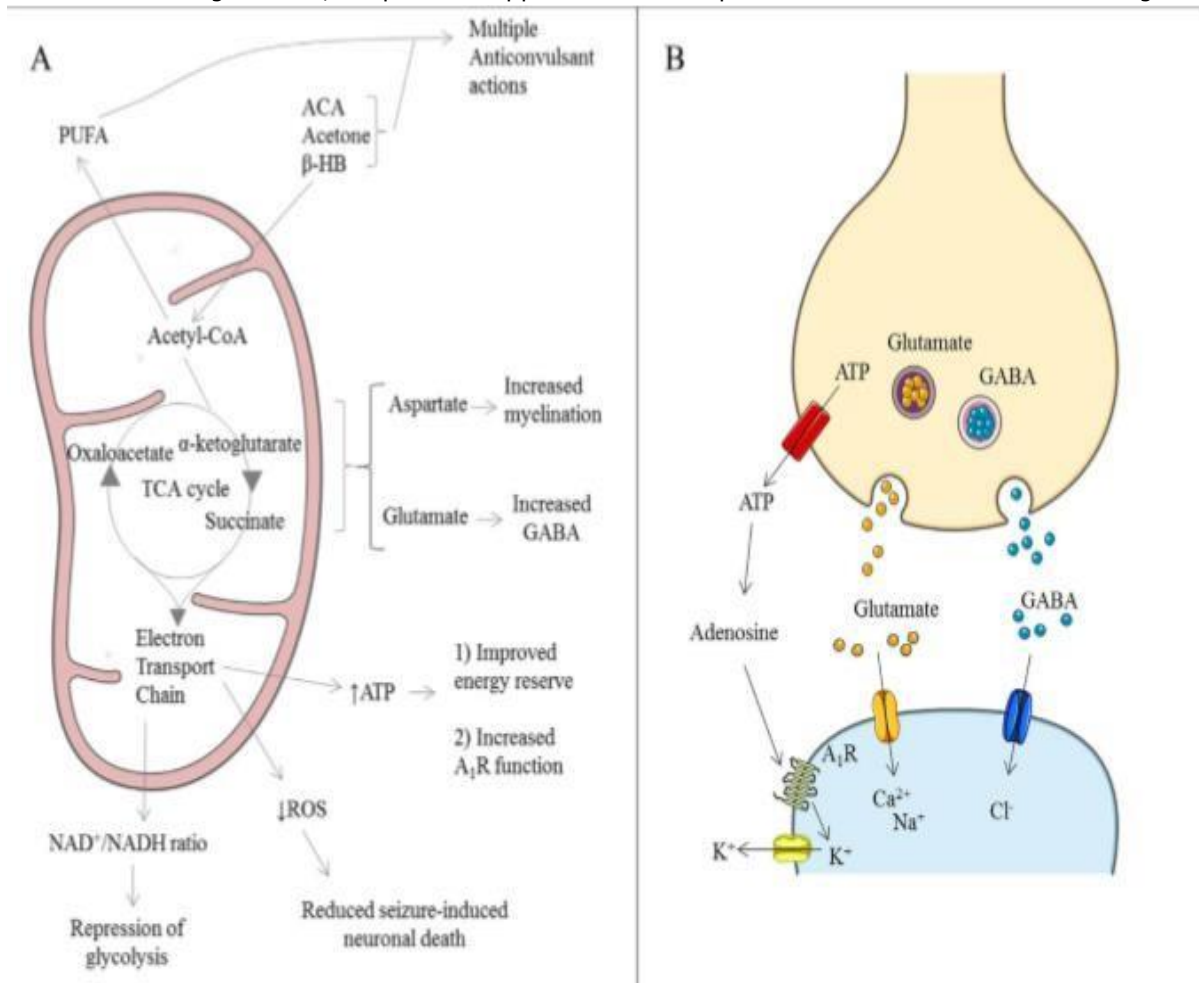
Il a également été rapporté sur des modèles animaux que le rôle anaplérotique du régime, par l'augmentation de production d'ATP, restaure le pool intracellulaire d'adénosine réduisant ainsi l'hyperméthylation de l'ADN observée en cas d'épilepsie pharmaco résistante. Cette



hyperméthylation réduit l'expression des gènes et est un des facteurs responsable de la chronicisation de l'épilepsie avec le stress oxydatif et l'inflammation (22).

Enfin il semble exister un effet régulateur sur la voie MTOR (23) impliquée dans la prolifération cellulaire et dans la pathogénicité de la sclérose de Bourneville.

**Figure 2 : Schéma présentant les différentes voies d'action du régime cétogène** (Neil A. Youngson, Margaret J. Morris, J. William O. Ballard. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs) (8)

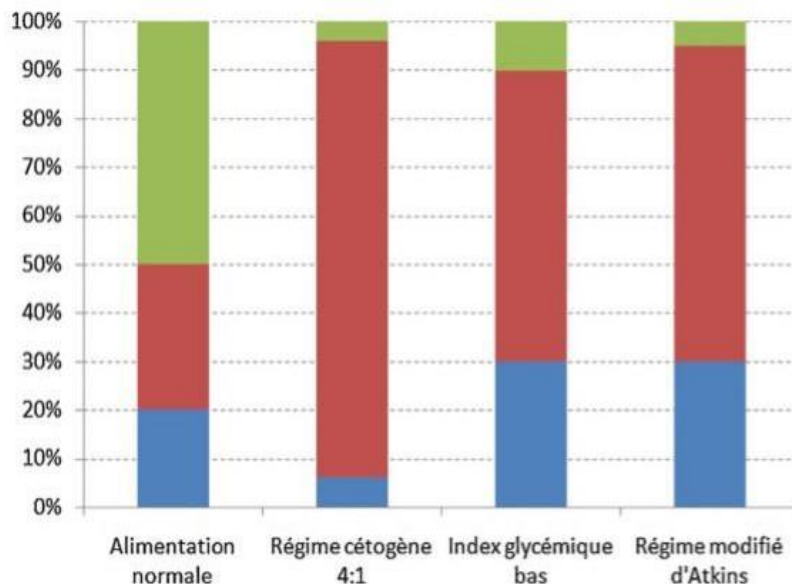


Il existe différents types de régime cétogène en fonction de la proportion de lipides utilisés comparativement aux protéines et aux glucides. Les 3 régimes principaux sont : le régime cétogène classique, le régime de type ATKINS modifié et le régime à index glycémique bas.

(Figure 3)

### Figure 3 : Histogramme présentant la répartition des différents régimes :

(B. Dozières-Puyravel, S. Auvin. Régime cétogène dans les épilepsies de l'enfant, Pratique neurologique, 2017)(1)



**En vert les glucides, en rouge les lipides et en bleu les protéines**

Le régime cétogène classique est calculé selon le ratio de lipides journaliers comparé à la somme de l'apport en glucides et protéines. Par exemple, dans le régime cétogène classique 4:1 ou 3:1, l'apport de lipides est égal à 4 ou 3 fois la somme de l'apport de protéines + glucides (1). Il est donc nécessaire de calculer à chaque repas l'apport en chacun de ces nutriments.

Dans le régime cétogène de type ATKINS modifié, seul l'apport en glucide est calculé avec une dose initiale de 10 à 15g par jour. Les aliments contenant lipides et protéines peuvent être consommés à volonté afin d'assurer l'apport calorique souhaité. Il y a possibilité d'augmenter l'apport glucidique quotidien de 5g après 1 à 3 mois si le régime est efficace (1)(2)(24).

Dans le régime à index glycémique bas, l'apport glucidique est uniquement à base d'aliments à index glycémique bas (inférieur à 50) permettant ainsi d'autoriser un apport glucidique

journalier initial de 40g et pouvant ensuite être augmenté jusqu'à 60g par jour. Dans ce régime, la consommation des protéines et des lipides peut également être proposée à volonté (1).

Selon le type de régime et les types d'aliments consommés, il existe un risque de carence vitaminique (A, E, B12, D), en minéraux (calcium, magnésium) et oligo-éléments (zinc, sélénium et cuivre). Une supplémentation peut donc être instaurée en prévention de ces carences (annexe 2).

Le patient est considéré comme répondeur lorsqu'on observe une diminution > 50% de la fréquence des crises à 3 mois (1)(2).

Plusieurs essais randomisés (24)(25)(26)(27)(28) ont permis de valider l'efficacité du régime cétogène, y compris le régime de type Atkins modifié (24)(25)(28).

L'étude de Neal et al (26), incluant 145 patients, épileptiques pharmaco résistants de 2 à 16 ans, retrouvait une réduction de plus de 50% de la fréquence des crises significative dans le groupe régime cétogène classique comparé au groupe sans régime (38% vs 6%) à 3 mois.

L'étude de Lambrechts et al (27), incluant 57 patients épileptiques pharmaco résistants de 1 à 18 ans, retrouvait une diminution de plus de 50% de la fréquence des crises dans le groupe régime cétogène classique significative comparé au groupe sans régime (50% vs 22.7%) à 3 mois.

L'étude de Sharma et al (25), incluant 102 patients de 2 à 14 ans, épileptiques pharmaco résistants, retrouvait une réduction de la fréquence des crises de plus de 50% significative dans le groupe régime cétogène de type Atkins modifié versus absence de régime (52% vs 11.5%) à 3 mois.

Dans l'étude de Kossof et al (24), étaient inclus 20 patients de 3 à 18 ans, épileptiques pharmaco résistants, avec une dose initiale de carbohydrates introduite pour le régime de

type Atkins modifié de 10g/jour dans un groupe et de 20 g/jour dans l'autre. Il était retrouvé pour 60% des patients une efficacité significative avec une diminution de la fréquence des crises > à 50% à 3 mois pour une dose initiale de 10g/jour.

L'étude de Kim et al (28), incluant 104 patients, épileptiques pharmaco résistants de 1 à 18 ans, ne retrouvait pas de différence significative d'efficacité à 3 mois entre le régime cétogène classique et le régime de type Atkins modifié pour les participants âgés de plus de 2 ans. Pour les enfants de moins de 2 ans, le régime cétogène classique était significativement plus efficace que le Atkins modifié (53% vs 20%).

La méta analyse de Rezaei et al (29), incluant 70 études avec un régime cétogène classique ou un régime de type Atkins modifié, retrouvait un taux de répondeur sans différence significative pour ces 2 types de régime à 3 mois (60% vs 47%).

Enfin, 2 études prospectives retrouvaient un taux d'efficacité de 65% (Kossof et al) (18), et de 77% (Kang et al) (17) du régime modifié de type Atkins à 3 mois. De plus, une étude rétrospective retrouvait une efficacité de ce régime estimée à 52,4% à 3 mois (Park et al) (30).

Pour la plupart des enfants, l'effet du régime cétogène est visible dès le premier mois mais en cas de bonne tolérance et de non-aggravation il est conseillé de juger de son efficacité à 3 mois. Ce régime peut être maintenu plusieurs années, en général 2 ans voire plus, selon l'efficacité et la tolérance.

Il existe des recommandations internationales pour l'introduction et le suivi du régime cétogène, révisées en 2018 (2). Concernant le type de régime à instaurer, il est recommandé un régime cétogène classique pour les enfants âgés de moins de 2 ans (2)(28) ou ayant une

nutrition entérale (2). Dans les autres cas, le choix du type de régime est à l'appréciation du praticien de santé (2).

Quel que soit le régime choisi, il peut être instauré en hospitalisation ou à domicile selon l'âge du patient. L'instauration à domicile peut être proposée dès l'âge d'un an (2).

Cependant, selon un consensus récent, le régime cétoène est introduit en milieu hospitalier dans 80% des cas quel que soit l'âge du patient (2).

Une étude rétrospective réalisée en 2004 par Inna I. Vaisleib et al. (31) a comparé 2 groupes de patients présentant une épilepsie pharmaco résistante. Pour l'un le régime cétoène classique était introduit à l'hôpital et pour l'autre à domicile avec l'aide d'un diététicien. Il n'a pas été observé de différence significative sur le contrôle des crises d'épilepsie (71 vs 62%).

Dans le service de neuropédiatrie du CHU d'Angers, il est proposé depuis janvier 2018, pour tout enfant de plus de 2 ans ayant l'indication à l'instauration d'un régime cétoène, une introduction d'un régime de type ATKINS modifié. Si l'enfant relève du territoire d'intervention de l'HAD St Sauveur, il est proposé une instauration progressive en hospitalisation à domicile (HAD) sur une durée d'1 mois.

Il a été choisi d'utiliser le régime cétoène de type ATKINS modifié car son efficacité est équivalente à un régime cétoène classique si l'enfant a plus de 2 ans (28) et il a un caractère moins restrictif et donc moins contraignant.

A notre connaissance, en France, l'instauration du régime cétoène en HAD n'est pas proposée en dehors du CHU d'Angers.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le risque de survenue d'effets indésirables graves pendant le premier mois d'introduction d'un régime cétogène de type ATKINS modifié en HAD en comparaison à une mise en place en hospitalisation.

La définition d'un effet indésirable grave selon la pharmacovigilance est : tout effet indésirable attribué au traitement entraînant le décès ou mettant le pronostic vital en jeu ou entraînant une invalidité ou une incapacité significative ou entraînant (prolongeant) une hospitalisation.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Evaluer le risque de survenue d'effets indésirables non graves pendant le mois d'introduction d'un régime cétogène de type ATKINS modifié en HAD en comparaison à une mise en place en hospitalisation.

La définition d'un effet indésirable non grave selon la pharmacovigilance est : tout effet indésirable secondaire au traitement n'entraînant pas le décès, ne mettant pas le pronostic vital en jeu, n'entraînant pas une invalidité ni une incapacité significative, n'entraînant (ne prolongeant) pas une hospitalisation.

- Evaluer le délai d'obtention d'une cétonémie dans les cibles pendant le premier mois d'introduction d'un régime cétogène de type ATKINS modifié en HAD en comparaison à une mise en place en hospitalisation.

## MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude monocentrique de cohorte réalisée au CHU d'Angers, de façon prospective, observationnelle, d'une durée de 18 mois.

Compte tenu des contraintes de personnel à la fois dans le service de neuropédiatrie et en HAD, seuls 2 patients étaient incluables par mois (1 en HAD et 1 en hospitalisation) soit 36 patients au maximum. Il s'agissait d'une étude préliminaire, d'une courte durée, permettant d'avoir une première évaluation de ce protocole récemment instauré au CHU d'Angers.

De janvier 2018 à août 2019, nous avons inclus de façon consécutive, dans le service de neuropédiatrie du CHU d'Angers, tous les patients présentant les critères suivants :

### Critères d'inclusion :

- Diagnostic d'épilepsie
- Indication d'un régime cétogène de type Atkins modifié posée par un neuropédiatre du service
- Age supérieur ou égal à 2 ans
- Parents (ou représentants légaux) aptes à mettre en place et suivre le régime, évalués lors d'une consultation conjointe médecin-diététicien

### Critère d'exclusion :

- Contre-indication au régime cétogène lors du bilan pré thérapeutique initial

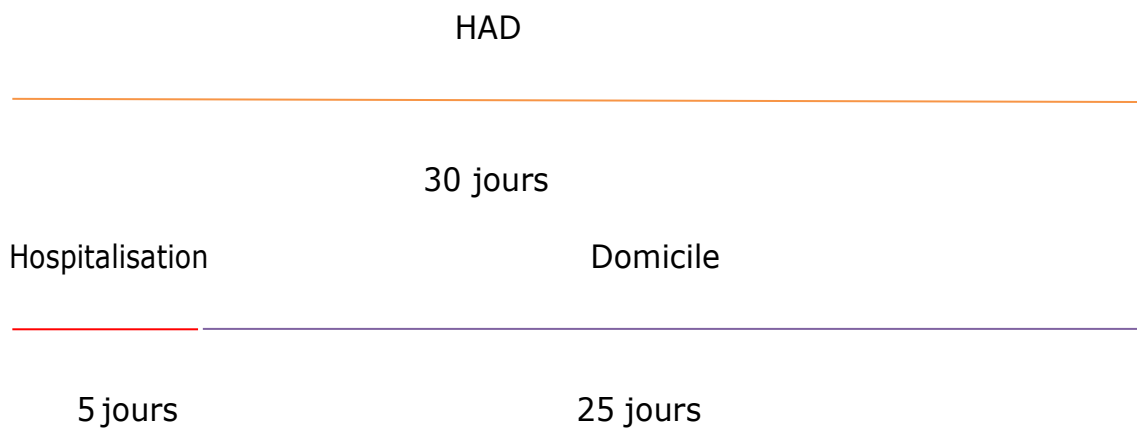
### Modalités d'introduction

La répartition entre l'introduction du régime modifié de type Atkins à domicile en HAD et dans le service de neuropédiatrie du CHU d'Angers a été réalisée en fonction du lieu d'habitation des patients. Etant donné que le service de neuropédiatrie travaillait uniquement avec l'HAD du 49, les patients domiciliés dans le département du 49 ont eu une introduction

du régime en HAD et les autres en hospitalisation. Ce choix était fait en accord avec les parents. L'introduction du régime cétogène était réalisée sur une plus longue période en HAD (30 jours) qu'en hospitalisation (environ 5 jours) afin de minimiser le risque d'effet indésirable en HAD.

Les effets indésirables étaient recueillis au cours du premier mois d'initiation pour les enfants des 2 groupes. (Figure 4)

Figure 4 : Frise présentant la durée d'instauration du régime dans chaque groupe



#### - Avant de débiter le régime

Avant l'introduction du régime, il a été réalisé pour tout enfant un bilan pré thérapeutique médical et diététique (annexe 3) afin de rechercher une contre-indication à l'instauration du régime (annexe 4).

Les parents ont dû se munir d'une balance en grammes, et il leur a été prescrit des bandelettes urinaires et un lecteur de glycémie/cétonémie capillaire.

Une évaluation des habitudes alimentaires de l'enfant a été réalisée par la diététicienne (soit de l'HAD, soit de l'hôpital selon le mode d'introduction choisi) avec l'aide des parents qui ont noté de façon détaillée les plats consommés après les avoir pesés avant chaque repas durant 3 jours. La diététicienne a ensuite calculé l'apport calorique nécessaire à l'enfant selon les



habitudes, basé sur la taille, le poids idéal par rapport à l'âge et l'activité physique de l'enfant. Sachant que l'apport glucidique souhaité pour le régime est de 10 g (Kossof et al) (24), elle a pu en déduire les apports en lipides et protéiques nécessaires pour couvrir les besoins quotidiens. Une liste de course type était communiquée aux parents.

Les médicaments poursuivis en association au régime ont été notifiés et si certains contenaient un taux de glucose > 0,1g de glucose par jour, ils ont été remplacés si cela était possible par des analogues sans apport glucidique. Si le traitement ne pouvait pas être remplacé, l'apport glucidique du traitement était déduit des apports glucidiques quotidiens autorisés.

Le Ketocal<sup>o</sup>, qui est une préparation sous forme de poudre à reconstituer respectant les principes du régime cétogène et contenant les apports recommandés en oligoéléments, vitamines et fibres pouvait être proposé. Cela pouvait être utilisé pour l'alimentation du nourrisson ou dans le cadre d'une nutrition entérale. De plus cela pouvait être ajouté en complément de l'alimentation chez l'enfant de plus de 3 ans et pour la préparation des repas. La supplémentation vitaminique par Fruitivits<sup>o</sup> était proposée en fonction des besoins nutritionnels, si non couverts par l'alimentation (notamment par l'apport de Kétocal<sup>o</sup>). Elle était systématiquement proposée s'il avait plus de 3 ans.

#### - Education thérapeutique

Les familles étaient informées de la nécessité d'une bonne observance du régime et il leur a été expliqué les bénéfices attendus et les contraintes de ce régime.

Il leur était enseigné les aliments compatibles avec un régime cétogène de type Atkins modifié et notamment la teneur en glucides des aliments des menus types et des recettes cétogènes.

Les parents ont été éduqués en consultation et à domicile pour le groupe HAD ou à l'hôpital pour le groupe hôpital. Le contrôle des paramètres biologiques à domicile : glycémie, cétonémie et/ou cétonurie permettant de surveiller l'obtention et le maintien de la cétose et de dépister l'hypercétose et l'hypoglycémie a été enseigné à domicile ou en hospitalisation selon le groupe.

Les objectifs de cétose étaient : cétonémie (béta hydroxybutyrate) : [2-5] mmol/L et cétonurie (acétoacétate) : 2-3 croix (soit [4-16] mmol/L). Les signes d'hypoglycémie et d'hypercétose ainsi que la conduite à tenir en urgence étaient expliqués (cf annexe 5).

Dans les 2 cas ils pouvaient en référer au médecin ou à la diététicienne en charge s'ils rencontraient des difficultés.

Enfin ils ont été informés de la nécessité d'un suivi régulier par des consultations médicales et diététiques, et des dosages biologiques nécessaires pour la surveillance des risques de carence et de lithiase. Un rendez-vous de consultation était programmé à 6 semaines de l'introduction.

#### - Introduction en HAD

Lors de l'introduction en HAD l'enfant était reçu en consultation avec ses parents par un neuropédiatre ou un pédiatre spécialisé en maladies héréditaires du métabolisme conjointement avec la diététicienne de l'HAD. Les modalités de l'introduction de ce régime étaient exposées à la famille.

L'introduction du régime en HAD était effectuée par paliers hebdomadaires pour une obtention progressive de l'objectif de cétose sur une durée totale d'un mois.

La diététicienne de l'HAD se rendait au domicile des familles une fois par semaine (1 à 2 heures) pendant 1 mois pour aider les familles à respecter les objectifs d'apports glucidiques,

discuter des difficultés rencontrées, par rapport à la réalisation des repas, l'acceptation de l'enfant, et des solutions envisageables.

Une infirmière se rendait au domicile des familles une fois par jour pendant les deux premières semaines puis deux à trois fois par jour pendant les deux dernières semaines pour vérifier les paramètres biologiques : la cétonémie/cétonurie et les glycémies. Les passages infirmiers étaient renforcés lors de l'obtention de la cétose (attendue entre la 3<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> semaine suite à une instauration du régime plus progressive).

#### - Introduction en hospitalisation

Lors de l'introduction à l'hôpital, les repas ont été préparés en fonction des recommandations de la diététicienne par le service. Le régime a été instauré de façon rapidement progressive avec des paliers journaliers sur une durée de deux à cinq jours d'hospitalisation selon la bonne obtention de la cétose.

Les parents ont été éduqués à la pratique du régime lors de plusieurs entretiens avec la diététicienne de l'hôpital.

Les paramètres biologiques étaient contrôlés par les équipes paramédicales, si possible conjointement avec les parents, 3 fois par jour durant l'hospitalisation.

#### Ethique

Une déclaration a été réalisée auprès du CNIL enregistrée sous le numéro 2018-030 et auprès du comité d'éthique enregistrée sous le numéro 2019/56.

Il n'a pas été nécessaire de réaliser une déclaration auprès du CPP étant donné qu'il s'agissait d'une étude prospective non interventionnelle.

## Recueil des données

Les dossiers médicaux et paramédicaux (infirmiers et diététiques) des patients ont été consultés via le logiciel Crossway du CHU d'Angers pour tous les patients. Les données supplémentaires concernant les patients en HAD ont été recueillies via les comptes rendus du médecin et de la diététicienne de l'HAD. Les informations recueillies ont été codées (sans mention du nom ni du prénom) et colligées dans une base de données informatisée anonymisée. Les informations recherchées sur les patients étaient :

- le sexe, le terme de la grossesse, le poids de naissance, le score d'APGAR, les antécédents familiaux d'épilepsie, les autres antécédents, la présence d'une déficience intellectuelle ;
- le mois d'apparition de la première crise d'épilepsie, le type d'épilepsie, le syndrome épileptique, l'étiologie, la pharmacorésistance, les traitements antiépileptiques et non antiépileptiques utilisés, les résultats du bilan métabolique, génétique, biologique et d'imagerie ;
- l'initiation en HAD ou en hospitalisation, la date et l'âge à l'introduction du régime cétogène de type Atkins modifié, la fréquence des crises à l'introduction du régime, la présence de troubles de la déglutition, le régime alimentaire habituel, la voie d'administration, la durée d'hospitalisation, l'observance et la durée du régime, la fréquence des contrôles biologiques, le délai d'obtention de la cétose, les effets indésirables du régime pendant le premier mois et l'efficacité à 1 mois, le poids à l'initiation puis à 1 mois, le traitement associé au régime dont le traitement antiépileptique et la réalisation d'entretiens d'éducation thérapeutique.

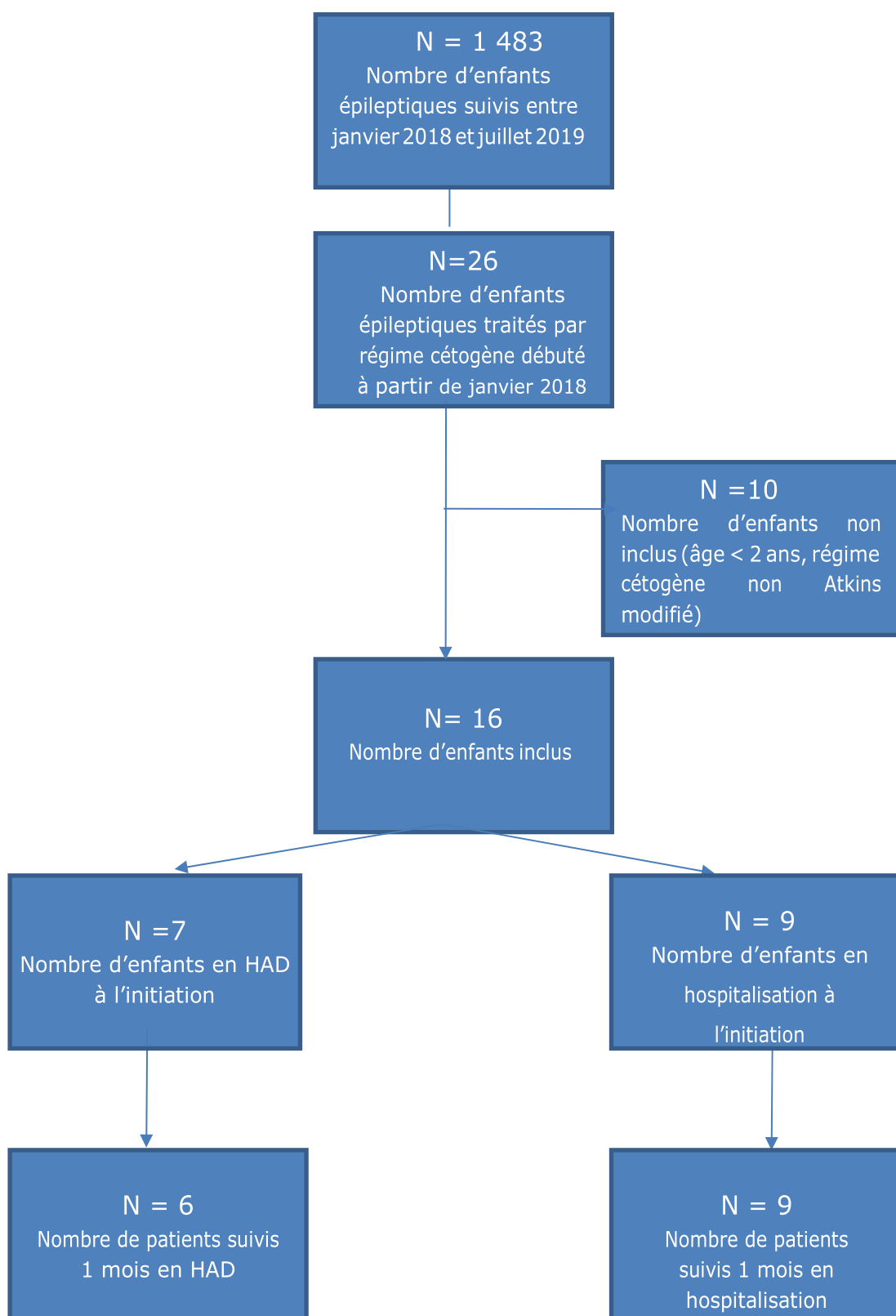
## Analyses statistiques

Il a été utilisé le test de Fischer pour l'évaluation des données qualitatives et le test de Student pour les données quantitatives.

# RÉSULTATS

## 1. Flow chart

Figure 5 : Flow chart



La répartition des patients est notée dans la figure 5.

Il y a eu 16 patients inclus, initialement 7 dans le groupe HAD et 9 dans le groupe hospitalisation. Il n'y a eu aucun refus d'inclusion.

Concernant les enfants ayant eu une introduction du régime en HAD, 1 a été hospitalisé au quatrième jour pour une introduction plus rapide du régime. Ses résultats ont donc été analysés dans le groupe HAD pour les 4 premiers jours puis dans le groupe hospitalisation.

Sur les 9 enfants chez qui le régime a été introduit en hospitalisation, 1 a arrêté le régime à 15 jours pour mauvaise tolérance avec anorexie.

## 2. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population figurent dans le tableau I.

Les patients ont été répartis dans le tableau I comme à l'inclusion dans l'étude, c'est-à-dire, 9 en hospitalisation et 7 en HAD.

Il n'y avait pas de différence significative concernant les données recueillies pour chaque enfant.

Tableau I : Caractéristiques de la population

	HAD (N=7)	Hospitalisation (N=10)	P
<b>Sexe</b>			
Féminin	4	4	1
Masculin	3	5	
<b>Âge (mois) de la première crise</b>	[3 ;30] Moy = 15.14	[0.5 ;70] Moy = 25.5	0.27
<b>Âge (mois) à l'initiation du régime</b>	[27 ;150] Moy = 85.4	[24 ;160] Moy = 72	0.55
<b>Antécédents familiaux d'épilepsie</b>			
Présents	1	2	1
Absents	6	7	
<b>Type d'épilepsie</b>			
Généralisée	6	6	0.58
Focale	1	3	

<b>Etiologie de l'épilepsie</b>			
Génétique	2	4	0.67
Métabolique	0	1	
Structurelle	3	1	
Inconnue	2	2	
Auto-immune	0	1	
<b>Syndromes épileptiques</b>			
Syndrome de Dravet	1	1	0.79
Syndrome de Lennox-Gastaut	3	1	
Syndrome de Doose	1	0	
POCS	0	1	
<b>Déficiência intellectuelle</b>			
Déficiência	6	7	1
Pas de déficiência	1	2	
<b>Fréquence des crises</b>			
Pluriquotidiennes	6	6	1
Plurihebdomadaires	1	0	
Plurimensuelles	0	1	
Libre de crise	0	2	
<b>Nombre de traitements anti épileptiques associés au régime / enfant</b>	[1 ;4] moy = 2.57	[0 ;3] moy = 2.33	0.64



<b>Nombre de traitements anti épileptiques essayés / enfants</b>	[3 ;7] moy = 5	[1 ;8] moy = 4.66	0.7
<b>Pharmacorésistance</b>			
Oui	7	8	1
Non	0	1	
<b>Administration du régime</b>			
Per os	6	8	1
Per os et nutrition entérale associée	1	1	

Concernant l'étiologie de l'épilepsie, elle était classée de la façon suivante :

- génétique (N=6) : une mutation était identifiée pour chacun des patients (SCN1A pour 2 patients, tétrasomie 15q, CDKL5, NTRK2, KCN2A),
- métabolique (N=1) : un syndrome de déficit en Glut-1 avait été retrouvé,
- structurelle (N=4) : 3 enfants présentaient des malformations corticales et 1 des séquelles anoxo-ischémiques péri-natales à l'IRM cérébrale,
- inconnue (N=4) : aucune cause n'avait été retrouvée,
- auto-immune (N=1) : des anticorps anti-Hu avaient été retrouvés dans un contexte d'encéphalite auto-immune.

Concernant la fréquence des crises : 2 patients n'avaient pas de crise visible et étaient donc considérés comme libres de crises à l'interrogatoire des parents. Ils étaient cependant mis sous régime cétogène pour les raisons suivantes :

- L'un présentait une épilepsie d'origine génétique avec un syndrome de POCS. Il était libre de crise sous bithérapie Ethosuximide Valproate. Cependant les POCS n'étaient pas contrôlés. Devant l'impact cognitif et la pharmaco résistance il avait été proposé d'introduire un régime cétogène de type Atkins modifié.

- L'autre enfant présentait un syndrome de déficit en Glut-1 dont le diagnostic venait d'être posé. Le traitement curatif de ce régime est le régime cétogène. Son traitement antiépileptique par Ethosuximide avait donc été arrêté à l'introduction du régime.

Concernant le nombre de traitements anti épileptiques essayés par enfant : cela correspondait au nombre total de médicaments anti épileptiques utilisés pour chaque enfant depuis le début de leur épilepsie, y compris leur traitement actuel.

Concernant la voie d'administration du régime :

- Dans le groupe HAD le régime était instauré par voie per os pour tous les enfants et pour un il était administré à la fois par voie orale et entérale par l'administration de Ketocal<sup>o</sup> par la gastrotomie. Cette gastrostomie était utilisée habituellement pour des apports alimentaires complémentaires chez un enfant présentant une encéphalopathie épileptique et développementale avec un syndrome de Lennox Gastaut et des difficultés de prise alimentaire.

- Dans le groupe hospitalisation, le régime était aussi instauré par voie per os uniquement pour tous les enfants sauf pour un présentant aussi une encéphalopathie épileptique et développementale avec un syndrome de Lennox Gastaut et des troubles de déglutition. Son alimentation per os était mixée avec un biberon le matin et un complément par nutrition entérale nocturne selon son mode d'alimentation habituel.

### 3. Effets indésirables graves

#### 3.1. HAD

- Un enfant a consulté aux urgences du CHU d'Angers pour un état de mal épileptique focal à la fin de la quatrième semaine d'introduction sans facteur favorisant retrouvé.

Il présentait une épilepsie structurale avec une sclérose tubéreuse de Bourneville. Ses crises étaient multifocales pluriquotidiennes mais il ne faisait pas d'état de mal épileptique habituellement.

Il avait une bithérapie Valproate et Carbamazépine. Son traitement anti épileptique n'avait pas été diminué à l'introduction du régime mais avait été modifié avec une préparation en poudre de la Carbamazépine afin d'adapter le taux de glucose au régime cétogène. Il n'y avait pas eu de dosage de la Carbamazépine aux urgences lors de son EME.

L'acceptation du régime était difficile la première semaine d'initiation. La cétose avait été atteinte dès la première semaine avec un taux de cétose qui pouvait fluctuer voire être trop bas durant le mois d'introduction malgré une bonne observance de son régime. L'observance de son traitement anti épileptique médicamenteux était bonne.

Il n'avait pas eu d'effet indésirable du régime à type d'hypoglycémie. Des nausées avec vomissements étaient survenus durant la première semaine dans un contexte d'hypercétose, cela avait été corrigé en 48H avec rééquilibration du régime.

- Une enfant a été hospitalisée à 4 jours d'introduction du régime cétogène en HAD pour réaliser une introduction plus rapide en hospitalisation.

Elle présentait une épilepsie généralisée d'étiologie inconnue avec un diagnostic récent de syndrome de Doose concomitant de l'instauration du régime. Elle faisait des crises pluriquotidiennes et une CGTC/jour. Son épilepsie était en cours d'aggravation.

De plus, son traitement habituel comportait une quadrithérapie avec Lamotrigine, Valproate, Urbanyl, et Ethosuximide. L'Ethosuximide avait été arrêté à l'instauration du régime car il entraînait un apport de glucides trop important.

L'hospitalisation a été décidée 4 jours après le début de l'instauration en HAD afin d'introduire le régime cétogène plus rapidement et obtenir une efficacité plus précoce.

À la suite de son hospitalisation, cette patiente a été analysée dans les 2 groupes : HAD et hospitalisation.

### **3.2. Hospitalisation**

Aucun enfant n'a présenté d'effet indésirable grave.

## 4. Effets indésirables non graves

### 4.1. HAD

Sur les 7 enfants, tous ont présenté des effets indésirables non graves,

- Quatre enfants sur sept ont présenté des difficultés d'alimentation la première semaine du régime.
- Trois enfants sur sept ont présenté des troubles digestifs : nausées-vomissements (N=1) concomitants d'une hypercétose, constipation (N=1), douleurs abdominales (N=1).
- Deux enfants sur sept ont présenté au moins une hypercétose asymptomatique.
- Un enfant sur sept a présenté au moins une hypercétose symptomatique.
- Un enfant sur sept a présenté une sensation de faim entre les repas.
- Trois enfants sur sept ont présenté une asthénie.
- Trois enfants sur sept ont présenté une aggravation de leurs crises habituelles après l'initiation. Deux d'entre eux présentaient une épilepsie structurelle, un syndrome de Lennox Gastaut et une sclérose tubéreuse de Bourneville, et un présentait une épilepsie d'étiologie inconnue avec un syndrome de Doose.

1) Celui qui présentait le syndrome de Lennox Gastaut avait eu, juste avant l'introduction du régime, un arrêt de tous ses médicaments anti épileptiques avec une couverture par Clobazam à cause d'une hépatite médicamenteuse. Il avait été décidé d'instaurer un régime cétogène de type Atkins modifié en relais après normalisation du bilan hépatique. Il avait une bonne observance du régime et avait présenté pour seul effet indésirable associé une hypercétose asymptomatique durant la 4eme semaine.

2) L'enfant avec la Sclérose tubéreuse de Bourneville était l'enfant ayant présenté un EME focal.

3) L'enfant qui présentait un syndrome de Doose était celle qui avait nécessité une mise en place rapide du régime en hospitalisation.

## **4.2. Hospitalisation**

Sur les 10\* enfants, tous ont présenté des effets indésirables non graves,

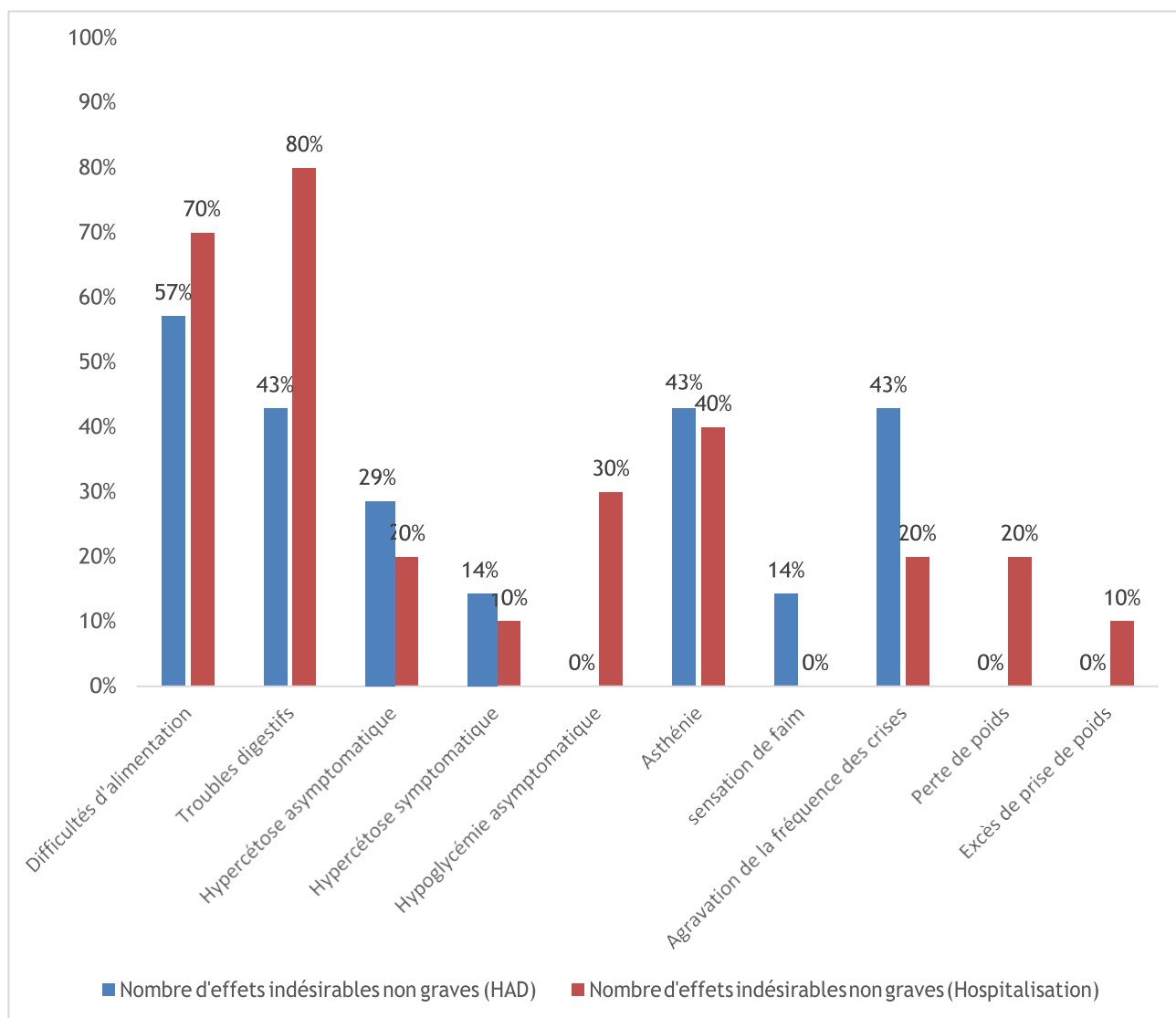
- Sept enfants sur dix ont présenté des difficultés d'alimentation dont 1 enfant pour lequel il y avait un effet iatrogène du Topiramate associé, et 1 pour lequel il existait une hypercétose concomitante. Un enfant a arrêté le régime à 15 jours pour intolérance avec anorexie.
- Huit enfants sur dix ont présenté des troubles digestifs : nausées-vomissements (N=4) concomitants d'une hypercétose pour 1, diarrhée (N=2), constipation (N=4), douleurs abdominales (N=1), reflux gastro-oesophagien (N=1).
- Deux enfants sur dix ont présenté au moins une hypercétose asymptomatique.
- Un enfant sur dix a présenté au moins une hypercétose symptomatique.
- Trois enfants sur dix ont présenté au moins une hypoglycémie asymptomatique.
- Quatre enfants sur dix ont présenté une asthénie.
- Deux enfants sur dix ont présenté une aggravation de leur épilepsie. L'une présentait une épilepsie auto-immune et avait eu des difficultés à maintenir une cétose efficace durant le mois d'introduction malgré une bonne observance, l'autre avait une épilepsie généralisée d'étiologie inconnue et n'avait pas eu de difficulté à la mise en place du régime.
- Deux enfants sur dix ont présenté une perte de poids : - 700g et - 2 kg à 1 mois.
- Un enfant sur dix a présenté un excès de prise de poids : + 2.5 kg à 1 mois.

### 4.3. Comparaison des 2 groupes

#### Nombre d'EING par groupe\*

La répartition des effets indésirables non graves dans chaque groupe est présentée par la figure 6. Dans le groupe HAD il était rapporté 17 EING contre 30 dans le groupe hospitalisation. Chaque enfant a présenté 1 à plusieurs EING dans chaque groupe.

Figure 6 : Histogramme présentant les pourcentages d'EING survenus dans chaque groupe rapportés au nombre d'enfants par groupe



Dans le groupe HAD, il n'y a eu aucune hypoglycémie, aucune perte ni prise de poids, moins de difficultés d'alimentation (57% en HAD vs 70% en hospitalisation) et moins de troubles digestifs (43% en HAD vs 80% en hospitalisation).

Il était constaté plus d'aggravation (43% vs 20%) en HAD.

Aucune différence significative n'était retenue concernant le nombre et le type d'EING par groupe rapportés au nombre d'enfants (tableau II).

Tableau II : Comparaison des EING par groupe

Groupe	HAD (N=7)	Hospitalisation (N=10)	P
EING			
Difficultés d'alimentation	4 (57%)	7 (70%)	0.64
Troubles digestifs	3 (43%)	8 (80%)	0.16
Hypercétose asymptomatique	2 (29%)	2 (20%)	1
Hypercétose symptomatique	1 (14%)	1 (10%)	1
Hypoglycémie asymptomatique	0 (0%)	3 (30%)	0.23
Asthénie	3 (43%)	4 (40%)	1
Sensation de faim	1 (14%)	0 (0%)	0.41
Aggravation de la fréquence des crises	3 (43%)	2 (20%)	0.59
Perte de poids	0 (0%)	2 (20%)	0.49
Excès de prise de poids	0 (0%)	1 (10%)	1



### Nombre d'EING par enfant\*

Les enfants en HAD ont présenté 1 à 6 EING associés :

- Deux enfants ont présenté 1 EING.
- Trois enfants ont présenté 2 EING.
- Un enfant a présenté 3 EING.
- Un enfant a présenté 6 EING.

Les enfants en hospitalisation ont présenté 1 à 4 EING associés :

- Un enfant a présenté 1 EING.
- Deux enfants ont présenté 2 EING.
- Trois enfants ont présenté 3 EING.
- Quatre enfants ont présenté 4 EING.

Le tableau III compare le nombre d'EING par enfant dans chaque groupe, aucune différence significative n'était retenue.

Tableau III : Comparaison du nombre d'EING par enfant dans chaque groupe

Groupe EING	HAD (N=7)	Hospitalisation (N=10)	P
Nombre D'EING/enfant	[1 ;5] moy= 2.43	[1 ;4] moy = 3	0.45

**\*Pour rappel, la patiente ayant initié son régime en HAD puis ayant été hospitalisée au quatrième jour pour une introduction plus rapide a été analysée dans les 2 groupes.**

## 5. Effets indésirables et étiologies

Nous avons noté quels EIG et EING étaient survenus en fonction de l'étiologie de l'épilepsie.

Ils sont rapportés dans le tableau IV.

Les trois sous-groupes où il a été noté le plus d'EING étaient ceux des épilepsies dont l'étiologie était structurelle, inconnue ou génétique. Il y avait 4 ou 6 enfants dans chacun de ces sous-groupes. Il y a eu 12 EING dans le sous-groupe étiologie génétique, 14 EING dans le sous-groupe étiologie structurelle et 15 EING dans le sous-groupe étiologie inconnue. Il y a eu un EIG dans les 2 sous-groupes épilepsie d'étiologie structurelle et inconnue.

Tableau IV : Comparaison de la survenue des EIG et EING en fonction des différentes étiologies

Etiologies Effets Indésirables	Génétique (N=6)	Métabolique (N=1)	Structurelle (N=4)	Inconnue (N=4)	Auto-immune (N=1)
Troubles digestifs	N=5	N=1	N=1	N=3	N=1
Difficultés d'alimentation	N=4	N=1	N=3	N=3	
Aggravation des crises			N= 2	N=2	N=1
Etat de mal			N=1		
Asthénie	N=2		N=3	N=1	N=1
Hypercétose asymptomatique		N=1	N=1	N=2	
Hypercétose symptomatique	N=1		N=1		
Sensation de faim			N=1		
Hypoglycémie asymptomatique		N=1	N=1	N=1	
Excès de prise de poids				N=1	
Perte de poids				N=1	N=1
Hospitalisation				N=1	
Total	12	4	14	15	4

## 6. Obtention de la cétose

Concernant les enfants en HAD, la cétose a été obtenue 6 fois sur 7 durant le mois d'introduction avec une bonne observance du régime.

Les délais d'obtention de la cétose en HAD étaient :

- durant la première semaine pour 1 patient.
- durant la deuxième semaine pour 1 patient.
- durant la troisième semaine pour 4 patients.
- non obtenue pour une enfant durant l'HAD car elle a été hospitalisée au quatrième jour de l'introduction pour un relai en hospitalisation.

Pour 2 enfants sur 7, le taux était fluctuant parfois inférieur à la cible malgré une bonne observance et un soutien diététique et médical réguliers.

Pour les enfants hospitalisés, la cétose a pu être obtenue avant la sortie de l'hôpital pour 9 sur 10 des enfants avec une bonne observance.

Pour 1 patiente sur 10, la cétose était en dessous des objectifs à la sortie de l'hôpital et durant le mois d'introduction la cétose a été fluctuante souvent inférieure à la cible malgré une bonne observance et un soutien diététique et médical réguliers.

# DISCUSSION

## **Les points forts de l'introduction en HAD dans notre étude**

L'introduction progressive en HAD pourrait permettre une meilleure acceptation du régime et une meilleure tolérance.

En HAD, aucun enfant n'a présenté d'hypoglycémie ni de variation de poids.

De plus, il y a eu moins de difficultés d'alimentation dans le groupe HAD (56% vs 70%  $p=0.64$ ) et surtout une diminution importante des troubles digestifs dans ce groupe (42% vs 80%  $p=0.16$ ). Aucun enfant n'a arrêté le régime durant l'introduction en HAD alors qu'un enfant l'a arrêté à 14 jours de la mise en place en hospitalisation pour anorexie.

Ceci pouvait être favorisé par l'introduction progressive, par l'adaptation aux habitudes de la famille, par la diminution des troubles alimentaires et digestifs ainsi que par l'accompagnement soutenu de l'équipe soignante durant le mois de mise en place.

Cette instauration progressive prolongée n'est pas réalisable en hospitalisation.

Le nombre d'EING était inférieur dans le groupe HAD (17 vs 30) ainsi que la moyenne du nombre d'EING par enfant (2.43 vs 3,  $p= 0.45$ ).

Les deux EIG survenus dans le groupe HAD n'étaient pas en lien avec une erreur de prise en charge à domicile mais en rapport avec le degré d'urgence de la prise en charge pour un enfant et avec l'évolution de l'épilepsie des deux enfants. L'impossibilité à une mise en place rapide du régime en HAD peut être une limite en cas de nécessité d'introduction urgente.

## **Les effets indésirables graves**

- Pour l'enfant qui a présenté un état de mal épileptique focal, la survenue de son EIG était probablement secondaire à la sévérité de son épilepsie que le régime a pu contribuer à aggraver.

- Pour l'enfant qui a nécessité une hospitalisation le 4<sup>e</sup> jour, le mode d'introduction progressif ne convenait pas à son épilepsie sévère en cours d'aggravation et le régime cétogène n'avait pas eu le temps d'être efficace en HAD. De plus l'arrêt d'un de ses médicaments antiépileptiques à l'initiation du régime avait pu majorer les difficultés pour contrôler son épilepsie.

Dans la littérature, en cas de régime cétogène de type Atkins modifié, nous avons retrouvé pour effets indésirables graves ayant entraînés une hospitalisation au cours des 6 premiers mois de régime : une encéphalopathie hyperammonémique (à 1 semaine) (25), une infection sévère à 6 mois (28), une allergie alimentaire à 3 mois (28), une acidose sévère (à 2 semaines) (18).

### **Les effets indésirables non graves**

Concernant les troubles digestifs :

Dans la littérature, les EING au cours des 3 à 6 premiers mois les plus fréquents sont les troubles digestifs.

La fréquence observée en hospitalisation (80%) est supérieure à la fréquence maximale décrite dans la littérature (12-50%) (1)(2)(17)(18)(24)(25)(28)(30)(32), qui correspond plutôt à la fréquence en HAD (42%).

Pour les enfants ayant présenté des troubles digestifs, cela pouvait être concomitant d'une hypercétose. La fréquence de l'hypercétose symptomatique était similaire dans les deux groupe (14 vs 10%) et ne peut donc pas expliquer cette différence. Dans la plupart des cas il n'y avait pas de trouble biologique ni d'autre facteur associé. Les troubles digestifs sont suspectés en lien avec l'augmentation de l'apport en lipides dans l'alimentation et le

changement d'habitude alimentaire. L'introduction progressive en HAD sur un mois et le respect des modes culinaires familiaux a pu contribuer à cette meilleure tolérance.

Dans l'article de Van Der Louw et al (32), les troubles digestifs étaient moins importants en HAD qu'en hospitalisation (20 vs 35%) au premier mois. Cette étude rétrospective avait inclus 105 patients, de 1 à 18 ans, avec une épilepsie pharmaco résistante. Les patients avaient reçu une introduction du régime progressivement sur 1 mois à domicile ou en 3 jours à l'hôpital. Le régime introduit à domicile était plus fréquemment le régime cétogène classique et à l'hôpital principalement un régime mixte (acides gras longues et moyennes chaînes).

#### Concernant les difficultés d'alimentation :

Il n'y avait pas d'autre facteur associé en dehors du régime sauf pour 2 enfants en hospitalisation (origine iatrogène médicamenteuse associée ou hypercétose concomitante).

Dans la littérature au cours des 3 premiers mois, il est rapporté une anorexie à une fréquence de 18% dans l'étude de Sharma et al (25) et à une fréquence de 11,5% dans l'étude de Park et al (30). Dans notre étude, les fréquences des difficultés d'alimentation (57% en HAD et 70% en hospitalisation) étaient plus importantes mais nous avons inclus l'anorexie parmi les difficultés d'alimentation. Seuls 2 enfants dans le groupe hospitalisation avaient présenté une véritable anorexie (20%) causant un arrêt du régime pour 1 de ces 2 enfants et aucun n'avait présenté ce symptôme dans le groupe HAD. Les autres enfants avaient rapporté des difficultés d'alimentation modérées et transitoires. L'absence d'anorexie dans le groupe HAD pouvait aussi être favorisée par l'introduction progressive et les repas à domicile.

#### Concernant l'aggravation de l'épilepsie :

En HAD, pour les trois enfants ayant présenté ce symptôme :

L'enfant qui présentait un syndrome de Lennox Gastaut avait eu une aggravation qui pouvait être en lien avec son épilepsie, le régime et avec l'arrêt très rapide de tout son traitement médicamenteux antiépileptique.

Pour les autres enfants, le cas a déjà été discuté ci-dessus puisque ce sont les 2 enfants qui ont présenté un EIG.

En hospitalisation, concernant les 2 enfants ayant présenté ce symptôme, cela pouvait être secondaire au régime cétogène et/ou à l'évolution de leur épilepsie.

Nous n'avons pas retrouvé de données concernant le risque d'aggravation d'une épilepsie sous régime cétogène. Dans les articles, cela est probablement inclus dans la proportion de patients pour lesquels le régime n'est pas efficace.

#### Concernant l'asthénie :

Dans notre étude la fréquence de l'asthénie est d'environ 40% dans les 2 groupes et celle-ci n'est pas diminuée malgré l'introduction progressive en HAD.

Dans la littérature, dans les 3 premiers mois, une léthargie est rapportée dans l'étude de Sharma et al (25) à une fréquence de 6% et un manque d'énergie est rapporté dans l'étude de Kim et al (28) à une fréquence de 19%. Le critère asthénie peut être assimilé au critère manque d'énergie mais la fréquence reste plus faible dans l'étude de Kim comparé à notre étude sans que nous puissions l'expliquer.

#### Concernant l'hypoglycémie :

Il n'y a eu aucun épisode en HAD probablement grâce à l'introduction progressive contre 30% en hospitalisation. Dans la littérature, la fréquence rapportée est de 7% dans l'étude de Kang et al (17) durant le premier mois mais il s'agissait d'une hypoglycémie symptomatique.

Dans notre étude, aucun patient n'a eu d'hypoglycémie symptomatique.

Des cas d'hypoglycémies ont été rapportés principalement en cas de régime cétogène classique (1).



Dans l'étude de Van Der Louw (32) (dans laquelle il s'agissait d'un régime cétogène classique ou d'un régime combiné acide gras longues et moyennes chaînes), dans le groupe à domicile le taux d'hypoglycémie était de 1,5% en HAD vs 11,5% dans le groupe hospitalisation le premier mois.

Concernant la perte de poids ou l'excès de prise de poids :

Aucun enfant n'a présenté cet effet indésirable en HAD contre 3 enfants en hospitalisation (30%). Dans la littérature, plusieurs études rapportent des variations du poids de l'enfant au cours de l'introduction (18)(30). La fréquence est de 30 % pour la perte de poids avec une médiane de 2.7 kg et de 65 % pour la prise de poids avec une médiane de 1.2 kg durant les 6 premiers mois dans l'article de Kossof et al (18). La fréquence de perte de poids est de 61.9% à 3 mois dans l'étude de Park et al (30) avec une diminution significative de l'IMC.

De plus, à l'instauration d'un régime cétogène de type Atkins modifié il a été rapporté dans les études à l'évaluation de 1 ; 3 ou 6 mois (1)(2)(17)(18)(24)(25)(28)(30) : des troubles métaboliques (hypocalcémie, hypercalciurie, acidose, perturbation du bilan lipidique, hyperuricémie, anémie) et des lithiases rénales.

Nous n'avons pas recherché chez nos patients d'effets indésirables biologiques car il n'est pas recommandé d'en faire la recherche à un mois (Kossof et al) (2).

La plupart de ces effets indésirables non graves peuvent être prévenus et corrigés par un bilan pré thérapeutique complet, une supplémentation préventive en vitamines, minéraux et oligo éléments, une surveillance régulière et l'adaptation des apports caloriques.

Dans l'étude de Vaisleib et al (31) comparant les effets indésirables survenus dans les 2 groupes de patients (introduction de régime cétogène classique à domicile avec consultation diététique vs à l'hôpital), il n'était pas retrouvé de différence significative pour la survenue des EING dans les 2 groupes à l'initiation et aucun n'avait présenté d'EIG.

### **L'obtention de la cétose**

L'introduction progressive du régime n'est pas un obstacle à l'obtention de la cétose. La cétose semble avoir une part d'action dans le processus du régime mais la difficulté à obtenir ou maintenir la cétose est décrite dans la littérature. En cas de régime cétogène, et en particulier de type Atkins modifié, en l'absence de cétose malgré une bonne observance, le régime peut être efficace car ses mécanismes d'action ne sont pas uniquement liés à l'obtention de la cétose (1)(3)(6)(18). Elle serait plutôt un éventuel marqueur d'observance du régime alimentaire. Cependant, il n'y avait pas de doute sur l'observance chez nos 3 patients qui ont eu des difficultés à maintenir la cétose (2 en HAD et 1 en hospitalisation). Compte tenu de ses données, il n'est pas possible de faire un lien entre l'irrégularité de la cétose et l'aggravation de l'épilepsie de 2 (1 en HAD et 1 en hospitalisation) de ces 3 enfants ayant eu des difficultés à maintenir la cétose.

### **Etiologies et effets indésirables**

Dans notre étude, nous avons noté plus d'EING dans les épilepsies d'étiologie inconnue, structurelle et génétique. Deux sous-groupes ne contenaient qu'un seul patient (métabolique et auto-immun) ce qui peut expliquer le peu d'effets indésirables rapportés, de plus le patient dans le sous-groupe métabolique présentait un déficit en Glut-1 dont le régime cétogène est le traitement curatif.

Nous n'avons pas précisé si les enfants appartenaient au groupe HAD ou hospitalisation car la répartition était équivalente et le nombre d'enfant dans chaque sous-groupe faible. Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'article comparant les effets indésirables du régime cétogène de type Atkins aux différentes étiologies épileptiques.

### **Validité interne de l'étude**

Une faiblesse de cette étude est le nombre très restreint de patients, responsable d'un manque de puissance ne permettant pas de réaliser de tests statistiques fiables.

Ceci est en partie dû à la courte durée de l'étude, démarrée début janvier 2018 et au nombre limité d'inclusions. En effet, ce traitement est principalement proposé en cas de pharmacorésistance chez les enfants épileptiques, sauf dans certains syndromes bien identifiés. Ceci a donc entraîné un nombre de patients inclus inférieur au nombre de patients qui étaient attendus.

La réalisation d'un essai randomisé n'était pas envisageable car la possibilité de réaliser l'introduction de ce régime à domicile ou en HAD était dépendante de l'adresse du domicile de l'enfant.

La poursuite de cette étude, avec si possible l'inclusion d'autres centres de neuropédiatrie, pourrait permettre de renforcer sa puissance.

Enfin les données ont été recueillies à partir de comptes rendus médicaux et paramédicaux pour les deux groupes et des données ont pu être manquantes. Cela constitue un biais d'information.

### **L'aspect économique et les professionnels de santé**

Le coût de l'instauration d'un régime cétogène en HAD est en général inférieur à une hospitalisation. Le coût moyen journalier par enfant pour une prise en charge en HAD de 1

mois est d'environ 80 €. Pour une hospitalisation, la durée varie de 2 à 5 jours et le coût moyen par jour est de 678 €.

L'étude de Van Der Louw (32) retrouvait une diminution significative du coût d'introduction du régime à domicile comparé à l'introduction en hospitalisation à 1 ; 2 et 3 mois.

### **Les patients et leur famille**

Le suivi à domicile en HAD est plus régulier avec un à trois passages infirmiers quotidiens et le passage d'une diététicienne hebdomadaire durant un mois. Ce temps dédié au passage à domicile peut être rassurant pour les parents avec une surveillance paramédicale rapprochée.

Lors de l'introduction en hospitalisation, l'enfant est surveillé 24 heures sur 24 pendant 2 à 5 jours mais à la sortie de l'hospitalisation il n'y a pas de passage paramédical à domicile.

Les parents peuvent contacter la diététicienne ou le médecin référent en cas de besoin.

L'instauration en HAD permet aussi aux parents d'être acteurs de la prise en charge de leur enfant dès l'instauration du régime avec un encadrement paramédical quotidien d'une durée d'1 mois tout en adaptant au mieux les repas aux goûts de leur enfant et en cuisinant avec des aliments non disponibles à l'hôpital selon les habitudes alimentaires de la famille.

Par ailleurs, certaines familles ont apprécié l'absence de contrainte du séjour hospitalier permettant une poursuite de la scolarisation de l'enfant et de la vie professionnelle des parents. La mise en place de l'éducation thérapeutique à domicile a aussi permis que les autres personnes prenant en charge l'enfant malade (grands parents, nourrice etc...) soient directement formées par la diététicienne ce que ne permet pas la mise en place en hospitalisation.

## **Impact en pratique clinique**

Les recommandations récentes de 2018 concernant l'introduction du régime cétogène sont favorables à l'introduction de ce régime à domicile si les critères d'âges le permettent (2).

Il est recommandé l'introduction d'un régime cétogène classique si l'âge de l'enfant est inférieur à 2 ans ou en cas de nutrition entérale avec la possibilité d'une introduction à domicile dès l'âge de 1 an (2). Il pourrait être envisagé d'évaluer l'introduction du régime cétogène classique à domicile avec HAD pour des enfants âgés d'au moins 1 an.

Dans le cadre de la prise en charge de maladies épileptiques le régime est principalement proposé en neuropédiatrie. Certaines études ont évalué l'utilisation du régime cétogène classique (33)(34)(35)(36) et du régime de type Atkins modifié chez les adultes (37)(20)(19).

L'étude de Kossof et al (20) où il avait été inclus 30 patients adultes présentant une épilepsie pharmaco résistante, dans une étude prospective, rapportait une diminution de la fréquence des crises > à 50% chez plus de 47% des patients à 1 et 3 mois.

L'étude de Kverneland et al (19) concernait 37 patients âgés de plus de 16 ans, avec une épilepsie focale pharmaco résistante, inclus dans un essai randomisé. Il était observé une réduction significative de la fréquence des crises supérieure à 25% dans le groupe régime à 3 mois.

Dans l'étude de Roehl et al (37), il avait été inclus 55 adultes présentant une épilepsie pharmaco résistante dans une étude rétrospective. Il a été observé une réduction de la fréquence des crises de plus de 50% pour 60% d'entre eux à 3 mois du régime.

Il pourrait être intéressant de discuter l'instauration d'un régime cétogène de type Atkins modifié, moins contraignant et aussi efficace qu'un régime cétogène classique à l'âge adulte, à domicile avec HAD.

Enfin, concernant le protocole d'introduction en HAD, compte tenu de l'absence de lien des deux EIG survenus avec la prise en charge à domicile, de l'absence d'hypoglycémie en HAD et de l'absence de différence significative du nombre d'EING par enfant et par groupe, il pourrait être proposé d'alléger la surveillance en HAD. Il pourrait également être discuté d'instaurer un protocole de mise en place plus rapide avec passage progressif des paliers sur une durée de 15 jours plutôt que sur 1 mois.

Ceci permettrait d'inclure plus d'1 patient en HAD par mois (selon les moyens actuels dont l'HAD dispose) tout en restant vigilant à l'impossibilité d'introduire le régime rapidement avec le protocole actuel en HAD.

## CONCLUSION

L'introduction du régime cétogène de type Atkins modifié avec l'HAD permet une mise en place sécurisée avec une meilleure tolérance qu'en hospitalisation.

Dans cette étude, 16 patients ont été inclus, initialement 7 dans le groupe HAD et 9 dans le groupe hospitalisation. Dans le groupe HAD, 1 a nécessité un relais précoce en hospitalisation pour une introduction rapide du régime.

Deux enfants ont présenté un effet indésirable grave lors de l'instauration du régime cétogène de type ATKINS modifié en HAD sans lien direct avec le mode d'introduction, mais en rapport avec le degré d'urgence de la prise en charge pour l'un et avec l'évolution de l'épilepsie pour les deux.

Tous les enfants ont présenté des effets indésirables non graves. Entre les 2 groupes, il n'y avait pas de différence significative du nombre d'EING par enfant (2.43 vs 3,  $p=0.45$ ) ni du nombre d'EING entre chaque groupe. Aucun enfant n'a présenté d'hypoglycémie ni de variation de poids dans le groupe HAD. De plus, il y avait moins de difficultés d'alimentation (57 vs 70%) et moins de troubles digestifs (43 vs 80%) avec l'introduction progressive. Aucun enfant n'a arrêté le régime durant l'introduction à domicile alors qu'un enfant l'a arrêté à 15 jours dans le groupe hospitalisation.

La cétose était obtenue pour tous les enfants.

L'installation progressive du régime en HAD pourrait favoriser une meilleure acceptation, une meilleure tolérance avec une surveillance plus soutenue. La limite de ce mode d'installation en HAD est lors de la nécessité d'une introduction rapide du régime.

Cette étude est une étude préliminaire et compte tenu du faible nombre de patients, il serait souhaitable d'envisager de la poursuivre sur une plus longue durée et à un niveau

multicentrique. Malgré son manque de puissance, cela encourage à développer l'introduction du régime à domicile comme le préconisent les recommandations internationales.

De plus, il pourrait être envisagé d'évaluer l'introduction du régime cétogène classique en HAD pour des enfants âgés dès l'âge d'un an et du régime cétogène de type Atkins modifié pour les adultes.



## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- Dozières-Puyvarel B, Auvin S. Régime cétoène dans les épilepsies de l'enfant. Pratique neurologique, 2017.
- 2- Kossof 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- Porta N, Vallée L, Boutry E, Auvin S. Le régime cétoène et ses variants: certitudes et doutes, *Revue neurologique*, 2009
- 4- Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neuroscience letters*, 2017
- 5- Bough KJ and Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2007
- 6- Masino SA, Rho JM. Metabolism and epilepsy: Ketogenic diet as a homeostatic link, *Brains Research*, 2019
- 7- Stafstrom E, Ockuly JC, Murphree L, et al. Anticonvulsant and antiepileptic actions of 2-deoxy-D-glucose in epilepsy models, *Annals of neurology* 2009.
- 8- Youngson NA, Morriss MJ, Ballard JWO. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs, *Seizure*, 2017
- 9- Jiang G, Wang W, Cao Q, et al. Insulin growth factor enhances hippocampal excitatory and seizure activity through IGF-1 receptor-mediated mechanism in the epileptic brain, *Clinical science* 2015

- 10- Song Y, Pimentel C, Walters K. Neuroprotective levels of IGF-1 exacerbate epileptogenesis after brain injury, *Scientific reports*, 2016
- 11- Diano S, Horvath TL. Anticonvulsant effects of leptin in epilepsy, *The journal of clinical investigation*, 2007
- 12- Chang P, Augustin K, Boddum K, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition, *Brain*, 2016
- 13- Simeone TA, Matthews SA, Samson KK, Simeone KA. Regulation of brain PPARgamma2 contributes to ketogenic diet anti-seizure efficacy, *Experimental Neurology* 2017
- 14- Yu SW, Andrabi SA, Wang H. Apoptosis-inducing factor mediates poly (ADP-ribose) (PAR) polymer-induced cell death, *PNAS* 2006
- 15- Migliora G, Rosaa AC, Rattazzia L, et al. PAR $\gamma$  stimulation promotes mitochondrial biogenesis and prevents glucose deprivation-induced neuronal cell loss, *Science direct* 2009
- 16 - Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, et al. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet, *Ann Neurol*, 2006
- 17- Kang HC, Lee HS, You SJ, et al. Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy, *Epilepsia*, 2007
- 18- Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, et al. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy, *Epilepsia*, 2006
- 19- Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial, *Epilepsia*, 2018
- 20- Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, et al. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults, *Epilepsia* 2008
- 21- Luat AF, Coyle L, Kamat D, *The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians*, *Pediatric annals*, 2016

- 22- Boison D, New insights into the mechanisms of the ketogenic diet, *Current Opinion in Neurology*, 2017
- 23- McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, et al. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, *Epilepsia*, 2011
- 24- Kossof EH et al. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. Elsevier, 2007
- 25- Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, et al. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2013
- 26- Neal EG, Chaffe HM, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2008
- 27- Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, et al. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta neurologica scandinavia* 2017
- 28- Kim JA et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*, 2016
- 29- Rezaei S, Abdurahman AA, Saghadzadeh 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, *Nutritional Neurosciences*, 2017
- 30- Park EG, Lee J. Use of the modified Atkins Diet in intractable pediatric epilepsy, *Journal of epilepsy research*, 2018
- 31- Vaisleib II et al. Ketogenic diet: outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions, Elsevier, 2004
- 32- Van Der Louw E, Olieman J, Poley MJ, et al. Outpatient initiation of the ketogenic diet in children with pharmaco-resistant epilepsy : An effectiveness, safety and economic perspective, *Official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 2019

- 33- Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, et al. The Ketogenic Diet: adolescents can do it, too, *Epilepsia*, 2003
- 34- Nei M, Sperling MR, Liporace JD, et al. Ketogenic diet in adults: response by epilepsy type, *Epilepsia*, 2003
- 35- Sirven J, Whedon B, Caplan D, et al. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results, *Epilepsia*, 1999
- 36- Coppola G et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. Elsevier 2002.
- 37- Roehl K, Waltera JF, Ouyanga B, Balabanova A. Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: Efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life, *Epilepsy and behavior*, 2019
- 38- Meira D, Romao TT, Pires Do Prado HJ, et al. Ketogenic Diet and epilepsy: what we know so far? *Frontiers in Neuroscience*, 2019

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Schéma présentant l'évolution du métabolisme des acides gras dans le régime cétogène .....	4
Figure 2 : Schéma présentant les différentes voies d'action du régime cétogène .....	6
Figure 3 : Histogramme présentant la répartition des différents régimes .....	7
Figure 4 : Frise présentant la durée d'instauration du régime dans chaque groupe .....	13
Figure 5 : Flow chart .....	18
Figure 6 : Histogramme présentant les pourcentages d'EING survenus dans chaque groupe rapportés au nombre d'enfants par groupe .....	28

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Caractéristiques de la population .....	20
Tableau II : Comparaison des EING par groupe .....	29
Tableau III : Comparaison du nombre d'EING par enfant dans chaque groupe .....	30
Tableau IV : Comparaison de la survenue des EIG et EING en fonction des différentes étiologies .....	32

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
MÉTHODES.....	12
RÉSULTATS .....	18
<b>1. Flow chart .....</b>	<b>18</b>
<b>2. Caractéristiques de la population .....</b>	<b>20</b>
<b>3. Effets indésirables graves .....</b>	<b>24</b>
3.1. HAD .....	24
3.2. Hospitalisation .....	25
<b>4. Effets indésirables non graves .....</b>	<b>26</b>
4.1. HAD .....	26
4.2. Hospitalisation .....	27
4.3. Comparaison des 2 groupes.....	28
<b>5. Effets indésirables et étiologies .....</b>	<b>31</b>
<b>6. Obtention de la cétose.....</b>	<b>33</b>
DISCUSSION .....	34
CONCLUSION .....	44
BIBLIOGRAPHIE.....	46
LISTE DES FIGURES .....	50
LISTE DES TABLEAUX.....	51
ANNEXES .....	1

# ANNEXES

## Annexe 1 (1)(2)(3)(38)

### Syndromes épileptiques et indications du régime cétogène

- Cytopathie mitochondriale par déficit en complexe I
- Syndrome de déficit en GLUT-1
- Déficit en pyruvate déshydrogénase
- Syndrome de Dravet
- Syndrome de West
- Syndrome de Doose
- Sclérose tubéreuse de Bourneville
- Syndrome d'Angelman
- Syndrome d'Ohtahara
- Etat de mal épileptique
- Syndrome épileptique par infection fébrile
- Formula-fed children or infants

## Annexe 2

### Supplémentations proposées (1)(2)

- Recommandées : multivitaminée (dont vitamine D) avec minéraux (dont calcium) et oligo éléments (dont sélénium)
- Optionnelles : citrate de potassium en prévention des lithiases rénales, fibres, laxatifs, autres minéraux et oligo éléments (magnésium, phosphore, fer, cuivre, zinc), carnitine, huile de coco ou autre source d'acides gras à chaînes moyennes.



## Annexe 3(1)(2)

### Bilan pré thérapeutique

- Mesure du poids, taille, IMC, périmètre crânien, courbe de croissance
- Calcul des apports caloriques habituels et nécessaires pour l'âge
- NFS
- Ionogramme sanguin avec bicarbonates
- Urée, créatinine, créatininurie
- Protéines plasmatiques, albuminémie
- Calcémie, calciurie, magnésémie, phosphatémie, vitamine D, sélénium
- Glycémie
- Bilan hépatique
- Bilan lipidique
- Lipase
- Profil des acyls carnitines plasmatiques
- Carnitine
- Ammoniémie
- Chromatographie des acides organiques urinaires
- Vitamine A, E, B12, zinc, sélénium, cuivre
- Electrocardiogramme
- Échographie trans thoracique
- Échographie rénale et abdominale

## Annexe 4 (2)

### Contre-indications formelles au régime cétogène :

- Déficit de la bêta-oxydation des acides gras et de la cétogénèse
- Déficit primaire en carnitine
- Déficit en pyruvate carboxylase
- Porphyrurie

### Contre-indications relatives :

- perfusion continue de propofol
- situation sociale difficile : précarité, difficulté à cuisiner,
- difficultés alimentaires
- QT long
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance pancréatique ou pancréatite symptomatique

## Annexe 5

### Conduite à tenir en cas d'effets indésirables

#### - En cas d'hypoglycémie

- Si glycémie entre 0,25 et 0,5 g/L sans signes cliniques et cétonémie supérieure à 2 mmol/L : surveillance
- Si glycémie entre 0,25 et 0,5 g/L sans signes cliniques et cétonémie inférieure à 2 mmol/L :
  - chez un enfant de plus de 2 ans : 50ml jus orange ou 20ml de G30%
  - chez un enfant de moins de 2 ans : 25ml jus orange ou 10ml G30%
- Si glycémie inférieure à 0,25g/l sans signes cliniques : per os
  - chez un enfant de plus de 2 ans : 50ml jus orange ou 20ml de G30%
  - chez un enfant de moins de 2 ans : 25ml jus orange ou 10ml G30%
- Si glycémie inférieure à 0,25g/l et/ou signes cliniques et/ou enfant de moins de deux ans
  - Perfusion de G10% bolus 4ml/kg puis 4ml/kg/h

Le dextro doit être recontrôlé dans les 30 minutes suivant l'hypoglycémie.

#### - En cas d'hypercétose (risque d'acidocétose) :

Rechercher une cause :

- une mauvaise hydratation
- une carence calorique
- un ratio trop élevé

Si la cétose trop élevée est symptomatique (vomissements, dyspnée) ou persiste à deux contrôles successifs : Bien hydrater, modifier les apports : proposer 50 ml de jus orange ou 20 ml de G30% chez le plus de 2 ans, ou 25ml de jus d'orange ou 10ml de G30% pour le moins de 2 ans.

## Introduction d'un régime cétogène dans les épilepsies pharmaco-résistantes : étude de faisabilité en HAD

### RÉSUMÉ

**Introduction :** L'incidence de l'épilepsie chez l'enfant est estimée entre 41-187/100 000/an.

Le régime cétogène est utilisé comme traitement de certains syndromes épileptiques et/ou en cas d'épilepsie pharmaco-résistante.

Les recommandations internationales préconisent un régime classique pour les enfants de moins de 2 ans ou ayant une nutrition entérale. Dans les autres cas, le type de régime est à l'appréciation du médecin. L'instauration à domicile est possible dès l'âge d'un an.

En France, le régime cétogène est habituellement introduit à l'hôpital.

Au CHU d'Angers, l'introduction du régime cétogène de type Atkins modifié en hospitalisation à domicile (HAD) sur une durée d'un mois est proposée depuis 2018.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le risque de survenue d'effets indésirables graves (EIG) pendant le mois d'introduction. Les objectifs secondaires sont d'évaluer le risque de survenue d'effets indésirables non graves (EING) et le délai d'obtention de la cétose.

**Méthodes :** Il s'agissait d'une étude monocentrique, prospective, observationnelle, de cohorte consécutive, au CHU d'Angers, de janvier 2018 à août 2019.

Les critères d'inclusion étaient : diagnostic d'épilepsie, indication à un régime cétogène de type Atkins modifié, âge  $\geq$  2 ans et parents aptes à initier le régime à domicile. Les patients étaient répartis en 2 groupes selon la préférence des parents et leur domicile : HAD ou hospitalisation.

**Résultats :** Seize patients étaient inclus initialement : 9 en hospitalisation, 7 en HAD. Un enfant en HAD a été hospitalisé secondairement pour une introduction rapide du régime.

Deux enfants ont présenté un EIG en HAD, sans lien direct avec la prise en charge à domicile, mais en rapport avec l'urgence du traitement et/ou avec l'évolution de l'épilepsie.

Il n'y avait pas de différence significative du nombre d'EING par enfant (2.43 vs 3,  $p=0.45$ ).

Aucun enfant n'a présenté d'hypoglycémie ni de variation de poids en HAD. Il y avait moins de troubles digestifs et de l'alimentation à domicile. Aucun enfant n'a arrêté le régime durant l'introduction progressive en HAD. Enfin, la cétose a été obtenue pour tous.

**Conclusion :** L'introduction du régime cétogène de type Atkins modifié en HAD permet une mise en place sécurisée avec une meilleure tolérance.

**Mots-clés :** Régime cétogène modifié de type Atkins, Epilepsie pharmaco-résistante, HAD, Effets indésirables, Sécurité

## Ketogenic diet introduction in drug-resistant epilepsy :

### Feasibility study for home care

# ABSTRACT

**Introduction :** The incidence of infantile epilepsy is estimated at 41-187/100 000/year. The ketogenic diet is used as a treatment for some specific epileptic syndromes and/or in case of drug-resistant epilepsy.

According to international recommendations, children under 2 years of age or having an enteral nutrition should receive a classic ketogenic diet. In other cases, the physician can decide for the type of diet. Outpatient initiation is possible starting one year of age.

In France, the ketogenic diet is usually introduced at hospital.

At Angers University Hospital, from 2018, the modified Atkins diet is introduced via home hospitalization over a one-month period.

Our main objective is to evaluate the occurrence risk of serious adverse effects (SAE) during this month of introduction. Secondary objectives are to evaluate the occurrence risk of non-serious adverse effects (NSAE) and the time to obtain ketosis.

**Methods :** This was a monocentric, prospective, observational consecutive cohort study. It was performed from January 2018 to August 2019 at the Angers University Hospital.

Inclusion criteria: diagnosis of epilepsy, indication for Atkins ketogenic diet, age  $\geq 2$  years, parents able to initiate the diet at home. The population was divided into 2 groups by parents' preference and place of residence: hospital-initiated therapy or home-initiated therapy.

**Results :** Sixteen patients were included. Initially, there were 9 inpatients and 7 outpatients. One child in home hospitalization was subsequently hospitalized for a faster introduction of the diet.

Two children experienced SAE in the home care group not linked to the home procedure itself but rather related to the urgency of the treatment and/or the evolution of epilepsy.

There was no significant difference in the number of NSAE per child (2.43 vs 3,  $p=0.45$ ). No children had hypoglycemia or weight change in the home care group. There were less diet refusals and digestive disorders with progressive introduction. No patient stopped the diet in the home hospitalization group. All children achieved ketosis.

**Conclusion :** Home introduction of the modified Atkins diet allows safe care and better tolerability.

**Keywords :** Modified Atkins ketogenic diet, Drug-resistant epilepsy, Home care, Side effects, Safety