

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

### **Le régime cétogène, une alternative thérapeutique dans les épilepsies pharmacorésistantes**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 1 juillet 2014

par

**Tiphaine PINET**

née le 18 avril 1989, à Paris

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jean-Louis BENEYTOU .....Président  
M. le Professeur Jean Claude DESPORT ..... Juge  
Mme. Françoise MARRE-FOURNIER, Maître de Conférences ..... Juge  
M. Gilbert COURSELAUD, Docteur en Pharmacie ..... Juge

## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier l'ensemble des membres de mon jury d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail qui vient clôturer mes études de pharmacie.

A Monsieur le **Professeur Jean-Louis BENEYTOT** pour l'honneur que vous m'avez fait d'accepter de présider ce jury. Merci pour m'avoir suivi dans l'ensemble de l'écriture de ce travail du début jusqu'à la fin. Pour votre disponibilité, votre gentillesse, vos enseignements et vos conseils, trouvez ici le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

A Monsieur le **Professeur Jean Claude DESPORT** pour avoir accepté la direction de ce travail, malgré un emploi du temps chargé. Merci pour m'avoir encouragé à traiter ce sujet.

A Madame le **Docteur Françoise MARRE-FOURNIER**, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Egalement, merci pour vos enseignements.

A Monsieur le **Docteur Gilbert COURSELAUD** pour votre participation à ce jury. Merci pour vos conseils toujours justes, votre vision positive de notre profession ainsi que pour votre gentillesse et votre bonne humeur.

A Madame le **Docteur Cécile LAROCHE RAYNAUD** pour m'avoir fait découvrir ce régime et pour votre extrême gentillesse. Merci de m'avoir laissé assister à vos consultations.

**Je dédie ce travail à mes parents** pour m'avoir toujours encouragé et épaulé tout au long de ces longues années. Merci pour votre soutien sans faille et d'avoir toujours cru en moi.

**A ma sœur, ma lolore**, merci d'être toujours là pour moi et pour tout tes bons petits plats...

**A Bastien** pour ton amour, ton soutien... Tu auras vécu avec moi pendant toutes ces années d'études dans les bons comme dans les mauvais moments. Tu auras réussi l'exploit de me remonter le moral et de toujours me faire rire!

**A ma petite Marie**, merci. Sans toi, ce long travail aurait tardé à débuter. Tu as su trouver la motivation pour deux. Merci pour toutes ces années passées ensemble, ton soutien et tes petites attentions.

**A Claire, ma petite souris et Hélène** merci pour votre aide de dernière minute.

**A Guillaume**, merci pour tes encouragements.

**A Elodie et Audrey**, au fil du temps rien n'a changé, merci pour m'avoir toujours soutenue. Malgré les études qui nous ont séparées aux quatre coins de la France, on aura toujours réussi à se retrouver...

**A Carole-Anne**, pour notre amitié de toujours...

**A Leïla**, même si nos chemins se sont rapidement séparés à la fac par la force des choses, je garderai toujours en tête nos fous rires. Merci d'être toujours là pour m'encourager et m'écouter.

**A toute l'équipe de la pharmacie COURSELAUD** pour m'avoir accueilli lors de mon stage de 6<sup>ème</sup> année, pour vos conseils et votre bonne humeur. Merci pour les cafés, les tablettes de chocolat et les bons petits gâteaux.

## Droits d'auteurs

Droits d'auteur réservés.

Toute reproduction sans accord exprès de l'auteur à des fins autres que strictement personnelles est prohibée.

OU



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

## Liste des professeurs

- DOYEN DE LA FACULTÉ** : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
- 1<sup>er</sup> VICE-DOYEN** : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences
- 2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN** : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

### PROFESSEURS :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BENEYTOU</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
<b>DESMOULIÈRE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES, INFORMATIQUE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>LACHÂTRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

### MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
-----------------------	---------------

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES, INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSÉE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNÈRE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUS</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LÉGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES, INFORMATIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES, INFORMATIQUE

## **PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :**

**ROUMIEUX** Gwenhaël ANGLAIS

## **ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**MAMMARI** Nour (1/10/13 au 31/08/14) MICROBIOLOGIE  
**VEDRENNE** Nicolas (1/11/13 au 31/08/14) CHIMIE ANALYTIQUE

# Sommaire

Liste des abréviations.....	10
Introduction .....	12
1. Epilepsie.....	13
1.1. Généralités .....	13
1.1.1. Historique .....	13
1.1.2. Définitions.....	15
1.1.2.1. Définition de l'épilepsie .....	15
1.1.2.2. Définition de la crise épileptique.....	16
1.1.2.3. Définition de l'état de mal épileptique.....	17
1.1.3. Classification.....	18
1.1.3.1. Classification des crises épileptiques (1981).....	18
1.1.3.2. Classification des syndromes épileptiques (1989).....	20
1.1.4. Epidémiologie .....	21
1.1.4.1. Incidence .....	22
1.1.4.2. Prévalence.....	23
1.1.4.3. Mortalité.....	23
1.1.5. Physiopathologie .....	25
1.1.6. Etiologie.....	26
1.1.6.1. Facteurs génétiques et acquis.....	26
1.1.6.2. Facteurs favorisant ou déclenchant la survenue de crises .....	30
1.1.7. Diagnostic.....	31
1.1.7.1. Détermination de la nature des crises épileptiques .....	31
1.1.7.2. Recherche de la cause et classification de l'épilepsie .....	35
1.2. Prise en charge de l'épilepsie .....	36
1.2.1. Traitement pharmacologique .....	36
1.2.1.1. Historique.....	36
1.2.1.2. Classification.....	37
1.2.1.3. Mécanisme d'action .....	38
1.2.1.4. Conduite du traitement.....	42
1.2.2. Traitement neurochirurgical .....	44
1.2.2.1. Chirurgie conventionnelle.....	44
1.2.2.2. Stimulation du nerf vague gauche .....	46
1.3. L'épilepsie pharmacorésistante.....	48
1.3.1. Définition.....	48
1.3.2. Epidémiologie .....	49
1.3.3. Pseudorésistance .....	50
1.3.3.1. Facteurs de pseudorésistance liés au diagnostic .....	50
1.3.3.2. Facteurs de pseudorésistance liés au traitement prescrit.....	51
1.3.3.3. Facteurs de pseudorésistance liés au patient.....	52
1.3.4. Les facteurs de risques.....	52
1.3.5. Mécanisme .....	52
1.3.6. Les risques de la pharmacorésistance .....	53
2. Le régime cétogène.....	55
2.1. Historique .....	55
2.2. Définition .....	58
2.3. Principes.....	59
2.3.1. Besoins énergétiques .....	59
2.3.2. Rations cétogéniques .....	60
2.3.3. Composition du régime cétogène.....	60
2.3.4. Unité Diététique (UD).....	62
2.3.5. Exemple de calcul d'un régime 4 à 1 .....	63

2.4. Equivalents du régime cétogène.....	66
2.4.1. Formulation liquide.....	66
2.4.2. Régime cétogène à triglycérides à moyennes chaînes (MCT).....	66
2.4.3. Régime modifié d'Atkins (MAD) .....	67
2.4.4. Diète avec un index glycémique bas .....	68
2.5. Indications et efficacité .....	70
2.5.1. Indication majeure : épilepsie pharmacorésistante de l'enfant .....	70
2.5.1.1. Efficacité .....	70
2.5.1.2. Délai d'efficacité .....	73
2.5.1.3. Marqueurs d'efficacité .....	74
2.5.1.4. Durée et perte d'efficacité .....	74
2.5.2. Autres indications mineures .....	75
2.5.2.1. Epilepsie pharmacorésistante de l'adulte .....	75
2.5.2.2. Syndrome de déficit en transporteur du glucose intracérébral (GLUT1) ou maladie de De Vivo.....	76
2.5.2.3. Déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH).....	79
2.6. Physiopathologie .....	82
2.6.1. Formation des corps cétoniques : cétogenèse .....	82
2.6.1.1. Régime classique.....	82
2.6.1.2. Régime cétogène .....	87
2.6.2. Utilisation des corps cétoniques.....	89
2.7. Mécanismes hypothétiques du régime cétogène .....	91
2.7.1. Rôle des corps cétoniques.....	91
2.7.1.1. Acétone.....	92
2.7.1.2. Acétoacétate .....	93
2.7.1.3. Bêta-hydroxybutyrate .....	93
2.7.2. Rôle du pH.....	93
2.7.3. Modulations de la neurotransmission .....	94
2.7.3.1. Perturbations des voies noradrénergiques .....	94
2.7.3.2. Perturbation de la transmission synaptique glutamate-ergique.....	96
2.7.4. Changement du métabolisme énergétique.....	97
2.7.4.1. Réduction de la glycolyse.....	97
2.7.4.2. Augmentation de l'énergie cérébrale .....	98
2.7.4.3. Augmentation du nombre de mitochondries .....	98
2.7.5. Action neuroprotectrice du régime cétogène .....	99
2.7.5.1. Mort cellulaire et neurogenèse .....	99
2.7.5.2. Action sur le stress oxydatif.....	99
2.8. Contre-indications et interactions médicamenteuses .....	102
2.9. Mise en œuvre.....	104
2.9.1. Préparation .....	104
2.9.2. Mise en place à l'hôpital.....	105
2.9.2.1. Jeûne initial.....	105
2.9.2.2. Instauration du régime .....	106
2.9.2.3. Adaptation des médicaments antiépileptiques.....	107
2.9.3. Suivi du régime .....	108
2.9.3.1. Surveillance clinique, diététique et biologique .....	108
2.9.3.2. Supplémentation en vitamines et minéraux .....	109
2.10. Tolérance et effets secondaires .....	110
2.10.1. Tolérance.....	110
2.10.2. Effets secondaires .....	111
2.10.2.1. Les effets à court terme.....	112
2.10.2.2. Les effets à long terme.....	114
2.11. Arrêt du régime cétogène .....	117
2.11.1. Délai d'efficacité.....	117
2.11.2. Causes de l'arrêt.....	117



2.11.3. Poursuite ou reprise du régime après son arrêt .....	118
2.12. Etude de cas à l'Hôpital de la mère et de l'enfant (HME) de Limoges .....	120
2.12.1. Mise en place du régime cétogène à l'HME de Limoges .....	120
2.12.2. Cas n°1 .....	121
2.12.3. Cas n°2 .....	123
2.12.4. Cas n°3 .....	124
2.12.5. Conclusion .....	125
Conclusion .....	127
Références bibliographiques .....	128
Table des annexes .....	141
Table des illustration .....	165
Table des tableaux .....	166

## Liste des abréviations

2-DG : 2-déoxyglucose

ACA : acétoacétate

AET : apports énergétiques totaux

AFSSA : agence française de sécurité sanitaire des aliments

AGMI : acides gras mono-insaturés

AGPI : acides gras poly-insaturés

AGS : acides gras saturés

ALD : affection de longue durée

ANC : apports nutritionnels conseillés

ATP : adénosine triphosphate

AVC : accident vasculaire cérébral

BHB : bêta-hydroxybutyrate

BHE : barrière hémato-encéphalique

BMI : body mass index

Dbh : dopamine bêta-hydroxylase

DCI : dénomination commune internationale

EEG : électroencéphalogramme

EPPR : épilepsie partielle pharmacorésistante

EPT : épilepsie post-traumatique

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GABA-T : GABA transaminase

GAT : transporteur du GABA

GLUT-1 : transporteur du glucose de type 1

GLUT1 DS : glucose transporter type 1 deficiency syndrome

HAS : haute autorité de santé

HME : hôpital de la mère et de l'enfant

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : peroxyde d'hydrogène

IG : index glycémique

IMC : indice de masse corporelle

LCR : liquide céphalorachidien  
LICE : Ligue internationale contre l'épilepsie  
MAD : modified Adkins diet  
MCT1 : monocarboxylate transporter 1  
NAP : niveau d'activité physique  
NET : norepinephrine transporter  
NMDA : N-méthyl-D-aspartate  
OMS : Organisation mondiale de la Santé  
PDH : pyruvate déshydrogénase  
PDC : pyruvate deshydrogenase complex  
PTZ : pentylènetétrazole  
SMR : ratio standardisé de mortalité  
SNC : système nerveux central  
SNV : stimulation du nerf vague  
SUDEP : sudden unexpected death in epilepsy  
UD : unite diététique

## Introduction

Le régime cétogène est un traitement diététique constituant une alternative thérapeutique dans les épilepsies pharmacorésistantes. Ces épilepsies réfractaires aux thérapies médicamenteuses conventionnelles et marquées par la persistance de crises épileptiques constituent un problème majeur. En France, 80 000 et 120 000 patients présenteraient une épilepsie pharmacorésistante avec pour conséquences des difficultés d'ordre médical, social ou encore économique. [1]

Bien que l'utilisation du jeûne remonte à l'Antiquité et que son efficacité soit décrite et reconnue par Hippocrate, le régime cétogène à proprement parlé n'a été conçu qu'au début du XX<sup>e</sup> siècle. De plus en plus utilisé dans le monde y compris dans les centres hospitaliers français, il constitue donc une alternative intéressante aux polythérapies médicamenteuses dans l'épilepsie mais aussi dans certaines maladies métaboliques telles que la maladie de De Vivo. [2]

Néanmoins, ce régime est déroutant à bien des égards. En effet, il repose sur une réduction massive des apports en glucides et en protides et une augmentation très importante de la portion lipidique en comparaison avec les apports énergétiques quotidiens recommandés pour la population générale.

Le mécanisme d'action du régime cétogène responsable de la diminution de la fréquence des crises épileptiques n'est pas élucidé à l'heure actuelle. De nombreuses hypothèses sur ses effets anticonvulsivants ont pourtant été avancées dans la littérature. [3] Bien que son efficacité ait été prouvée dans de nombreuses études, le régime cétogène n'est pas dénué d'effets indésirables. Il nécessite un encadrement et un suivi médical stricts. Les inconvénients majeurs de ce régime résident notamment dans les restrictions alimentaires et son observance dans le milieu familial, scolaire ou professionnel. Le régime cétogène présente-t-il aujourd'hui plus de bénéfices que de risques?

Dans une première partie, nous détaillerons l'épilepsie et plus particulièrement l'épilepsie pharmacorésistante qui constitue l'indication majoritaire du régime cétogène. Puis dans une seconde partie centrée sur le régime cétogène, nous exposerons notamment ses principes, sa physiopathologie et les différentes hypothèses sur son mécanisme d'action. Sa mise en œuvre ainsi que son utilisation à l'HME (Hôpital de la mère et de l'enfant) de Limoges illustrées par l'étude de quelques cas cliniques seront également présentées pour conclure ce travail.

# 1. Epilepsie

## 1.1. Généralités

### 1.1.1. Historique

Mal sacré, envoutement, possession démoniaque, folie ... sont autant de termes qui ont défini l'épilepsie durant des siècles. Le terme « épilepsie » provient du verbe grec « *epilambanein* » signifiant saisir, attaquer par surprise. De ce verbe, en découlera le mot médical « *epilêpsia* » qui désigne une attaque ou un arrêt brutal. [4]

Les premières descriptions des crises épileptiques figurent sur des tablettes babyloniennes conservées au British Museum à Londres. Ces tablettes datant de 2 000 ans avant J.-C. décrivent avec précision différents types de crises associant chacun d'eux au nom d'un esprit ou d'un dieu maléfisant. Il semble cependant que les connaissances sur l'épilepsie soient encore plus anciennes. En effet, les concepts fondamentaux de l'épilepsie auraient été développés entre 4500 à 1500 ans avant J.-C. en Inde. [5]

Avant l'Antiquité grecque, l'épilepsie est largement considérée comme une possession et constitue une source de peur. En Egypte, cette maladie porte le nom de « *hemet-sa* » qui signifie envoutement. Dans la médecine hébraïque, l'épilepsie ou « *nophel* » désigne une chute : « *Quand l'esprit le saisit, le patient crie soudainement, chute et roule à terre, écumant et grinçant des dents.* ». [4]

Durant la période antique grecque, l'épilepsie est qualifiée de « mal sacré » (*morbus sacer*) qui est le témoin du courroux des dieux. En effet, les grecs pensaient que les épileptiques étaient « saisis » par les dieux d'où ses diverses appellations : « maladie sacrée » (*morbus sacer*), « maladie divine » (*morbus divinus*) ou « maladie funeste » (*morbus sonticus*) [4]. Dans son livre « Du mal sacré », Hippocrate, vers 400 avant J.-C., est l'un des premiers à remettre en question le caractère sacré et spirituel de l'épilepsie. Selon lui, le « *mal sacré* » ne présente « *rien de plus ou de moins sacré que les autres maladies ni dans sa nature ni dans sa source* ». [6] Il considère donc que l'épilepsie trouve son origine dans le cerveau et découle d'un dérèglement cérébral. De plus, il balaie tous les préjugés populaires et les interdits préconisés par « *les mages, les expiateurs, les charlatans, les imposteurs, toutes gens qui prennent des semblants de piété et de science supérieure* » [4]

Malgré les écrits d'Hippocrate, ces croyances divines ont perduré ainsi que des procédés thérapeutiques qui consistaient notamment à purifier les épileptiques par le sang ou encore à utiliser des ossements humains à l'époque romaine. Galien développe par exemple un traitement diététique préconisant des saignées, des purges et une vie tempérée.

[7] « Morbus comitialis » désignant l'épilepsie chez les Romains est un terme provenant des comices et dont découle le mot « comitialité », synonyme d'épilepsie qui est employé de nos jours. Les comices étaient des assemblées de la magistrature. La survenue d'une crise épileptique durant ces comices était considérée comme un événement redoutable pouvant remettre en cause les affaires de l'Etat. [4,8]

Au Moyen Age, l'épilepsie porte le nom de « *haut mal* » car « *il saisit la teste premièrement qui est la plus haute partie de l'homme* ». [4] Durant cette époque, le caractère sacré et démoniaque de cette pathologie est réaffirmé. La théorie d'Hippocrate durant l'Antiquité grecque selon laquelle elle résulte d'un désordre cérébral ne fait plus foi en Europe. De plus, les connaissances médicales et scientifiques ne sont pas diffusées et réservées à une faible élite souvent religieuse. La première traduction en français des écrits d'Hippocrate ne daterait que de 1187. [6] De la fin de l'empire romain jusqu'au XV<sup>e</sup> siècle, diverses appellations vont donc se succéder : « morbus caducus » en référence à la chute du sujet épileptique, « morbus lunaticus » désignant la lune ou encore « morbus solstitialis » qui correspond au solstice d'été de la fête de la Saint Jean. Cependant, un autre saint s'illustrera d'avantages au Moyen Age. Il s'agit de Saint Valentin qui devient le patron des épileptiques notamment en raison de l'analogie phonétique entre « Valentin » (prononcé falentine en allemand) et le nom de l'épilepsie (fallendes weh). [4]

Au cours du Siècle des lumières, les idées commencent à peine à évoluer. Tissot en 1770 publie son *Traité des Nerfs et de leurs maladies*. Il y distingue différents types d'épilepsie : « *Quand on dit, en la définissant, qu'elle est accompagnée de convulsions violentes de toutes les parties, cette définition n'est pas applicable à toutes les épilepsies, puisqu'il y en a dans lesquelles les convulsions sont ni fortes ni générales* ». [6]

Durant le XIX<sup>e</sup> siècle, la prise en charge thérapeutique des épileptiques s'oriente principalement vers l'utilisation de métaux tels que le cuivre, le zinc, le mercure ou encore le nitrate d'argent. [7] Mais ce siècle est particulièrement marqué par l'utilisation en Europe du bromure en 1857 qui constitue le premier médicament antiépileptique et par les travaux de John Hughlings Jackson. Ce dernier émet en 1876 l'hypothèse selon laquelle les crises seraient provoquées par des décharges électrochimiques brutales d'énergie dans le cerveau. Le caractère des crises serait lié à l'emplacement et à la fonction du site de ces décharges. [5]

Au début du siècle suivant, le bromure de potassium est largement employé. Mais il est progressivement remplacé par de nouvelles molécules telles que le phénobarbital en 1912 ou la phénytoïne en 1938. La découverte de l'EEG en 1920 par le psychiatre allemand Hans Berger marque un tournant dans l'histoire de l'épilepsie. En effet, cet examen constitue

encore à l'heure actuelle un outil incontournable dans l'étude, le diagnostic et le suivi de l'épilepsie.

Par la suite, une multitude de nouvelles molécules sont découvertes et enrichissent l'arsenal pharmacologique antiépileptique. De même, le développement de nouvelles techniques de neuro-imagerie améliore la compréhension, le diagnostic et le traitement de cette pathologie.

### **1.1.2. Définitions**

Actuellement, il n'existe pas de consensus sur les termes « épilepsie » et « crise épileptique ». Il est cependant nécessaire de les définir pour permettre la communication entre professionnels de santé mais aussi avec d'autres intervenants en relation avec la législation ; la prise en charge par l'Assurance Maladie (l'épilepsie grave figurant sur la liste des affections de longue durée) ; la conduite automobile ; la sécurité au travail, à l'école ou dans les activités de loisirs...

#### **1.1.2.1. Définition de l'épilepsie**

En 1973, H. Gastaut définit l'épilepsie dans le Dictionnaire de l'épilepsie et pour le compte de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme étant une « *affection chronique, d'étiologies diverses, caractérisée par la répétition de crises résultant d'une décharge excessive des neurones cérébraux, quels que soient les symptômes cliniques ou paracliniques éventuellement associés* ». Il souligne également qu' « *une crise épileptique unique et les crises épileptiques accidentelles ne constituent donc pas une épilepsie, pas plus que la répétition plus ou moins fréquente de crises épileptiques au cours d'une affection aiguë.* » [9]

Cette définition affirme donc le caractère répétitif des crises chez un même sujet. Il n'y a donc de « maladie épileptique » que s'il y a répétition de crises de nature épileptique sur un mode chronique. [10] Cependant, cette définition est limitée. En fait, elle n'inclut pas les sujets n'ayant eu qu'une seule crise car traités après cette unique crise, les sujets n'ayant plus de crises ou présentant des crises espacées de plusieurs dizaines d'années et donc non prises en charge.

Ce concept tend à évoluer, notamment par la définition proposée en 2005 par la Ligue internationale contre l'épilepsie (LICE) et le Bureau international pour l'épilepsie : « *L'épilepsie est une atteinte cérébrale caractérisée par une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques, et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cet état. La définition de l'épilepsie nécessite la survenue d'au*

*moins une crise épileptique.* ». [11] En effet, une crise suffit à établir le diagnostic d'une épilepsie. En revanche, une simple prédisposition comme des antécédents familiaux ou une anomalie de l'électroencéphalogramme (EEG) ne permet pas d'établir un tel diagnostic. Outre la survenue d'au moins une crise dans les antécédents, cette définition met en avant une altération cérébrale persistante ce qui augmenterait la probabilité de crises ultérieures.

En 2014, la LICE propose une nouvelle définition. [12] L'épilepsie devrait être considérée comme une maladie du cerveau définie par l'une des conditions suivantes :

- 1- Au moins deux crises non provoquées survenant à plus de 24 heures d'intervalle.
- 2- Une crise non provoquée et une probabilité de nouvelle crise similaire au risque de récurrence générale après deux crises non provoquées survenant au cours des prochaines années.
- 3- Le diagnostic d'un syndrome épileptique.

### **1.1.2.2. Définition de la crise épileptique**

Une crise épileptique se définit comme une manifestation clinique de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones cérébraux, plus ou moins étendus et de son éventuelle propagation. Elle peut se manifester par une modification abrupte de l'état de conscience, une altération de la perception de l'environnement ou une altération involontaire de la réponse d'un individu à son environnement. [13] Des phénomènes moteurs, sensitifs, sensoriels, psychiques et/ou végétatifs peuvent également survenir.

Il convient de définir certains termes dans cette définition :

- « clinique » : une crise constitue un événement clinique : il n'y a pas d'épilepsie sans crise ;
- « paroxystique » : ce terme impose que le début et la fin de la crise soient rapides ou brutaux et de durée brève : quelques secondes à quelques minutes ;
- « hyperactivité » : elle implique un trouble de l'excitabilité neuronale en fonction de deux facteurs :
  - l'hyperexcitabilité neuronale : tendance d'un neurone à générer des décharges répétées en réponse à une stimulation ne provoquant qu'un seul potentiel d'action ;
  - l'hypersynchronie neuronale : propriétés d'un groupe de neurones à générer de façon synchrone des trains de potentiels ;



- « propagation » : une crise est dynamique. En effet, en n'importe quel point du cortex cérébral, une « décharge excessive » peut survenir et se propager à distance par l'intermédiaire des réseaux neuronaux. [14]

La Ligue internationale contre l'épilepsie (LICE) et le Bureau international pour l'épilepsie définissent cette crise épileptique comme « *la survenue de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone du cerveau* ». Ils confortent les différentes composantes de la crise épileptique décrits ci-dessus, à savoir le mode de début et de terminaison, les manifestations cliniques et l'augmentation anormale de la synchronisation. Ils confirment notamment le caractère paroxystique d'une crise, en rappelant qu'une crise est transitoire et limitée dans le temps par un début et une fin nets, bien que la fin d'une crise peut être moins marquée que son commencement à cause des symptômes post-crise. La présentation clinique de ces crises relèverait de différents facteurs : la localisation corticale du début de la crise, le mode de propagation, le degré de maturation cérébrale, les processus pathologiques associés, les traitements médicamenteux... Ainsi, une crise pourra toucher les fonctions motrices, sensorielles et végétatives ; l'état de conscience ; l'état émotionnel ; la mémoire ; la cognition ou le comportement. [11]

### 1.1.2.3. Définition de l'état de mal épileptique

Une première définition du terme « état de mal » est donnée en 1903 par Clark et Prout : « *Développement maximum de l'épilepsie au cours duquel un paroxysme suit un autre d'une manière si rapprochée que le coma et l'exténuation sont présents de façon continue entre les crises. Cet état est pratiquement toujours accompagné par une élévation marquée de la température, du pouls et de la fréquence respiratoire, ce qui en indique le niveau d'épuisement.* » [15]

Cette définition uniquement descriptive est jugée « historique » par H. Gastaut. Ce dernier apporte donc sa propre définition de l'état de mal dans le Dictionnaire de l'épilepsie en 1973 : « *Etat caractérisé par une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps ou se répète avec des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition épileptique fixe et durable.* » [13]

Une durée de cet état est également établie : elle serait supérieure à une trentaine de minutes. Mais cette donnée temporelle est remise en cause. Notamment en 1995 à Paris où la 14<sup>e</sup> Conférence de consensus de réanimation et de médecine d'urgence discute de la durée de l'état de mal : « *activité convulsive continue et se prolonge au-delà de cinq à dix*

*minutes* ». En 1998, Lowenstein donne une définition plus concrète cliniquement : « *Crise continue qui dure au moins cinq minutes, ou deux ou plusieurs crises discrètes, sans un retour à un niveau de conscience complet.* » [15]

Alors que les avis divergent quant à une définition unique de l'état de mal épileptique, tous s'accordent, cependant, à dire qu'il constitue une urgence vitale qui nécessite une prise en charge la plus rapide possible au vu du risque de mortalité (6 à 8 % chez les enfants et 10 % chez les adultes [13] ) et de morbidité.

### **1.1.3. Classification**

Les tentatives de classification ont été nombreuses et difficiles car souvent remises en cause. Au Moyen-âge, Galien fut l'un des premiers à proposer une distinction entre les crises provoquées par une atteinte cérébrale et les crises liées à une atteinte du cœur ou des autres viscères. En 1770, Tissot contribue à l'évolution de cette classification, il distingue : « *l'épilepsie dont la cause réside dans le cerveau lui-même et la sympathique dont la cause est hors du cerveau [...] Pour plus d'ordre on peut diviser les épilepsies sympathiques en celles qui ont leur siège dans quelque partie interne et celles qui l'ont dans quelque partie externe* ». [16] Il émet également l'hypothèse d'une prédisposition génétique et de facteurs favorisants dans la survenue des crises. [17] Un siècle plus tard, Esquirol distingue l'épilepsie idiopathique, sympathique et symptomatique. Avec l'utilisation de l'EEG, en 1969, Henri Gastaut propose une classification électroclinique des crises épileptiques (*Clinical and electro-encephalographical classification of epileptic seizures*). [18] Il se base alors sur l'EEG et la symptomatologie clinique. La distinction entre les crises généralisées (convulsives ou non) et les crises partielles (simples ou complexes) est donc faite.

Par la suite, la Ligue Internationale contre l'épilepsie (LICE) propose une classification internationale des crises épileptiques en 1981 et une classification internationale des syndromes épileptiques en 1989. Ces classifications servent toujours de référence à l'heure actuelle.

#### **1.1.3.1. Classification des crises épileptiques (1981)**

L'objectif de cette nouvelle classification (Annexe 1) est de séparer clairement les crises d'emblée généralisées et les crises partielles. [19] Elle se base sur des critères cliniques et l'EEG mais elle prend également en compte la notion clinique « *d'altération de la conscience* » (Figure 1) par rapport à la classification donnée par Gastaut.

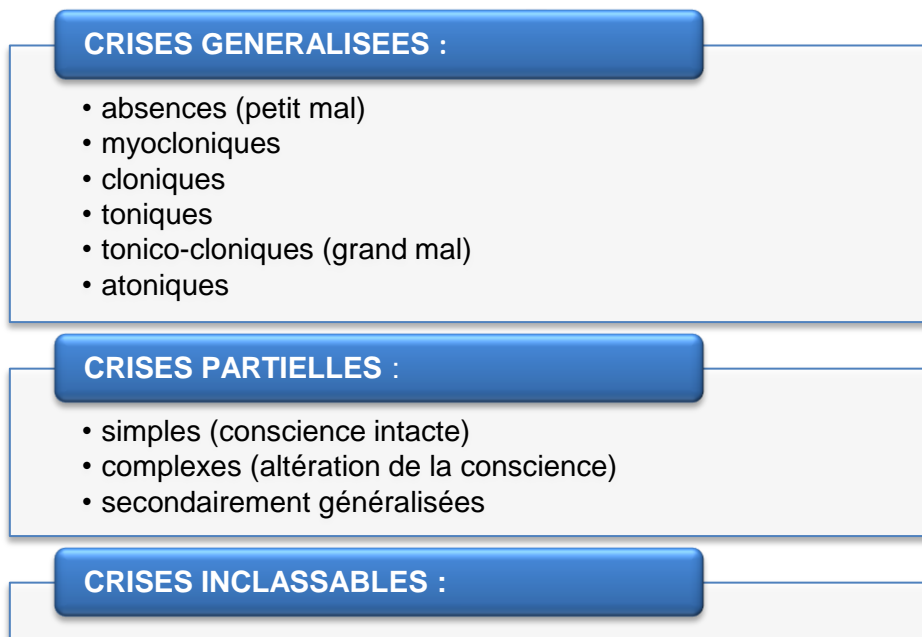


Figure 1 : Classification simplifiée des crises épileptiques

#### 1.1.3.1.1. Les crises généralisées

Elles peuvent être généralisées d'emblée ou secondairement généralisées (observées dans les crises partielles). [13] Une crise généralisée est liée à une décharge épileptique touchant d'emblée les deux hémisphères cérébraux et ceci de façon bilatérale, synchrone et symétrique. Elle se caractérise par une altération de la conscience (sauf dans les crises myocloniques) et des signes moteurs (sauf dans les absences) qui sont bilatéraux et symétriques. [14]

#### 1.1.3.1.2. Les crises partielles

Dans le cas des crises partielles, la décharge excessive ne concerne qu'un secteur cortical limité, c'est-à-dire une partie d'un seul hémisphère, avant de s'étendre ou non au reste du cortex. Ces crises également appelées, crises focales, se manifestent initialement par des signes cliniques focaux brefs et stéréotypés. Au début de la crise, le signal « symptôme » constitue une bonne valeur localisatrice, il permet d'identifier la région corticale initialement concernée. [14]

Ces crises peuvent être classées en fonction de leur symptomatologie et de la région du cerveau correspondant à celle-ci : épilepsie de la région centrale, du lobe temporal, du lobe frontal, du lobe pariétal ou du lobe occipital. [20]

Mais classiquement, les crises partielles sont subdivisées en trois groupes : les crises partielles simples, sans modification de la conscience ; les crises partielles complexes, avec altération de la conscience et les crises partielles secondairement généralisées.

En conclusion, cette classification internationale des crises épileptiques publiée en 1981 dans *Epilepsia*, a permis de distinguer deux grands types de crises (partielles et généralisées) mais un certain nombre de crises restent inclassables faute de renseignements et de recherches suffisants. De plus, les informations électrocliniques sont difficiles à obtenir. Il faut donc pratiquer un enregistrement vidéo-EEG lors d'une hospitalisation et un interrogatoire poussé auprès de l'entourage notamment, pour obtenir les critères électrocliniques des crises permettant ainsi leur classification. Enfin, il est parfois complexe d'établir si une crise est généralisée d'emblée ou secondairement généralisée.

### 1.1.3.2. Classification des syndromes épileptiques (1989)

En 1985, la LICE définit le syndrome épileptique comme « *un ensemble de signes et de symptômes survenant constamment ensemble* ». Dans cette classification de 1989 (Annexe 2), les syndromes épileptiques sont classés en fonction des caractères cliniques et électroencéphalographiques des crises et de l'âge du sujet d'une part et en fonction de leur étiologie d'autre part. [21]

Cette classification repose donc sur :

- la topographie des crises, ce qui distingue les épilepsies généralisées des épilepsies partielles ;
- l'étiologie des crises : les épilepsies peuvent ainsi être idiopathiques, symptomatiques ou cryptogéniques.

Cette classification est complémentaire de celle de 1981 sur les crises épileptiques. En effet, un même type de crise épileptique peut se retrouver dans différents types d'épilepsies ou de syndromes épileptiques. Par exemple, les crises myocloniques peuvent se rencontrer dans les épilepsies avec absences myocloniques, dans les encéphalopathies myocloniques précoces ou encore dans l'épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance. Et inversement, une épilepsie ou un syndrome épileptique peut présenter différents types de crises épileptiques. C'est notamment le cas dans le syndrome de Lennox-Gastaut qui se manifeste par des crises toniques, des crises atoniques et des absences atypiques.

### **1.1.3.2.1. Epilepsies idiopathiques**

Elles se définissent par des caractères cliniques et EEG précis et ne présentent pas de cause organique. Elles sont donc indépendantes d'une lésion cérébrale. Le neurone a la « *capacité innée de savoir faire des crises* ». Elles sont liées à un désordre fonctionnel et leur origine serait génétique. [22,23]

Parmi les épilepsies idiopathiques, les épilepsies généralisées sont les plus fréquentes et sont conditionnées par l'âge d'apparition, comme par exemple l'épilepsie-absence de l'enfance. Celle-ci apparaît entre 3 et 12 ans et se manifeste par des absences typiques pouvant se répéter plusieurs dizaines de fois dans une journée. Ces absences, favorisées par l'hyperpnée, disparaissent avec l'instauration d'un traitement et spontanément avec le temps. [24]

### **1.1.3.2.2. Epilepsies symptomatiques**

Elles sont la conséquence de lésions cérébrales connues ou suspectées, fixées ou évolutives. Elles peuvent également être secondaires à des troubles métaboliques. [13,23]

Par exemple, l'épilepsie du lobe tempore est une épilepsie symptomatique partielle. Le syndrome de West et le syndrome de Lennox-Gastaut sont eux, deux syndromes épileptiques généralisés symptomatiques. [24]

### **1.1.3.2.3. Epilepsies cryptogéniques**

Du grec « *kryptos* », signifiant « caché », une épilepsie est dite « *cryptogénique* » lorsqu'elle est « *présumée symptomatique* ». Ce type d'épilepsie ne présente aucune cause identifiée. Elle ne s'explique ni par les antécédents, ni par l'examen clinique, ni par les moyens de diagnostic actuel. [13]

## **1.1.4. Epidémiologie**

Selon l'OMS, plus de 50 millions de personnes souffriraient d'épilepsie dans le monde. [25] L'épilepsie fait partie des affections neurologiques les plus fréquentes. Elle touche toutes les populations et ceci aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement.

### 1.1.4.1. Incidence

L'incidence représente le nombre de nouveaux cas de la maladie, pendant une période de temps donnée, au sein d'une population déterminée. Elle est exprimée en taux pour 100 000 habitants et par an (= hab/an).

L'incidence moyenne de l'épilepsie est environ de 45 pour 100 000 hab/an tous âges confondus. [26] Dans les pays industrialisés, elle se situe entre 50 à 70 pour 100 000 hab/an. Or dans les pays en voie de développement, peu d'études ont été réalisées et cette incidence sera nettement sous-estimée. En effet, elle semble être beaucoup plus élevée : de l'ordre de 190 pour 100 000 hab/an. [27] Selon l'OMS, ceci s'expliquerait par le risque plus important d'infections cérébrales (neurocysticercose, méningite, paludisme) dans ces pays mais aussi par les complications obstétricales pré- et postnatales.

Les différentes études montrent que l'incidence de l'épilepsie en fonction de l'âge présente une distribution bimodale (Figure 2). En effet, les taux les plus élevés sont constatés aux tranches d'âge extrêmes : durant la première année de vie (121 pour 100 000 hab/an) et après 75 ans (122 pour 100 000 hab/an). [28] L'incidence est donc élevée jusqu'à l'âge de un an, décroît progressivement jusqu'à l'âge de l'adolescence, reste stable durant l'âge adulte et augmente de nouveau à partir de 65 ans.



Figure 2 : Incidence spécifique en fonction de l'âge  
P. Jallon, Epidémiologie des épilepsies, 1988

### 1.1.4.2. Prévalence

La prévalence correspond au nombre de cas de la maladie dans une population déterminée, à un moment donné. Elle est exprimée par un taux rapporté à 1 000 habitants.

La prévalence globale de l'épilepsie active est de l'ordre de 5,4 à 6,8 pour 1 000 habitants. [26] Cette épilepsie active correspond à « la prise continue d'un traitement antiépileptique » ou « la survenue d'une crise dans les cinq années précédentes ».

Dans les pays industrialisés, la prévalence serait de 7 tous âges confondus et de 10 après 80 ans. [29] Chez l'enfant, le taux moyen de prévalence serait entre 3,6 et 6,8 dans les pays développés et entre 3,2 et 8 dans les pays en voie de développement. [30]

### 1.1.4.3. Mortalité

Le risque de mortalité est plus élevé chez les sujets atteints d'épilepsie par rapport à la population générale. L'indice épidémiologique utilisé pour étudier ce risque est le ratio standardisé de mortalité (SMR). Il permet de comparer le nombre de décès d'un groupe spécifique à celui de la population générale en tenant compte de certains facteurs tels que l'âge ou le sexe. Si cet indice est proche de la valeur 1, le taux de mortalité du groupe spécifique est identique à celui de la population générale mais s'il est supérieur à 1 alors ce groupe présente une surmortalité.

Des études de cohortes prospectives ou rétrospectives réalisées dans les pays développés (Etats-Unis, Royaume-Uni, Suède...) ont montré un SMR compris entre 1,6 et 3,2, tout âge confondu. En revanche, peu d'études ont été réalisées dans les pays en voie de développement. Mais il semble que le taux de mortalité y soit plus élevé. [31]

La mortalité semble également être plus élevée chez les enfants : SMR de 5,3 à 13,2 en fonction des études (Tableau 1) et ceci particulièrement au cours des premières années de la vie. [31]

En revanche, au sein d'une même étude (Tableau 2), le ratio standardisé de mortalité diminue avec l'âge, chez les enfants. [30]

Tableau 1 : Mortalité observée (SMR) dans les enquêtes épidémiologiques (enfants)  
M.-C. Picot, P. Jallon, Epilepsie et mortalité, Epilepsie, 2007

Auteurs	Lieux	SMR
Harvey <i>et al.</i> , 1993	Australie	13,2
Berg <i>et al.</i> , 2004	Etats-Unis, Connecticut	7,5
Arts <i>et al.</i> , 1999	Pays-Bas	7,0
Decouflé et Autry, 2002	Etats-Unis	5,8
Camfield <i>et al.</i> , 2002	Canada	5,3

Tableau 2 : Ratio standardisé de mortalité (SMR) en fonction de l'âge (enfant)  
P. Jallon, F. Picard, Epidémiologie des épilepsies de l'enfant, Médecine  
thérapeutique/Pédiatrie, 2001

Auteurs	Lieux	Agés	SMR
Hauser, <i>et al.</i> 1980	Rochester, MN, USA	0-1	3,8
		2-4	2,4
		5-9	2,0
		10-19	1,4
Olafsson, <i>et al.</i> 1998	Islande	0-4	3,0
		5-9	2,1
		10-14	2,0

Les causes de cette surmortalité sont multiples : directement ou indirectement liées à l'épilepsie. Elles peuvent être dues à l'origine de l'épilepsie (infections, tumeurs...) ou être la conséquence de la survenue de crises (noyade, brûlure, traumatisme consécutif à une chute...). Elles peuvent aussi être dues à l'épilepsie elle-même (mort subite ou état de mal) ou être la conséquence d'une co-morbidité associée (dépression, suicide). [31,32]

La mort soudaine inattendue dans l'épilepsie ou SUDEP (*Sudden unexpected death in epilepsy*) est l'une des causes majeures de décès chez les patients épileptiques. Elle constitue un sous-groupe des morts subites des patients épileptiques. [33] Lina Nashef, neurologue exerçant au *King's College Hospital* à Londres, définit une SUDEP comme étant « une mort soudaine, inattendue, avec ou sans témoin, non traumatique et sans noyade



*chez un patient épileptique ; avec ou sans crise évidente ; en excluant tout état de mal épileptique et avec des examens post mortem ne révélant aucune cause toxicologique ou lésionnelle à l'autopsie » [34]. Le risque de SUDEP est très variable d'une étude à l'autre : l'incidence s'élève à 0,35/1000 par an pour Fisker, aux Etats-Unis, en 1998 contre 0,09/1000 par an pour Lhatoo, au Royaume-Uni, en 2001. [35] Les mécanismes des SUDEP ne sont pas encore élucidés mais différentes hypothèses sont avancées. Le premier mécanisme supposé est un trouble du rythme cardiaque (pause cardiaque, fibrillation ventriculaire ou torsade de pointe) mais celui-ci semble être plutôt rare. Le deuxième est une détresse respiratoire qui peut être consécutive à une obstruction des voies aériennes supérieures ou à une apnée centrale. Cette détresse respiratoire est responsable d'une hypoxie cérébrale et secondairement d'un arrêt cardiaque. Enfin, le troisième mécanisme avancé, peu documenté se manifeste par un « arrêt électrique cérébral » qui se traduit par un tracé EEG postcritique plat. [32] Plusieurs facteurs de risque sont suggérés : le jeune âge, la présence de crises tonico-cloniques, une fréquence élevée de crises, le début précoce des crises, une mauvaise observance, un nombre élevé des médicaments antiépileptiques, un changement fréquent de dose et de type de médicaments antiépileptiques... [35,36]*

### **1.1.5. Physiopathologie**

Lors d'une crise épileptique, une décharge épileptique est constatée au niveau du cortex. Cette décharge neuronique correspondant à l'activation simultanée d'un grand nombre de neurones [13] est consécutive d'une activité neuronale anormale. Cette activité épileptique met en jeu deux phénomènes :

- l'hyperexcitabilité (tendance d'un neurone à générer des décharges répétées en réponse à une stimulation provoquant un seul potentiel d'action) ;
- l'hypersynchronie (propriété d'un groupe de neurones à générer de façon synchrone des trains de potentiels).

Cette décharge se manifeste sur l'EEG par une pointe-onde qui résulte de potentiels électriques générés par des flux ioniques.

Les mécanismes fondamentaux de l'épileptogenèse sont liés à une rupture d'équilibre à plusieurs niveaux : membranaire, synaptique et environnemental, et ceci quels que soient le type et l'étiologie de l'épilepsie. [37]

Les facteurs membranaires impliqués dans cette rupture d'équilibre sont liés aux canaux ioniques voltage-dépendants qui interviennent dans les mouvements ioniques transmembranaires et les potentiels électriques. De nombreuses études ont mis en évidence

des mutations de gènes qui seraient impliqués à ce niveau. Des études génétiques ont notamment révélé la présence de mutations de gènes codants pour des sous-unités des canaux potassiques voltage-dépendants KCNQ 2 et 3. Ces mutations localisées sur le chromosome 20q et 8q interviennent dans le syndrome de convulsions néonatales familiales bénignes. Ce syndrome, se manifestant par des crises convulsives dès la première semaine de vie et durant quelques semaines, est susceptible d'entraîner un risque d'épilepsie ultérieur de l'ordre de 15 %. D'autres mutations de gènes codant pour des canaux ioniques voltage-dépendant ont été mises en évidence. C'est notamment le cas dans l'épilepsie généralisée avec convulsions fébriles où une mutation d'un gène codant pour un canal sodique voltage-dépendant SCN1B est présente sur le chromosome 19. [38]

Au niveau synaptique, un déséquilibre est présent entre le système du principal neurotransmetteur inhibiteur, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et le système du principal neurotransmetteur exciteur, le glutamate. [37] L'état d'hyperexcitabilité peut ainsi être consécutif d'une réduction du système GABA-ergique ou d'une augmentation du système glutamate-ergique. Dans le cas du système GABA-ergique, cette altération peut être fonctionnelle et toucher la chaîne de neurotransmission du GABA. Sa synthèse, sa libération ou sa recapture peuvent être concernées ainsi que le récepteur post-synaptique GABA-A, le récepteur pré ou post-synaptique GABA-B ou le système transporteur. Cette altération peut également être structurelle. Dans le second cas, l'hyperactivité du système glutamate-ergique est liée à l'augmentation de la synthèse et de la libération du glutamate. L'augmentation pathologique du nombre de récepteurs ou leurs modifications structurelles en seraient à l'origine.

Au niveau environnemental, les neurones sont liés à un système vasculaire (barrière hématoencéphalique), un système glial (astrocytes) et au liquide céphalorachidien (LCR). Les interactions entre ces systèmes mais aussi avec le métabolisme énergétique peuvent intervenir dans l'apparition, l'entretien et l'arrêt des crises épileptiques. [37]

### **1.1.6. Etiologie**

#### **1.1.6.1. Facteurs génétiques et acquis**

Samuel Auguste TISSOT est l'un des premiers à avancer la notion de « *disposition du cerveau* » dans le domaine de l'épilepsie. Il décrit les causes de l'épilepsie dans le Traité de l'Epilepsie en 1770 : « *Pour produire l'épilepsie, il faut nécessairement deux choses : 1° une disposition du cerveau à entrer en contraction plus aisément qu'en santé ; 2° une cause d'irritation qui mette en action cette disposition* ». [39]

La première de ces causes est la « cause prédisposante ». Elle correspond aux facteurs génétiques. En effet, comme décrit précédemment dans la physiopathologie de l'épilepsie, des mutations génétiques ont été décrites dans plusieurs études. L'une d'elles, révèle une mutation du gène SCN1A qui code pour une sous-unité du canal sodium voltage-dépendant. Une étude japonaise réalisée chez 14 patients souffrant d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson a montré que 10 d'entre eux présentaient une mutation hétérozygote de ce gène. Cette mutation serait donc responsable de la synthèse d'une protéine tronquée. [40] De nombreux gènes prédisposant à l'épilepsie existent donc. Cette prédisposition génétique se traduit par l'apparition des crises à un âge donné (l'expression du gène étant liée à l'âge) et ceci en l'absence de toute lésion cérébrale acquise. A l'inverse, certaines lésions acquises peuvent suffire à déclencher une épilepsie. Mais à lésion égale, la probabilité de crise chez un sujet ayant un parent au premier degré atteint d'une épilepsie, est plus élevée par rapport à la population générale. [13]

La seconde cause est la « cause déterminante » selon TISSOT. Elle est relative aux facteurs acquis qui sont très divers : métaboliques, toxiques, infectieux, vasculaires, traumatiques, tumorales... (Figure 3).

Les causes acquises peuvent être lésionnelles ou non.

Les étiologies lésionnelles recouvrent les causes tumorales, traumatiques, vasculaires et infectieuses. Elles seront envisagées en fonction de la clinique et confirmées par l'imagerie.

Les sujets atteints d'une tumeur cérébrale présentent une fréquence élevée de crises épileptiques, environ 30 à 50 %. L'incidence des tumeurs cérébrales chez les sujets épileptiques n'est que de 4 %. La fréquence de l'étiologie tumorale est donc faible. Deux cas peuvent se présenter : soit les crises épileptiques sont inaugurales et permettent la découverte d'une tumeur cérébrale, soit ces crises sont plus tardives et sont donc la conséquence de l'évolution de la tumeur. La fréquence de ces crises inaugurales est variable mais leur présence constitue notamment un facteur de risque de pharmacorésistance vis-à-vis des médicaments antiépileptiques. [41]

Parmi les causes traumatiques, la survenue d'un événement épileptique est trois fois plus important chez un individu présentant un traumatisme crânien que dans la population générale. 5 % des épilepsies seraient dues à un traumatisme crânien. [42] L'épilepsie post-traumatique (EPT) se définit comme « une *épilepsie due à une lésion provoquée par un traumatisme crânien et apparaissant après un certain temps d'incubation* ». [13] Une étude portant sur 90 patients, victimes d'un traumatisme crânien sévère (suite à des accidents de

la voie publique ou à une chute) a tenté d'évaluer l'incidence de l'EPT et la date de survenue de la première crise. [43] Cette étude révèle que l'incidence d'une EPT est comprise entre 16,6 % (incidence observée) et 21,6 % (incidence calculée). Elle montre également que dans 66,6 % des cas, la première crise a eu lieu dans la première année suivant le traumatisme crânien, dans 80 % des cas dans les deux premières années et aucune crise ne survient après 5 ans. [43]

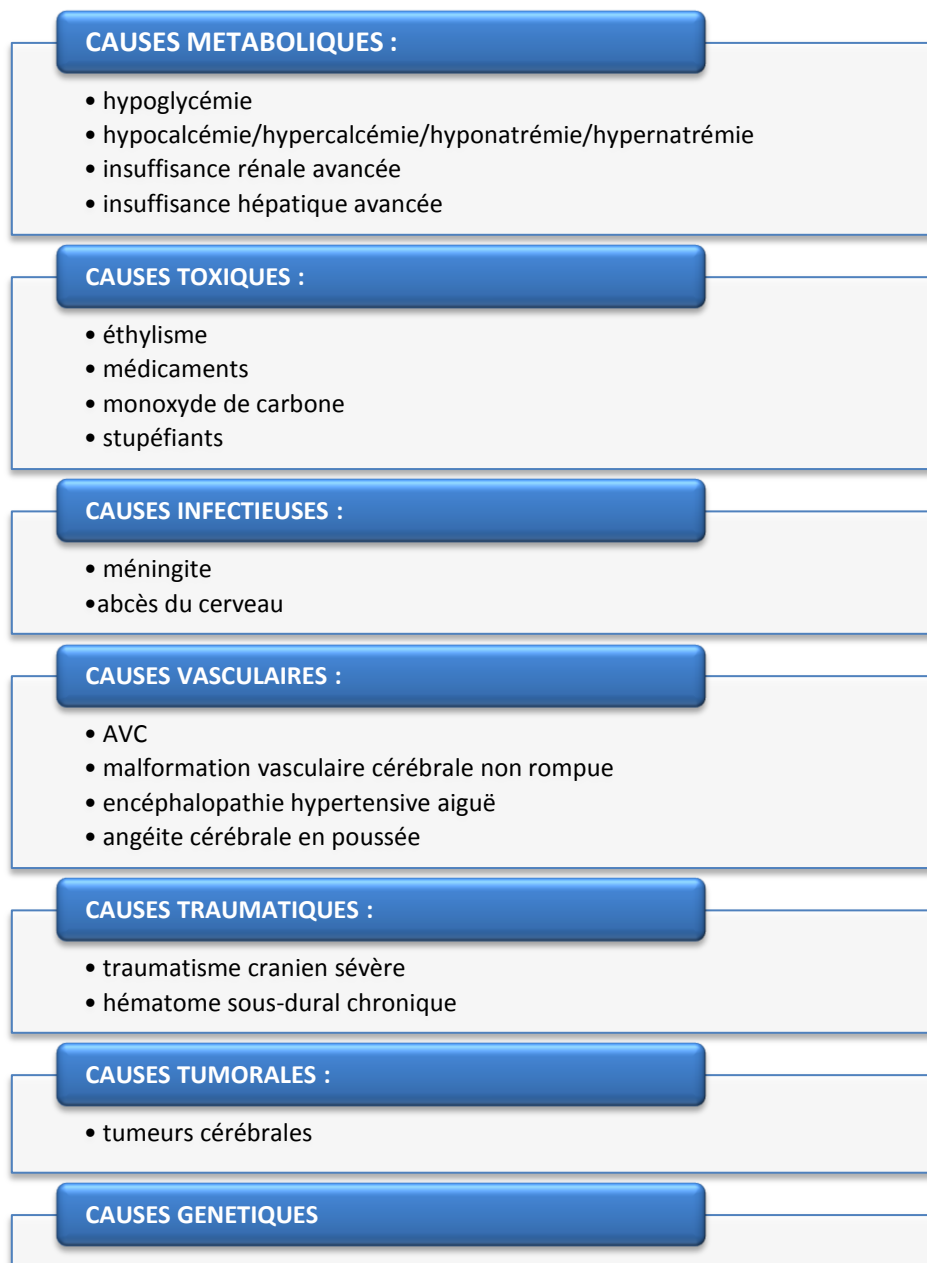


Figure 3 : Principales causes des crises épileptiques

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la cause vasculaire la plus fréquente. Les lésions vasculaires cérébrales sont responsables d'épilepsie chez 10 % des adultes et 30 à

50 % chez les personnes âgées. De plus, le risque d'épilepsie chez un sujet présentant un AVC serait multiplié par 20 par rapport à un sujet de la population générale, à âge égal. Il faut distinguer deux types de crises : les crises précoces qui surviennent dans les sept premiers jours après l'AVC et les crises tardives qui apparaissent dans les deux ans suivant l'AVC. De plus, les AVC sont responsables de 20 à 30 % des cas de mal épileptique chez l'adulte. [44]

Les causes infectieuses sont plus fréquentes dans les pays en voie de développement. Ces infections cérébrales sont variables d'un continent à l'autre : la cysticerose cérébrale en Amérique latine, le paludisme et la méningite en Afrique et la cysticerose cérébrale et la tuberculose en Inde. [25]

Les étiologies non lésionnelles sont, quant à elles, envisagées en fonction de la clinique et du contexte.

Parmi les causes métaboliques, la glycémie, la calcémie et la natrémie peuvent être impliquées. L'hypoglycémie se manifeste par exemple par des crises généralisées tonico-cloniques. De même, une insuffisance rénale sévère peut engendrer des myoclonies. [14]

L'alcool éthylique est un toxique impliqué à plusieurs niveaux dans les crises épileptiques. Sa consommation excessive et inhabituelle est susceptible d'entraîner une « ivresse convulsive ». Des crises convulsives généralisées peuvent également apparaître en cas de sevrage chez un éthylique chronique et ceci quelques heures à quelques jours après l'arrêt de la prise d'alcool. Leur incidence est d'environ 8% au cours des sevrages alcooliques. Dans ces deux cas, un traitement antiépileptique chronique ne sera pas installé. En revanche, dans le cas de l'épilepsie alcoolique ou éthylique un traitement chronique peut être envisagé. Celle-ci se caractérise par « *la répétition spontanée de crises épileptiques chez un alcoolique chronique en l'absence d'autres explications* ». Le délai d'apparition des premières crises est d'une dizaine d'années. [14,45] Dans le cas des toxiques illicites, il convient de citer la cocaïne qui lors d'une utilisation accrue peut engendrer des convulsions.

Certains médicaments peuvent aussi être impliqués. C'est le cas de médicaments agissant au niveau du SNC et qui interviennent dans les systèmes inhibiteurs ou excitateurs. Ceci peut être consécutif d'une imprégnation chronique avec les antidépresseurs imipraminiques par exemple, d'un surdosage avec le lithium notamment ou d'un sevrage avec les benzodiazépines ou les barbituriques. [14]

Les causes de l'épilepsie résultent donc de la conjonction de facteurs génétiques et de facteurs acquis.

### 1.1.6.2. Facteurs favorisant ou déclenchant la survenue de crises

Certains facteurs extérieurs ou exogènes sont susceptibles de favoriser ou d'entraîner la survenue de crises épileptiques chez un individu épileptique. Ces facteurs ou situations n'engendrent normalement pas de crises dans la population générale.

Ces crises peuvent être notamment déclenchées par des stimulations lumineuses. Les sources lumineuses à l'origine de crises « photosensibles » sont nombreuses : passage de la pénombre d'une maison à l'ensoleillement extérieur, alternance d'ombre et de lumière due aux arbres bordant une route ou aux rayons d'une roue qui tourne, lumières des boîtes de nuit, jeux vidéo, écran de télévision ou d'ordinateur... Mais il n'est question d'épilepsie photosensible que lorsqu'une crise est détectée lors d'une stimulation lumineuse intermittente au cours d'un EEG. La nature de ces crises est variable : généralisées, myocloniques ou absences ; mais la tranche d'âge touchée est précise ; elles ne touchent en effet que les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, la photosensibilité des crises disparaissant spontanément vers l'âge de 24 ans. [13] Parmi les épilepsies photosensibles, l'épilepsie photogénique pure se distingue par son mode de déclenchement. En effet, les crises sont provoquées uniquement par la télévision (associée ou non aux jeux vidéo). Cette épilepsie, également appelée « épilepsie de la télévision », constituent 30 % des crises photosensibles. [46]

Plus étonnant, des crises épileptiques peuvent être déclenchées au contact de l'eau chaude : c'est l'« épilepsie à l'eau chaude ». Cette épilepsie touchant principalement les jeunes enfants et majoritairement les garçons, se manifeste le plus souvent par des crises partielles complexes. Ces crises résultent de la conjonction d'un stimulus tactile et d'un stimulus thermique. Leur fréquence est méconnue et semble rare en Europe faute d'étude. En effet, la majorité des cas recensés proviennent d'Asie : 279 cas observés dans le sud de l'Inde entre 1980 et 1983, une vingtaine de cas au Japon et une dizaine en Turquie. Ceci pourrait s'expliquer par des coutumes locales : la population étudiée en Inde aurait pour habitude de se baigner dans une eau très chaude (40 à 50°C). Cette épilepsie est cependant bénigne et évolue favorablement en diminuant notamment la température du bain. [47]

Les crises dites « audiogéniques » sont provoquées par des afférences auditives : un bruit inattendu, des sons rythmiques ou monotones, une voix humaine ou de la musique. Les crises peuvent être également provoquées par : la lecture (« épilepsie de la lecture »), le mouvement (« épilepsie-sursaut »), l'alimentation ou encore le toucher. [13]

Outre les divers stimuli précédemment cités, la fréquence des crises peut varier en fonction d'autres facteurs et notamment sous l'effet des hormones. En effet, les hormones ovariennes influenceraient la survenue des crises : les estrogènes, excitateurs, faciliteraient

les décharges et donc les crises épileptiques et à l'inverse, la progestérone serait inhibitrice et protectrice. La fréquence des crises pourrait ainsi varier en fonction du cycle menstruel : c'est l' « épilepsie catéméniale » qui correspond à « *la survenue ou la recrudescence habituelles des crises lors d'une ou plusieurs phases du cycle menstruel* ». [13,48]

De nombreuses études ont montré le lien entre le sommeil et l'épilepsie. En effet, le sommeil ainsi que sa privation entraînent des anomalies électroencéphalographiques chez les sujets épileptiques, facilitant la survenue de crises. De plus, il a été montré que la privation de sommeil permettait de mettre en évidence ces anomalies électriques alors qu'un EEG standard ne le permettait pas, ceci facilitant donc le diagnostic. [49,50]

L'usage abusif d'excitants tels que l'alcool, le café ou le cannabis serait également susceptible de déclencher des crises chez les sujets épileptiques de même que le stress. [10]

### **1.1.7. Diagnostic**

Face à un premier épisode de crise, la prise en charge s'oriente en premier lieu vers la recherche d'une cause occasionnelle urgente, telle qu'une infection du SNC, vers l'exclusion d'un état de mal épileptique et enfin vers la confirmation du diagnostic de crise. Chez les enfants, la survenue d'une crise est fréquente avant l'âge de cinq ans mais cet épisode est le plus souvent unique et en lien avec la fièvre (convulsions fébriles). Ceci ne doit cependant pas être négligé car c'est durant l'enfance que la majorité des épilepsies apparaissent. [51] C'est pourquoi, devant la récurrence des crises, un diagnostic devra être proposé afin d'instaurer ou non un traitement antiépileptique. Cette démarche ne constitue pas une urgence et sera effectuée par un spécialiste (neurologue ou neuropédiatre) afin d'établir le bon diagnostic et une prise en charge la plus adaptée.

Ce diagnostic est principalement basé sur la clinique et pourra être conforté par l'EEG. [14,52] Dans un premier temps, il faudra établir la nature des crises afin d'établir le diagnostic positif des crises puis dans un second temps, rechercher leur cause et classifier le type d'épilepsie, c'est la démarche syndromique.

#### **1.1.7.1. Détermination de la nature des crises épileptiques**

##### **1.1.7.1.1. Interrogatoire**

Les crises épileptiques sont des événements brefs. Les médecins ne sont donc que très rarement témoins de ces crises. De ce fait, un interrogatoire précis auprès du patient ou de son entourage est indispensable afin d'établir une description des crises.

Chez l'enfant, l'interrogatoire est difficile voire impossible compte tenu de son âge ou de sa difficulté à s'exprimer. De plus, une amnésie des crises est le plus souvent présente. Le témoignage de l'entourage est donc primordial. Une anamnèse précise du déroulement des crises auprès d'une tierce personne (parents de l'enfant, conjoint, connaissances, collègues de travail...) est ainsi établie. [52]

Il faudra connaître le moment de la journée (veille/sommeil), le lieu et l'occupation du patient lors de l'apparition des premiers signes anormaux. Le médecin orientera l'interrogatoire notamment pour connaître la présence de certains éléments caractéristiques :

- une perte de connaissance, une altération de la conscience ;
- une modification du regard : regard vide, révulsion oculaire ;
- des secousses musculaires, affectant tout ou une partie du corps, des automatismes moteurs, des spasmes toniques, une atonie : chute de la tête ou chute au sol ;
- le caractère paroxystique (début et fin brutaux) et la durée de la crise ;
- un sommeil, une confusion mentale, une morsure de langue, une perte d'urine, des céphalées ou des courbatures constatés après la crise. [53]

Cette première approche de la crise permettra secondairement d'avoir une première idée sur la nature de la crise : partielle ou généralisée.

L'interrogatoire s'orientera ensuite vers les antécédents personnels et familiaux d'épilepsie et le développement psychomoteur et intellectuel antérieur. Il faut également s'interroger sur les circonstances de la survenue de la crise et rechercher des facteurs favorisants (stimulation lumineuse, privation de sommeil...), une prise de médicaments ou de toxiques pouvant abaisser le seuil épileptogène, un sevrage en cours (alcool), un traumatisme crânien récent ou une affection en cours. [24]

#### **1.1.7.1.2. Examen clinique**

Dans le cas où le médecin assisterait à une crise, il évaluera notamment l'état de conscience et neurologique du patient. Il recherchera des signes méningés et la présence de fièvre notamment chez l'enfant. En effet, la prise de la température rectale doit être systématique chez l'enfant de moins de cinq ans au cours d'une crise pour éliminer le diagnostic de convulsions fébriles. [51]



### 1.1.7.1.3. Diagnostic différentiel

Les crises épileptiques sont susceptibles d'être confondues avec de multiples affections proches. Il est donc capital d'éliminer ces affections avant d'établir un diagnostic positif d'épilepsie.

C'est notamment le cas des crises généralisées tonico-cloniques qui peuvent être assimilées à des syncopes convulsives ou à des crises psychogène non épileptiques. Ces dernières sont des manifestations paroxystiques qui représenteraient 20 à 30 % des « crises pharmacorésistantes ». Seul l'enregistrement vidéo-EEG permet leur distinction avec de véritables crises épileptiques. [54]

Les crises partielles simples peuvent quant à elles être confondues avec un accident ischémique transitoire (AIT). En 2004, l'ANAES (remplacée en 2005 par la Haute Autorité de Santé, HAS) définit de manière classique l'AIT comme « *un déficit neurologique ou rétinien de survenue brutale, d'origine ischémique, correspond à un systématisation vasculaire cérébrale ou oculaire et dont les symptômes régressent totalement en moins de 24 heures* ». [55] Les crises partielles simples peuvent également être confondues avec des migraines (avec aura), des crises d'angoisses ou des attaques de paniques. [14]

### 1.1.7.1.4. Examens complémentaires

#### ▪ Examens biologiques

De manière générale, devant une première crise épileptique (Tableau 3), un bilan biologique est réalisé. Il peut comporter : NFS, plaquettes, TP, TCA, ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie, calcémie, phosphorémie, magnésémie... Ceci dans le but d'éliminer une origine métabolique.

En fonction du contexte et de l'interrogatoire, une alcoolémie peut être réalisée. De même, en cas de suspicion de causes toxiques, un dosage sanguin de médicaments ou une recherche sanguine ou urinaire seront effectués.

Enfin, face à une fièvre, des hémocultures et une ponction lombaire peuvent être réalisées afin d'éliminer une suspicion d'infection cérébrale. [24]

#### ▪ Electroencéphalogramme (EEG)

L'EEG est un examen de base dans la démarche diagnostique. Afin de déterminer au mieux la nature d'une crise, son enregistrement à l'aide d'un EEG de longue durée ou d'un

monitoring vidéo-EEG constitue donc une aide précieuse. Cependant, ceci n'est pas toujours réalisable et son enregistrement s'effectue la plus part du temps après une crise.

Cet examen permet d'enregistrer l'activité électrique du cerveau. Il est facile à réaliser, non douloureux et peut-être effectué en laboratoire, au lit du patient ou en unité de soins intensifs. [56,57] Il doit être effectué dans les 24 heures suivant la crise afin de visualiser les activités paroxystiques anormales intercritiques. [58]

L'EEG permet donc de conforter le diagnostic. Il peut également orienter vers une étiologie symptomatique aiguë telle qu'un AVC. En revanche, un EEG normal n'exclut pas le diagnostic positif d'épilepsie. De plus, en cas d'absence d'anomalies sur l'EEG, un EEG de sieste ou un EEG de sommeil peuvent être indiqués afin de mettre en évidence une « sensibilité épileptique ». En effet, 20 à 25 % des épileptiques feraient des crises durant la nuit. La vidéo-EEG qui correspond à un enregistrement simultané et synchronisé de l'EEG et du comportement du patient participe également à cette enquête diagnostique. Enfin, l'EEG est indispensable dans le suivi thérapeutique chez un épileptique connu. [59]

Tableau 3 : Bilan d'une première crise chez l'enfant

Dr M. Milh, Pr B. Chabrol, Epilepsie de l'enfant, La revue du praticien, 2009

Investigations	Anomalies recherchées	Indications
<b>Bilan biologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyponatrémie, hypoglycémie, hypocalcémie</li> <li>– Intoxication, hypoglycémie, insuffisance rénale, trouble hématologique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Systématique avant 12 mois</li> <li>– Aucun examen systématique avant 6 mois si examen clinique normal</li> <li>– Si troubles de la conscience prolongés</li> </ul>
<b>Imagerie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Scanner cérébral : hématome sous-dural chez le nourrisson, lésion nécessitant une prise en charge urgente</li> <li>– IRM encéphalique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Systématique avant 12 mois en l'absence de fièvre</li> <li>– Uniquement si examen neurologique anormal ou troubles de la conscience prolongés</li> <li>– Pas d'indication en urgence</li> </ul>
<b>Examen du LCR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Recherche d'une infection du SNC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Seulement en cas de fièvre</li> </ul>

## ▪ Imagerie cérébrale

De manière générale, l'IRM sera effectuée sans urgence et en fonction des résultats de l'EEG. Elle aura pour objectif de rechercher l'étiologie de l'épilepsie telle qu'une tumeur ou une malformation. [60] Une imagerie en urgence ne sera réalisée qu'en cas de convulsions fébriles atypiques chez un enfant de 1 à 5 ans ou de convulsions chez un nourrisson.

### 1.1.7.2. Recherche de la cause et classification de l'épilepsie

L'intérêt du diagnostic syndromique est d'identifier l'étiologie des crises épileptiques afin d'établir le type de syndrome épileptique impliqué. Cette étape est capitale car elle conditionne par la suite la prise en charge. En effet, certains syndromes ne seront pas traités tandis que d'autres nécessiteront un traitement antiépileptique chronique. Or, il est connu que des médicaments antiépileptiques sont susceptibles d'aggraver certains syndromes épileptiques (Annexe 3).

Le diagnostic étiologique repose sur :

- l'interrogatoire et l'examen clinique (examen neurologique soigneux) ;
- les résultats des examens biologiques ;
- l'EEG, l'imagerie cérébrale ;
- le bilan génétique.

Il faut ensuite intégrer toutes ces informations dans un syndrome épileptique. [13]

## **1.2. Prise en charge de l'épilepsie**

L'objectif principal de la prise en charge thérapeutique est de contrôler ou au moins de réduire la fréquence des crises qui constituent un « handicap » pour le patient épileptique. Idéalement, la suppression totale des crises est recherchée et ceci sans effets indésirables. Le choix de la prise en charge est donc basé, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant sur la balance bénéfice-risque.

### **1.2.1. Traitement pharmacologique**

Durant de longues années, seuls quatre médicaments antiépileptiques étaient principalement utilisés : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et valproate de sodium, mis sur le marché entre les années 1910 et 1960. Aujourd'hui, plusieurs dizaines sont disponibles. Cependant, tous ne sont pas dépourvus d'effets indésirables.

#### **1.2.1.1. Historique**

La thérapeutique antiépileptique est née en 1857, quand Sir Charles Locock présente ses résultats à la Société royale de médecine et de chirurgie de Londres. Il utilise, alors le bromure de potassium qui soulage l'épilepsie mais ne la guérit pas encore. [61]

Le phénobarbital fut découvert en 1912 par Hauptman qui met en évidence les propriétés anticonvulsivantes de cette molécule. Cette dernière a été l'une des molécules antiépileptiques les plus utilisées bien qu'elle possède des effets hypnotiques. En 1938, Putman et Meritt présentent le pouvoir protecteur de la phénytoïne, en découlera l'apparition de la famille des hydantoïnes. A partir de 1951, deux nouveaux groupes font leur apparition : les succinimides, dont seul l'éthosuximide reste utilisé en thérapeutique et les amides avec le béclamide et l'atrolactamide retirés aujourd'hui du marché.

En parallèle, vont se développer d'autres molécules utilisées à des fins thérapeutiques différentes mais dont les effets anticonvulsivants vont être mis en évidence :

- la carbamazépine utilisée dans les névralgies,
- les benzodiazépines : diazépam, nitrazépam, clonazépam et clobazam.

Le valproate de sodium est introduit en thérapeutique en 1967, grâce à Carraz qui met en évidence la capacité de cette molécule à augmenter le taux cérébral de GABA, celle-ci étant utilisée jusqu'alors comme solvant organique.

Durant les trente années qui suivront, l'arsenal thérapeutique stagnera hormis des adaptations galéniques ou pharmacocinétiques de médicaments antiépileptiques déjà existants (formes à libération prolongée, fosphénytoïne...).

Au début des années 1990, de nouvelles molécules font leur apparition : vigabatrin, gabapentine, lamotrigine... Au début des années 2000, une dizaine de nouvelles molécules sont mises sur le marché avec notamment le lévétiracétam en 2001, la prégabaline en 2004 (également indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques et centrales chez l'adulte [62]) ou le zonisamide en 2005 (Tableau 4).

### 1.2.1.2. Classification

De nos jours, plus d'une vingtaine de médicaments antiépileptiques sont disponibles. Il n'existe pas de classification officielle des médicaments antiépileptiques. A l'origine, ils étaient classés en fonction de leur structure chimique, mais cette classification est devenue désuète avec l'apparition de nouvelles molécules de structures très diverses.

Ils peuvent être classés de manière purement chronologique (tableau 4) en quatre générations en fonction de leur date d'apparition. [63]

Tableau 4 : Classification chronologique des médicaments antiépileptiques

R. Bordet, Pharmacologie des antiépileptiques : d'une génération à l'autre, Lettre du Pharmacologue, 2002

Première génération	Deuxième génération	Troisième génération	Quatrième génération
Phénobarbital (1912) Phénytoïne (1938) Primidone (1953)	Carbamazépine (1960) Ethosuximide (1962) Valproate de sodium (1967) Progabide* (1984) Benzodiazépines	Vigabatrin (1990) Gabapentine (1994) Felbamate (1995) Lamotrigine (1995) Tiagabine (1997) Topiramate (1998) Oxcarbazépine (2000)	Lévétiracétam (2000) Prégabaline (2004) Zonisamide (2005) Ganaxolone Rémacémide Losigamone Rufinamide Rétigabine Valrocémide Stiripentol
* retiré du marché			

Cependant, certains auteurs distinguent trois groupes :

- les antiépileptiques conventionnels ou de première génération, qui regroupent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'éthosuximide, l'acide valproïque et les benzodiazépines ;
- les nouveaux antiépileptiques ou de deuxième génération, regroupant la lamotrigine, la gabapentine, la vigabatrine, la prégabaline, la tiagabine, le topiramate, l'oxcarbazépine, le felbamate et le stiripentol ;
- les antiépileptiques de troisième génération avec le lévétiracétam et le zonisamide. [61]

### 1.2.1.3. Mécanisme d'action

La plupart des médicaments antiépileptiques vont agir sur l'altération de la balance entre les stimuli excitateurs et inhibiteurs au niveau neuronal.

Au niveau cellulaire, trois mécanismes de base se distinguent :

- la modulation des canaux ioniques potentiel-dépendants : les canaux calciques, sodiques et potassiques ;
- l'augmentation de l'inhibition de la neurotransmission médiée par l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ;
- la diminution des propriétés excitatrices de la neurotransmission en particulier glutamate-ergique. [61]

#### 1.2.1.3.1. Médicaments modulant les canaux ioniques voltage-dépendants

##### ▪ **Bloqueurs des canaux sodiques**

Au niveau du SNC, les flux sodiques entrant interviennent dans la survenue et la fréquence des phénomènes de dépolarisation, cette dernière étant induite par un potentiel d'action neuronal. Ces flux sont sous le contrôle des canaux sodiques potentiel-dépendants et jouent donc un rôle dans l'excitabilité intrinsèque du SNC. [64]

Ces canaux sodiques neuronaux possèdent plusieurs sous-unités qui constituent au travers de la membrane plasmique un canal potentiel-dépendant. Ils se composent principalement d'une sous-unité  $\alpha$  qui forme le canal et qui s'associe à deux sous-unités  $\beta 1$  et  $\beta 2$ .

Les canaux vont adopter successivement trois états fonctionnels : fermé activable, ouvert et fermé inactivable. En effet, dans les conditions de potentiel normal, ces canaux sont à l'état fermé activable. Lors d'une dépolarisation, ils s'activent et s'ouvrent permettant le flux des ions. Les canaux sodiques passent ensuite dans une phase dite réfractaire, ils sont difficilement réactivables. Une repolarisation de la membrane neuronale permet de remettre le canal dans un état activable par une nouvelle dépolarisation. Mais ceci nécessite quelques millisecondes.

Les médicaments de cette catégorie qui sont majoritairement employés en thérapeutique agissent en favorisant l'état fermé inactivable des canaux sodiques, ceci résultant d'une stabilisation de la membrane présynaptique. Ils sont donc responsables d'une inhibition de l'hyperactivité neuronale et d'une diminution de la libération des neurotransmetteurs excitateurs (glutamate et aspartate).

Les médicaments antiépileptiques ciblant ces canaux sodiques neuronaux sont nombreux : carbamazépine, fosphénytoïne, lamotrigine, oxcarbazépine, phénytoïne et topiramate.

#### ▪ **Bloqueurs des canaux calciques**

Le rôle du calcium est essentiel dans le contrôle de l'excitabilité et des fonctions neuronales.

La structure des canaux calciques potentiel-dépendants est fortement similaire à celle des canaux sodiques. Ils sont composés d'une sous-unité  $\alpha 1$  transmembranaire qui constitue le canal, lui confère ses propriétés potentiel-dépendantes et s'associe à d'autres sous-unités :  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ .

Les flux calciques sont possibles grâce à la présence d'ionophores voltage ou neurotransmetteurs-dépendants. Il existe deux types de canaux : de bas seuil d'activation ou de haut seuil d'activation, en fonction du potentiel nécessaire à leur activation. Les canaux calciques de sous-type T, de bas seuil d'activation seraient les plus impliqués dans la genèse des épilepsies. Les canaux de sous-type L, N, P, Q et R de haut seuil d'activation sont impliqués dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs au niveau des synapses. [61,64]

Les médicaments qui inhibent ces canaux de type T sont l'éthosuximide et le valproate de sodium. La gabapentine et la prégabaline interagiraient avec la sous-unité  $\alpha 2$ - $\delta$  des canaux calciques. Enfin, la lamotrigine inhibe les canaux calciques de sous-type N et P.

En conséquence, la liaison de ces médicaments avec le canal réduit l'influx calcique, diminuant ainsi la libération des neurotransmetteurs excitateurs.

- **Activateurs des canaux potassiques**

Les canaux potassiques neuronaux, de nature protéique et de structure tétramérique sont constitués d'une quarantaine de sous-unités distinctes. Ces canaux impliqués dans l'excitabilité sont responsables de la repolarisation membranaire après l'activation des canaux sodiques.

Les médicaments activateurs de ces canaux vont donc hyperpolariser la membrane neuronale et limiter ainsi la propagation du potentiel d'action.

L'un des effets anticonvulsivants de l'oxcarbazépine serait l'augmentation de la conductance du potassium. [61]

#### 1.2.1.3.2. Médicaments interférant avec la neurotransmission

- **Sur le système GABA-ergique**

Ce système de neurotransmission a été le plus étudié dans l'épilepsie. En fait, il est reconnu que son inhibition provoque des convulsions et que son activation a des effets anticonvulsivants.

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur chez les mammifères. Le GABA synthétisé à partir du glutamate sous l'effet de l'acide glutamique décarboxylase (GAD), est libéré dans la fente synaptique. Il pourra alors agir sur trois récepteurs post-synaptiques distincts : GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> et GABA<sub>C</sub>. Le GABA<sub>A</sub> est un récepteur ionotrophique couplé à un canal à chlorure. La fixation du neurotransmetteur GABA sur ce récepteur-canal GABA<sub>A</sub> va provoquer l'ouverture du canal et l'entrée des ions chlorures dans la cellule provoquant l'hyperpolarisation de la membrane. Après l'activation des récepteurs, le GABA est recapturé par des systèmes de transport actif. Quatre transporteurs transmembranaires ont été identifiés : GAT-1, GAT-2, GAT-3 et BGT-1, ce dernier s'exprimant principalement à l'extérieur du SNC. Le GABA est ensuite recyclé en neurotransmetteur ou dégradé en acide succinique semi-aldéhyde par la GABA-transaminase (GABA-T). [65]

Le vigabatrin inhibe cette enzyme GABA-T, responsable de la dégradation du GABA. Ceci permet d'augmenter le temps de présence du GABA dans la fente synaptique entraînant une inhibition prolongée. Le tiagabine bloque le transporteur GAT-1 ce qui diminue la recapture du GABA par les cellules gliales et neuronales. Les benzodiazépines



(diazépam, clonazépam, clobazam et lorazépam) se fixent sur ce récepteur-canal au niveau d'un site spécifique (différent du site de fixation du GABA) tandis que les barbituriques (phénobarbital et primidone) se fixent sur un autre site que celui des benzodiazépines. Cette fixation est responsable d'une potentialisation des flux chlorures entrant, permettant l'hyperpolarisation de la cellule neuronale. En effet, les benzodiazépines augmentent la fréquence d'ouverture du canal alors que les barbituriques augmentent le temps d'ouverture du canal. Les benzodiazépines et les barbituriques potentialisent donc l'activité du GABA qui est inhibiteur, mais ceci n'est possible qu'en présence du GABA sur son site puisque c'est lui qui permet l'ouverture du canal. Par comparaison, le progabide (retiré du marché) se fixe directement sur le site GABA du récepteur permettant son ouverture même en l'absence du neurotransmetteur. Le stiripentol agirait soit par blocage de sa recapture soit par inhibition de sa dégradation par action sur la GABA-T. Le valproate de sodium et la gabapentine augmentent la transmission inhibitrice par action sur le système GABA-ergique mais leur mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé, de même pour le zonisamide, le felbamate ou le topiramate.

- **Sur le système glutamate-ergique**

Actuellement aucun médicament antiépileptique utilisé en thérapeutique n'exerce une action directe sur le système glutamate-ergique. Seule la lamotrigine semble diminuer la libération de glutamate, mais ceci est la conséquence de son action sur les canaux sodiques voltage-dépendant.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur chez les mammifères. Son administration chez l'animal induit des convulsions.

Sous l'effet de la glutaminase, le glutamate est synthétisé à partir de la glutamine. Une fois libéré dans la fente synaptique, il peut se fixer sur deux grand types de récepteurs : les récepteurs ionotropiques (associés à un canal ionique membranaire) et les métabotropiques (non associé à un canal). Il est ensuite pris en charge par des transporteurs spécifiques. Il est notamment recapturé par les cellules gliales qui le transforment en glutamine sous l'effet de la glutamine synthase. Les récepteurs ionotropiques, de nature tétramériques ou pentamériques, sont classés en trois sous-types : AMPA (acide  $\alpha$ -amino-(3-hydroxy-5-méthyllisoxazol-4-yl)-propionique), Kainate et NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Ce sont des récepteurs-canaux perméables au sodium, au potassium et au calcium en fonction de leur composition et du sous-type. Les sous-types AMPA et Kainate interviennent dans la neurotransmission excitatrice rapide tandis que les récepteurs NMDA sont impliqués dans les processus d'excitation lente et au long court. [61]

Le topiramate qui agit principalement sur les canaux sodiques, bloque également les récepteurs AMPA/Kainate, bloquant ainsi les récepteurs NMDA en position fermée empêchant ainsi l'excitation neuronale. Le felbamate bloque un site spécifique à glycine qui normalement accroît la fréquence et la durée d'ouverture du canal ionique. Il diminue ainsi les processus d'excitation par réduction de la réponse du récepteur au NMDA. [64]

#### **1.2.1.3.3. Mécanismes d'actions mixtes**

Certaines molécules présentent des mécanismes d'actions intervenant sur plusieurs sites pharmacologiques.

C'est notamment le cas du valproate de sodium. Ce dernier bloque à la fois les canaux sodiques voltage-dépendants et les canaux calciques de type T. Il semble également qu'il augmente la transmission inhibitrice par augmentation du GABA et il diminue la transmission excitatrice. [61,65]

#### **1.2.1.4. Conduite du traitement**

Chez l'adulte comme chez l'enfant, le traitement antiépileptique doit être adapté en fonction du patient et de l'étiologie. Lors de l'instauration d'un traitement antiépileptique chronique, les objectifs principaux sont de supprimer les crises avec un minimum d'effets indésirables. De plus, il est important de bien identifier le type de crise et de syndrome épileptique car certains médicaments antiépileptiques sont susceptibles de les aggraver (Annexe 1). Enfin, l'instauration d'un traitement dès la première crise n'est pas recommandé d'autant plus qu'après une unique crise, le diagnostic n'est que rarement établi. [52]

Le traitement repose sur quatre grands principes :

- débuter par une monothérapie ;
- choisir le traitement en fonction du type de crise ;
- surveiller le traitement antiépileptique : effets indésirables, observance, surdosage, dosage plasmatique pour certains médicaments ;
- réévaluer régulièrement le traitement. [61]

##### **1.2.1.4.1. Mise en place du traitement**

Avant d'instaurer un traitement antiépileptique, il faut s'assurer du diagnostic de l'épilepsie et supprimer les facteurs favorisants. La mise en place d'une monothérapie adaptée au type de crise est progressive jusqu'au contrôle des crises. En effet pour

minimiser les effets indésirables, le médicament antiépileptique est introduit à faible dose (en général un quart à un tiers de la dose supposée nécessaire) puis augmentée progressivement par paliers successifs sur 3 à 4 semaines. [61,64]

#### **1.2.1.4.2. Surveillance du traitement**

Cette surveillance englobe à la fois l'évaluation de l'efficacité du traitement et de ces effets indésirables mais aussi l'observance et la recherche d'éventuelles interactions médicamenteuses. Pour certains médicaments, la mesure du taux plasmatique s'avère nécessaire.

#### **1.2.1.4.3. Modification et arrêt du traitement**

En cas d'échec de la première monothérapie (Figure 4), il est nécessaire d'en rechercher les causes. Ce n'est qu'après avoir éliminé toutes les sources de cet échec thérapeutique qu'il sera envisagé de changer de médicament antiépileptique. Pour cela, il convient d'introduire le médicament relais progressivement et en complément du médicament initial. Cependant, si le médicament relais est un inducteur enzymatique, la posologie du médicament initial devra être augmentée avant l'instauration du médicament relais. Si la deuxième monothérapie échoue également, il faut opter pour une troisième ou un traitement combiné par deux médicaments antiépileptiques. Cette bithérapie présente le plus souvent une moins bonne tolérance et observance pour une efficacité qui n'est pas significativement supérieure aux deux mêmes molécules mais administrées seules [52,61]

L'arrêt du traitement antiépileptique peut être envisagé si le sujet ne présente plus de crise après plusieurs années (3 à 5 ans) et avec l'accord éclairé du patient. Ce sevrage ne pourra s'effectuer que si les bénéfices et les risques ont été étudiés par le neurologue avec le patient et notamment les conséquences sur le plan psychosocial. Il s'effectue par une diminution progressive des doses par paliers étalés sur plusieurs semaines à plusieurs mois et ceci afin d'éviter les risques de sevrage et d'effet rebond. [24,52] Cependant l'arrêt du traitement n'est pas envisageable dans tous les cas d'épilepsie. En effet, les récurrences avec l'épilepsie myoclonique juvénile ou l'épilepsie généralisée photosensible sont très fréquentes à l'arrêt du traitement tandis que l'arrêt du traitement peut être envisagé au bout de 1 à 2 ans dans les absences de l'enfance. [61]

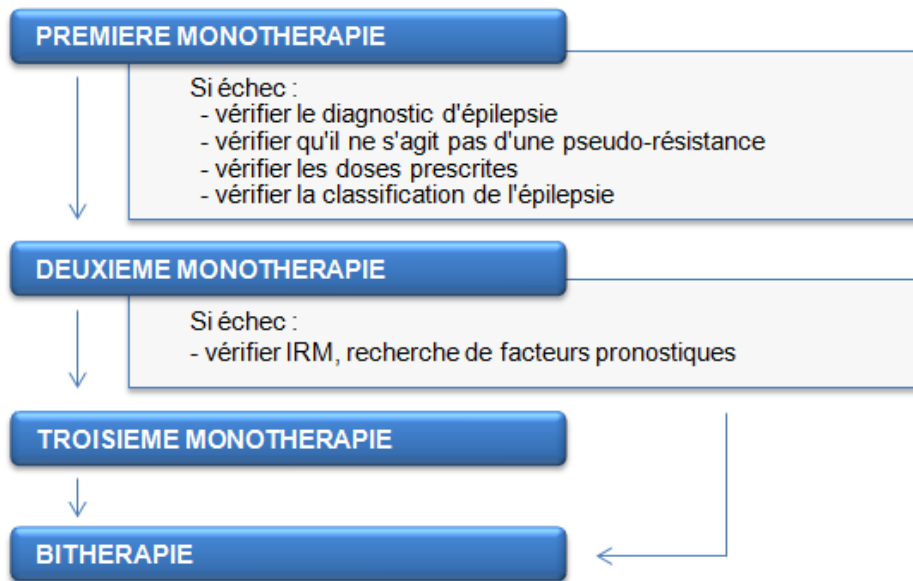


Figure 4 : Stratégie de traitement de l'épilepsie

J. CALOP, S. LIMAT, C. FERNANDEZ, Pharmacie clinique et thérapeutique, 3<sup>e</sup> édition, 2008

### 1.2.2. Traitement neurochirurgical

Apparu dans les années 50 avec W. Penfield au Canada, l'objectif du traitement neurochirurgical est de supprimer les crises ou tout du moins d'en diminuer significativement leur fréquence. Réservée à un petit nombre de patients épileptiques, la chirurgie ne garantit cependant pas la suppression définitive des crises bien que les chiffres avancés par de nombreuses études soient encourageants. La chirurgie de l'épilepsie concernerait 12,5 à 25 % des patients présentant une épilepsie partielle pharmacorésistante (EPPR) ce qui représente 6 000 à 12 000 patients en France mais seulement 25 à 50 % de ces patients pourront finalement subir une intervention chirurgicale [1].

Deux approches chirurgicales se distinguent : la chirurgie classique ou conventionnelle à visée curative ou palliative et la stimulation thérapeutique avec notamment la stimulation du nerf vague.

#### 1.2.2.1. Chirurgie conventionnelle

##### 1.2.2.1.1. Indications

Selon la Conférence de consensus sur la Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes, du 3 et 4 mars 2004, « *la chirurgie s'adresse à des épilepsies partielles médicalement intraitables et graves* ». L'objectif de cette chirurgie est « *l'exérèse*

*des structures corticales primitivement affectées par les décharges épileptiques* » afin de supprimer les crises et sans créer un déficit neurologique ou cognitif inacceptable. [66]

### 1.2.2.1.2. Efficacité

Les résultats obtenus dans diverses études sont encourageants mais très variables. Il semble que l'efficacité de la chirurgie conventionnelle soit variable en fonction de la topographie de la zone épileptogène. Afin d'évaluer cette efficacité la plupart des études se réfèrent à la classification d'Engel (Tableau 5).

Tableau 5 : Evaluation des crises postopératoires  
Conférence de consensus sur la Prise en charge des EPPR, 3 et 4 mars 2004

Classification d'Engel modifiée	
<b>Classe I</b>	Patients libres de crises ou crises partielles simples limitées à l'aura.
<b>Classe II</b>	Persistance de rares crises avec diminution de plus de 90 % de la fréquence des crises.
<b>Classe III</b>	Réduction supérieure à 50 % de la fréquence des crises.
<b>Classe IV</b>	Peu ou pas de changement sur la fréquence des crises.

Le pourcentage de patients libres de crises (classe I) varie d'un centre à l'autre entre 33 à 93 %. [67] Dans une étude rétrospective chez des patients opérés entre 2003 et 2008, à Strasbourg, la majorité de patients étaient adultes et ont subi une résection temporale (72%). Un an après l'intervention, 60 % des patients épileptiques étaient libres de crises (classe I) et 62 % ont repris une activité professionnelle ou scolaire. [68]

Toutefois, ces chiffres optimistes sont contrebalancés par le pourcentage élevé de patients qui doivent conserver un traitement pharmacologique après l'intervention. En effet, selon l'étude de Schmidt en 2004 : 25 % des patients libres de crises sont sans traitement et 66 % des patients conservent la prise de médicaments antiépileptiques après l'intervention. [67]

### 1.2.2.1.3. Avantages et limites

De par son efficacité sur les crises, la chirurgie de l'épilepsie offre un gain significatif en termes de qualité de vie et celui-ci est d'autant plus grand que l'intervention chirurgicale a eu

lieu précocément. Ces améliorations sont particulièrement visibles dans le domaine de la santé mentale et de l'activité sociale avec notamment la reprise d'une activité professionnelle ou scolaire. [68,69]

De plus, le traitement chirurgical semble réduire la surmortalité qui est augmentée dans les EPPR et le risque de SUDEP. Mais les résultats des études divergent et ne permettent donc pas d'affirmer avec certitude que la chirurgie diminue le nombre de décès chez les patients épileptiques. [70] Il a également été montré la supériorité de la chirurgie sur les traitements médicamenteux dans les épilepsies temporales pharmacorésistantes. [71]

Cependant, les limites à la chirurgie de l'épilepsie sont nombreuses. Les diverses contre-indications, les risques de complications postopératoires et le coût de la prise en charge de la chirurgie sont autant de limites à son utilisation. [72]

La chirurgie de l'épilepsie expose à deux risques majeurs : le premier est de ne pas réséquer la totalité du tissu épileptogène entraînant un échec thérapeutique et le second est de réséquer une région fonctionnelle pouvant être à l'origine de séquelles cognitives ou comportementales. [71] En conséquence, il est possible de constater : des récurrences, un déficit neurologique postopératoire sévère, une majoration des troubles cognitifs ou un syndrome dépressif postopératoire. En effet, une enquête publiée en 2008 sur les traitements chirurgicaux de l'épilepsie et réalisée à partir d'un questionnaire adressé à 17 centres français, quantifie les risques de complications des chirurgies de résection. [73] Le taux de complications s'élève à 8 % dont seulement 2,5 % de complications majeures avec séquelles et 0,15 % de décès, soit 4 décès et ceci sur 2661 patients répertoriés. Des études similaires ont quant à elles montré une incidence des complications allant de 7,7 à 11 %, comprenant principalement des complications neurologiques et infectieuses. [73]

Enfin, le coût moyen estimé par patient est évalué à 19 395 € pour le bilan préopératoire et l'intervention en France. Cette estimation variant entre 8 798 et 37 423 €, s'explique par le coût important du bilan préopératoire qui comprend notamment un monitoring vidéo-EEG et le nombre de jours d'hospitalisation. [69] Néanmoins, il semble que la chirurgie reste rentable face au coût élevé engendré par la pharmacorésistance. En effet, une étude coût-efficacité réalisée en France en 2004 montre que la chirurgie devient à moyen terme coût-efficace entre 7 et 8 ans après l'intervention chirurgicale. [74]

### **1.2.2.2. Stimulation du nerf vague gauche**

La stimulation du nerf vague (SNV) est une alternative à la chirurgie conventionnelle lorsque celle-ci est impossible soit parce que l'épilepsie est multifocale ou non focale, soit parce que l'exérèse de la région épileptogène expose à un risque élevé de séquelles. [75]

Par ailleurs, elle constitue un traitement symptomatique adjuvant des traitements médicamenteux dans les EPPR. [76] Cette technique non pharmacologique a été réalisée chez plus de 17 000 patients dans le monde. Elle a notamment été approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) en 1997, afin de réduire la fréquence des crises épileptiques chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. [77]

#### **1.2.2.2.1. Principe et méthode**

Le principe de la SNV semble basé sur la désynchronisation des activités corticales mais son mode d'action antiépileptique reste globalement mal connu.

Cette stimulation vagale consiste à implanter chirurgicalement du matériel de stimulation afin de stimuler électriquement et de manière intermittente le nerf vague. Elle est réalisée sous anesthésie générale et dure environ une heure. Une électrode bipolaire est ainsi implantée sur le nerf pneumogastrique dans la région cervicale gauche. Elle est reliée, par tunnellisation, à un générateur d'impulsions implanté dans une poche sous-cutanée intra-claviculaire. Ce générateur stimule de façon intermittente le nerf vague gauche pendant 30 secondes toutes les 5 minutes, 24 heures sur 24. [77,78]

#### **1.2.2.2.2. Efficacité et limites**

Une réduction de 50 % de la fréquence des crises a été constatée chez 31 % des patients ayant eu une stimulation élevée. De plus, 20 % des patients ont observé une réduction de la fréquence des crises supérieure à 75 % après 12 mois. Enfin, il semble qu'il n'y ait pas d'accoutumance de la SNV mais plutôt un effet cumulatif. [77]

La diminution de la fréquence des crises permet d'améliorer certaines fonctions cognitives. Mais il semble que cet effet soit également une conséquence directe de la SNV. De même, des effets bénéfiques sur la vigilance, l'humeur et la mémoire immédiate ont pu être observés. [79]

Les complications postopératoires sont rares : infections des sites opératoires (1,3 %), hématome autour du stimulateur, lésions du nerf entraînant une paralysie de la corde vocale, bradycardie, douleurs ou paralysies faciales. Les effets indésirables de la SNV sont fréquents durant les premiers mois mais s'atténuent avec le temps (2 % après 3 ans) : altération de la voix (37 %), sensations douloureuses lors des trains de stimulation (14%), céphalées, toux, nausées et dyspnée. [77,78]

### **1.3. L'épilepsie pharmacorésistante**

Egalement appelée réfractaire, rebelle, intraitable, sévère, difficile à traiter ou encore répondant mal au traitement, l'épilepsie pharmacorésistante peut être définie simplement comme la persistance de crises malgré le traitement antiépileptique. [80] Elle constitue un problème majeur en épileptologie car ses conséquences sont d'ordre médical, social mais aussi économique.

#### **1.3.1. Définition**

Actuellement, aucune définition internationale de l' « épilepsie pharmacorésistante » ni des critères requis pour son diagnostic n'ont pu être établis, bien que de nombreuses définitions ont été proposées (Tableau 6).

Cependant, le jury de la Conférence de Consensus sur la « Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes » du 3 et 4 mars 2004, retient la définition suivante : « *persistance de crises de nature épileptique certaine suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient compliant suivant depuis au moins 2 ans un traitement antiépileptique correctement prescrit* ». Il précise également qu'il doit y avoir une « *utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins 2 médicaments antiépileptiques majeurs de profil pharmacologique différent, et au moins une association de 2 médicaments antiépileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité* ». [66]

Cette pharmacorésistance présente différents formes :

- totale ou partielle,
- transitoire, intermittente ou durable,
- apparaitre d'emblée ou secondairement. [80]

En effet, elle peut être totale, dans ce cas les crises persistent et leur diminution n'est pas significative. Elle peut être partielle, la fréquence des crises est alors nettement diminuée mais elles restent toujours présentes. La pharmacorésistance peut ensuite être définie comme transitoire lorsque les crises persistent sous traitement mais disparaissent par la suite ou intermittente, la réponse au traitement est favorable (l'épilepsie est dite « pharmacodépendante ») mais après un certain laps de temps les crises réapparaissent. Cette rechute s'observe dans 32 % des cas après une stabilisation thérapeutique de 3 ans et 20 % après 5 ans. [80]



Tableau 6 : Les différentes définitions proposées de la pharmacorésistance  
P. Loiseau, P. Jallon, Epilepsies pharmacorésistantes de l'adulte, Revue neurologique, 1995

Auteurs	Définitions proposées
<b>Fuul-Jensen P. (1986)</b>	« persistance de crises très fréquentes malgré une polythérapie lourde » ou « la gravité de la maladie ne peut être atténuée par les médicaments »
<b>Leppik I.E. (1992)</b>	« une seule crise si elle survient dans l'année du début de la maladie quand, lors de cette crise, la concentration plasmatique d'antiépileptique est dans la zone habituellement efficace »
<b>Jallon P. (1993)</b>	« persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ou invalidantes chez un patient compliant traité depuis au moins deux ans par un ou plusieurs antiépileptique(s) conventionnel(s) »
<b>Wolf P. (1994)</b>	« persistance des crises même avec la plus forte dose d'un antiépileptique supportée sans effet indésirable inacceptable »
<b>Bourgeois B. (1994)</b>	« échec du meilleur traitement »

### 1.3.2. Epidémiologie

De la même manière que la pharmacorésistance est difficile à définir, la détermination de sa réelle fréquence n'est pas aisée. En effet, les différentes études réalisées montrent des taux de patients pharmacorésistants variables ceci pouvant notamment s'expliquer par les différents critères d'inclusion des patients dans la notion de pharmacorésistance. L'absence d'une définition rigoureuse et consensuelle constitue donc le principal biais dans l'abord de l'épidémiologie des épilepsies pharmacorésistantes.

Au regard des différentes études réalisées (Annegers *et al.*, en 1979 ; Cockerell *et al.*, en 1995 et Kwan et Brodie, en 2005), les épilepsies pharmacorésistantes seraient en moyenne de 20 à 30%. [1,81] Dans les centres spécialisés, ce taux augmenterait entre 46 et 55%. [82] De plus, dans 60 % des cas, il s'agit d'une épilepsie partielle. [83]

En France, le nombre de patients pharmacorésistants seraient de 80 000 à 120 000 sur 400 000 cas prévalents d'épilepsie. De plus, le nombre des cas incidents d'épilepsie pharmacorésistante s'élèverait à 5 à 10 % et la prévalence serait de 1 à 2 pour 1 000. [1]

L'étude de Kwan et Brodie en 2000 montre notamment que 47 % des patients épileptiques adolescents et adultes répondent complètement à une première monothérapie, 13 % à une deuxième monothérapie et seulement 4 % à une troisième monothérapie. [81]

### **1.3.3. Pseudorésistance**

Il faut distinguer les épilepsies pseudorésistantes au traitement et les épilepsies réellement pharmacorésistantes. Dans le premier cas, l'épilepsie dite, pseudorésistante au traitement, correspond à une « *épilepsie qui ne répond pas à un traitement antiépileptique ou à une association d'antiépileptiques ou qui échappe secondairement au traitement, mais pour laquelle une cause peut être identifiée pour expliquer cette absence de réponse ou cet échappement thérapeutique* ». [83] Par conséquent, si cette cause est identifiée, il est possible d'obtenir secondairement une réponse thérapeutique favorable voire une rémission après une adaptation du traitement prescrit par exemple. A contrario, dans l'épilepsie pharmacorésistante, il y a « *persistance ou réapparition de crises en dépit de l'essai de plusieurs traitements antiépileptiques en monothérapie et/ou persistance après essai de plusieurs associations thérapeutiques* » [83]. Dans ce cas, aucune cause expliquant la réapparition ou la persistance des crises ne peut être mise en évidence et ceci même si la démarche thérapeutique est appropriée. Il est donc primordial d'écarter une épilepsie pseudorésistante avant d'établir le diagnostic d'épilepsie pharmacorésistante.

Les causes de cette pseudorésistance sont multiples et peuvent être en lien avec la pathologie, la thérapeutique antiépileptique ou le patient lui-même.

#### **1.3.3.1. Facteurs de pseudorésistance liés au diagnostic**

Une erreur de diagnostic sur le type de crise ou sur le type de syndrome peut être à l'origine d'une pseudorésistance.

Ces erreurs de diagnostic sont multiples, soit la classification de l'épilepsie est incorrecte soit il s'agit de crises non épileptiques. Dans ce dernier cas, elles peuvent être la conséquence de diverses situations :

- une simulation de crises par le patient, soit consciemment soit dans le cadre d'un syndrome de Münchhausen ou d'un syndrome de Meadow par exemple ;

- des crises « psychogènes » ou des syncopes (vagues ou d'origine cardiaque causées par des troubles du rythme ou de la conduction) ;
- une coexistence de crises épileptiques et de crises non épileptiques, dans ce cas le contrôle des crises par le traitement antiépileptique n'est que partiel ;
- une rechute de patients épileptiques stabilisés et guéris mais présentant secondairement des crises non épileptiques. [82,84]

### 1.3.3.2. Facteurs de pseudorésistance liés au traitement prescrit

Un traitement antiépileptique inadapté peut conduire à son inefficacité et ceci dans plusieurs cas :

- une inadaptation du traitement au syndrome épileptique : par exemple, l'éthosuximide est inefficace dans les crises partielles, de même le phénobarbital ou la carbamazépine sont inefficaces dans les absences [80] ;
- une aggravation de l'épilepsie pouvant être causée soit par une prescription inadéquate (Annexe 3) : la carbamazépine est susceptible d'aggraver les absences et les crises myocloniques sur lesquelles elle est inefficace [62,85] ;
- un emploi successif de deux médicaments antiépileptiques présentant un mode d'action similaire ;
- une polythérapie : en effet, une amélioration de la prise a notamment été constatée après réduction de polythérapies lourdes [84] ;
- une dose inadéquate, insuffisante ou non répartie sur la journée ;
- un rejet d'un médicament antiépileptique trop rapide car mal supporté : ceci peut être consécutif à une posologie non progressive et responsable par exemple de troubles gastriques (avec le valproate de sodium) ou de troubles de l'équilibre (avec la carbamazépine) [80] ;
- des interactions médicamenteuses ;
- une absence de surveillance des taux sériques des médicaments antiépileptiques concernés ;
- un arrêt brutal du traitement, notamment avec la carbamazépine dont l'arrêt non progressif peut précipiter les crises [62].

### 1.3.3.3. Facteurs de pseudorésistance liés au patient

Chez un patient épileptique correctement pris en charge, des facteurs extérieurs peuvent engendrer une réponse défavorable au traitement antiépileptique. Des pathologies sous-jacentes peuvent notamment jouer sur l'efficacité des médicaments antiépileptiques : un diabète mal équilibré (les hyper ou hypoglycémies favorisant la survenue des crises), une endocrinopathie thyroïdienne mais aussi des déséquilibres hormonaux. Des perturbations importantes de l'hygiène de vie du patient peuvent également être en cause, notamment des privations de sommeil, un alcoolisme, des troubles comportementaux ou psychologiques importants. [84]

Enfin, une mauvaise observance du patient à son traitement peut être impliquée. Il convient alors d'évaluer si le patient prend rigoureusement son traitement. D'une part, il a été constaté que certains patients refusant leur maladie ne prennent pas régulièrement leur traitement du fait des effets indésirables notamment. D'autre part, les études montrent que seulement 80 % des prises médicamenteuses théoriques ont effectivement lieu chez les patients épileptiques traités. [84]

### 1.3.4. Les facteurs de risques

Il semble que l'origine de la pharmacorésistance soit multifactorielle. Plusieurs études ont notamment mis en évidence l'existence de facteurs prédictifs des épilepsies pharmacorésistantes. Ces facteurs de mauvais pronostic sont principalement électro-cliniques. Un début précoce des crises, une fréquence des crises élevée, des antécédents de crises fébriles compliquées, un nombre important de crises avant la mise en place d'un traitement, une longue période de persistance des crises sous traitement, certains syndromes tel que le Syndrome de Lennox-Gastaut ou encore des signes neurologiques pouvant être associés à des lésions sous-jacente sont autant de facteurs cliniques prédictifs. De même, la présence d'anomalies électroencéphalographiques constitue un facteur de risque de pharmacorésistance. [83,86]

### 1.3.5. Mécanisme

Il a été constaté que la majorité des patients résistants à un traitement antiépileptique le sont en réalité à tous. En effet, « *un patient qui n'est pas contrôlé par un médicament antiépileptique n'a que 10 % environ de chance d'être contrôlé par un autre, même pourvu d'un mécanisme d'action différent* ». [87] Ceci laissant supposer qu'il s'agit de mécanismes complexes, non spécifiques et communs aux différents médicaments antiépileptiques.

Il existe dans l'organisme des protéines-transport appartenant à la superfamille des protéines liant l'ATP. Ces transporteurs non spécifiques de médicaments semblent jouer un rôle primordial dans la survenue d'une épilepsie pharmacorésistante.

Afin de pouvoir agir au niveau du cerveau, les médicaments antiépileptiques doivent traverser la barrière hématoencéphalique (BHE). Cette dernière est composée de capillaires constitués par des cellules endothéliales. Ces capillaires cérébraux limitent l'entrée des molécules hydrophiles, polaires, de haut poids moléculaire ou liées aux protéines. A l'inverse, les molécules lipophiles ou non polaires pénètrent aisément par un phénomène de diffusion passive. Les médicaments antiépileptiques doivent traverser les plexus choroïdes pour pénétrer dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Les protéines-transport qui semblent impliquées dans le phénomène de pharmacorésistance sont présentes au niveau des cellules endothéliales des capillaires de la BHE, des astrocytes et des plexus choroïdes mais aussi au niveau de divers tissus tels que le foie, les reins ou les intestins. Elles ont pour fonction de réguler les échanges entre le sang, le LCR et le cerveau. Pour cela, elles font sortir activement les substances lipophiles des cellules dans le flux sanguin après leur pénétration intracellulaire. Par conséquent, elles permettent de diminuer la concentration des médicaments lipophiles dans le SNC.

Ces protéines-transport appartiendraient à la famille des glycoprotéines P (PGP) et à la famille des protéines associées à la résistance de nombreux médicaments (MRP multidrug resistance-associated proteins). L'existence d'un gène codant pour une PGP chez l'homme a été identifié : MDR1 et il y aurait 7 protéines MRP : MRP1 à MRP7. De plus, la majorité des antiépileptiques sont liposolubles sauf le valproate de sodium et seraient des substrats de ces transporteurs (carbamazépine, phénytoïne, valproate, gabapentine, topiramate, lamotrigine, felbamate). De nombreuses études ont révélé la surexpression des gènes codant pour ces protéines-transport et notamment une hyperexpression de PGP et MRP1 dans les cellules endothéliales, les astrocytes mais aussi dans les neurones dysplasiques après analyse d'anomalies réséquées par voie chirurgicale chez des patients présentant une épilepsie pharmacorésistante. Cette surexpression en transporteurs non spécifiques de médicaments serait donc responsable d'une diminution de la concentration extracellulaire des antiépileptiques à proximité du tissu épileptogène et pourrait être en partie responsable du phénomène de pharmacorésistance. [81,82,87]

### **1.3.6. Les risques de la pharmacorésistance**

L'inefficacité des traitements engendrée par cette pharmacorésistance est responsable de nombreux risques en lien avec l'épilepsie mais aussi avec les traitements.

La première de ces conséquences pour le patient est d'ordre social :

- difficultés d'insertion scolaire et professionnelle,
- rejet et perturbations de la vie familiale,
- impossibilité de participer à des activités sportives ou de conduire un véhicule automobile.

Consécutifs ou coassociés à ces troubles sociaux, peuvent se développer des troubles psychologiques tels qu'une dépression ou une anxiété.

Un patient pharmacorésistant présente le plus souvent, une thérapie antiépileptique lourde utilisant de fortes doses, des associations de médicaments antiépileptiques et ceci souvent à long terme. Les risques d'effets indésirables sont donc majorés tels que des troubles cognitifs ainsi que les risques d'interactions médicamenteuses.

Enfin, l'absence de contrôle des crises engendre une augmentation des complications de l'épilepsie notamment les risques de traumatismes liés aux chutes mais également une augmentation de la mortalité qui est nettement supérieure à celle de la population générale. Le risque de mort subite serait 3 fois plus important chez les patients antiépileptiques non contrôlés que celui de la population générale ou des patients contrôlés. [82,84]

## 2. Le régime cétogène

### 2.1. Historique

Utilisé depuis environ 90 ans, ce régime thérapeutique trouve son origine dans l'Antiquité avec l'utilisation du jeûne dans le but de lutter contre les crises épileptiques (Figure 5).

L'efficacité du jeûne dans l'épilepsie est décrite en premier par Hippocrate. Selon lui, le jeûne est le seul traitement possible contre l'épilepsie. En effet, il décrit un homme dont les crises sont guéries par le jeûne de toute nourriture et de toute boisson. [88] La Bible mentionne également l'effet anticonvulsivant du jeûne avec l'exemple d'un jeune garçon épileptique traité par « la prière et le jeûne ». [89,90]

Au début du XXème siècle, deux médecins français, Guelpa et Marie, sont les premiers à montrer l'efficacité du jeûne dans le traitement de l'épilepsie. En 1911, ils publient : « *La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire* », dans la Revue de thérapie médico-chirurgicale. Dans leur étude, ils soumettent une vingtaine de patients épileptiques (enfants et adultes) à un régime hypocalorique et végétarien associé à des périodes de jeûne et de purge. Ils constatent notamment une diminution des crises de leurs patients durant le jeûne. [91]

Au cours des années 1920, la thérapeutique antiépileptique se limite à l'usage du bromure de potassium et du phénobarbital (découvert en 1912) qui ne sont pas dénués d'effets indésirables. En 1921, Geyelin utilise le jeûne chez ces patients épileptiques et constate une amélioration des crises chez 20 de ces 26 patients. Un jeune ostéopathe, Conklin va, quant à lui, émettre l'hypothèse que l'épilepsie est causée par une toxine sécrétée par les plaques de Peyer de l'intestin. Il propose ainsi un repos complet de l'intestin avec un jeûne allant jusqu'à 25 jours. Son taux de réussite atteindrait les 90 % chez les enfants et 50 % chez les adultes. [88]

La même année, la clinique Mayo dans le Minnesota aux Etats-Unis propose un traitement par le jeûne prolongé. En effet, les médecins ont également constaté une baisse de la fréquence des crises chez les patients à jeun. Wilder suggère que l'effet antiépileptique du traitement est lié à la production de corps cétoniques et non à la faim. Mais les effets du jeûne prolongé ne sont pas sans conséquences et exposent à un risque de dénutrition pouvant engendrer une perte de masse musculaire et des carences en vitamines et minéraux. Afin, de pallier ce risque de déperdition calorique et protéique, ils établissent ainsi, un régime à forte teneur en lipides et faible teneur en protéines et glucides. Le régime

cétogène qui mime le métabolisme du jeûne et permet la production de corps cétoniques devient alors un régime thérapeutique à part entière. [92]

En 1930, le Dr Talbot décrit un protocole de mise en place progressive du régime cétogène précédé d'une période de jeûne. L'introduction du régime s'accompagne également d'une restriction hydrique. Ce protocole est sensiblement voisin de celui utilisé de nos jours. [92]

Bien que l'efficacité du jeûne soit démontrée par de nombreux auteurs (Tableau 7), l'utilisation du régime cétogène diminue par la suite, au profit de nouveaux médicaments antiépileptiques récemment découverts tels que la phénytoïne en 1938.

Tableau 7 : Efficacité du jeûne  
J.W. Wheless, History and origin of the ketogenic diet, 2004

Auteurs	Nombre de patients	Age des patients (années)	Type de crises	Efficacité
<b>Geyelin R, 1921</b>	30	3.5-35	petit mal, grand mal	87 % sans crises
<b>Weeks DF, 1923</b>	64	7-61	petit mal, grand mal	47 % sans crises
<b>Talbot FB, 1926</b>	23	enfant	/	Pas de crises durant le jeûne
<b>Lennox WG, 1928</b>	27	13-42	/	50 % des patients ont eu une réduction des crises durant le jeûne

Dans les années 1970, il est de nouveau utilisé et les résultats de nombreuses études (Tableau 8) encouragent son emploi face à la constatation de la résistance des épilepsies aux nouveaux médicaments antiépileptiques.



Tableau 8 : Efficacité du régime cétogène dans les années 1970

J.W. Wheless, History and origin of the ketogenic diet, 2004

Auteurs	Nombre de patients	Age des patients (années)	Efficacité
<b>Hopkins IJ, 1970</b>	34	1-13	29 % de réussite (soit les crises ont disparu soit elles ont beaucoup diminué), 32 % d'échec
<b>Livingston S., 1972</b>	1001	/	52 % : les crises sont contrôlées, 27 % : les crises sont améliorées, 21 % : pas d'amélioration
<b>Dodson WI., 1976</b>	50	5-13	50 % sans crise, 20-30 % les crises sont considérablement améliorées

De plus en plus utilisé dans les années 1990, il est notamment médiatisé par le producteur de cinéma américain, Jim Abrahams. Son fils Charlie âgé de 2 ans est épileptique et n'est pas contrôlé par les médicaments antiépileptiques. Celui-ci est traité par un régime cétogène à l'hôpital de John Hopkins de Baltimore dans le Maryland aux USA. La prise en charge de l'enfant est un succès. Jim Abrahams crée alors « The Charlie Foundation » en 1994 qui met notamment en ligne des vidéos sur le régime cétogène destinées aussi bien aux parents qu'aux médecins ou aux diététiciens. Afin de mieux faire connaître ce régime et l'épilepsie, Jim Abrahams, réalise en 1997 un film, « First do No Harm » (en français : « Au risque de te perdre ») avec Meryl Streep. Ce film retrace l'histoire de son propre fils, un jeune garçon gravement épileptique, traité inefficacement par les médicaments antiépileptiques et soigné avec succès par le régime cétogène. [90,91,93]

De nos jours, ce régime est disponible dans plus de 45 pays dans le monde. En France, au moins 20 centres de neurologie pédiatrique le prescrivent en 2008 contre 16 en 2005 et le nombre de patient traités augmente significativement depuis 2001. [2]

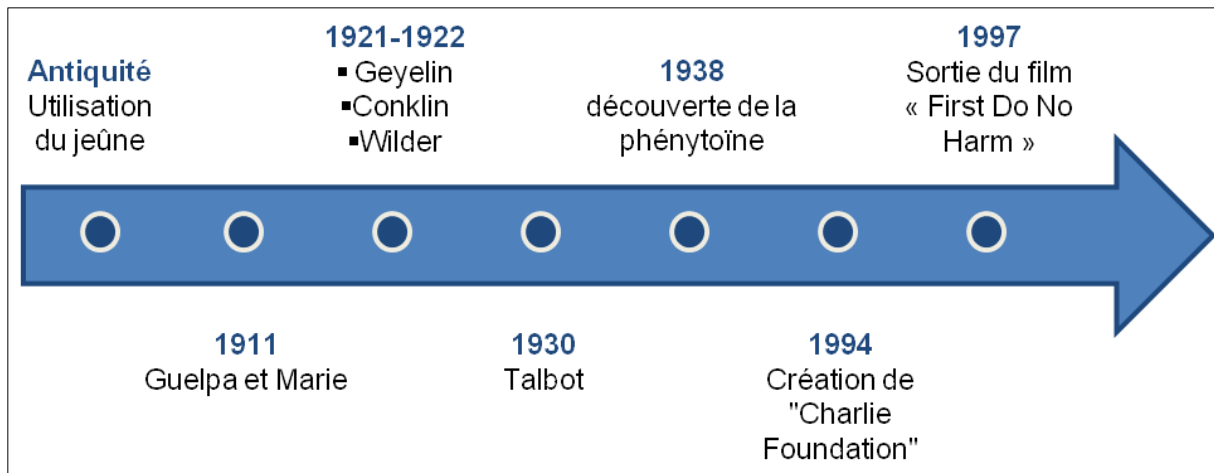


Figure 5 : Chronologie de l'histoire du régime cétogène

## 2.2. Définition

Le régime cétogène est un régime thérapeutique uniquement prescrit par un médecin spécialisé, essentiellement neurologue ou neuropédiatre. Bien que majoritairement utilisé chez l'enfant, ce régime est également destiné à l'adulte. Ses indications sont très précises. Le régime est réservé aux traitements des épilepsies pharmacorésistantes et à certaines maladies métaboliques.

Ce régime thérapeutique est très strict et rigoureusement calculé. [94] En effet, il repose sur une réduction massive de l'apport en glucides et une augmentation majeure de la portion lipidique. Les apports en lipides représentent alors jusqu'à 70 à 90 % de l'apport énergétique total (AET). Cette composition particulière des apports caloriques permet ainsi la production par le foie de corps cétoniques tels que l'acétoacétate, le  $\beta$ -hydroxybutyrate ou l'acétone. Ces composés cétoniques constituent alors des substrats énergétiques alternatifs au glucose. L'objectif de cette diète est donc de créer une cétose tout en fournissant un apport énergétique suffisant à l'organisme. [94] Cet apport énergétique étant variable d'un individu à l'autre, le régime devra par conséquent être personnalisé.

Afin d'optimiser son efficacité, ce régime cétogène est mis en place et suivi par des équipes spécialisées et qualifiées. De plus, il nécessite la motivation à la fois des parents mais également de l'enfant.

## 2.3. Principes

Le régime cétogène est un régime thérapeutique strict basé sur « *une proportionnalité pondérale particulière entre les lipides et le non gras (glucides + protéines) de l'alimentation* ». [94] Ce calcul strict a pour but d'induire un état de cétose. Cependant, plusieurs objectifs doivent être atteints : couvrir 80 à 100 % des besoins énergétiques théoriques de l'enfant et apporter suffisamment de protides pour assurer sa croissance.

### 2.3.1. Besoins énergétiques

Afin de couvrir 80 à 100 % des besoins énergétiques de l'individu, il est indispensable de calculer les besoins en énergie et en protéines nécessaires au cours de la journée. [94] Ces calculs s'effectuent en fonction de l'âge, du sexe, du poids et de l'activité physique du patient (Tableau 9). Le régime sera établi à partir du poids idéal et non du poids actuel notamment pour les enfants hypotrophes ou en surcharge pondérale.

Tableau 9 : Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) pour les enfants de 2 à 9 ans en fonction du Niveau d'Activité Physique (NAP) [95]

Age (années)	Poids moyen (kg)	ANC si NAP faible (kcal)	ANC si NAP moyen (kcal)	ANC si NAP élevé (kcal)
<b>Garçons</b>				
2	12,2	1075	1145	1214
4	16,9	1255	1336	1415
6	21	1640	1742	1847
8	27	1862	1981	2101
<b>Filles</b>				
2	11,8	982	1056	1095
4	16,5	1178	1255	1229
6	21,2	1508	1604	1702
8	27	1726	1836	1945

Par exemple, les patients hyperactifs, les patients présentant un IMC (indice de masse corporelle) insuffisant ou les patients atteints d'un déficit en transporteur du glucose devront absolument recevoir 100 % des apports nutritionnels recommandés. A l'inverse, les patients

présentant une surcharge pondérale ne recevront que 80 % des besoins énergétiques calculés à partir du poids idéal.

En ce qui concerne les enfants poly-handicapés, les besoins énergétiques sont abaissés en raison d'une plus faible activité physique. Dans ce cas, les besoins énergétiques seront calculés en fonction de la consommation énergétique des dernières semaines en accord avec l'IMC.

### **2.3.2. Rations cétogéniques**

La ration cétogène ou cétogénique correspond au rapport de la quantité en grammes de « gras » (les lipides) sur la quantité en grammes de « non gras » (protides et glucides).

Si l'alimentation apporte 4 portions de « gras » c'est-à-dire de lipides (en gramme) et 1 portion de « non gras » c'est-à-dire de protides et de glucides (en gramme) alors le ratio est de « 4 à 1 » (Figure 6). De même si l'alimentation apporte 3 portions de « gras » et 1 portion de « non gras » alors le ratio est de « 3 à 1 ». [94]

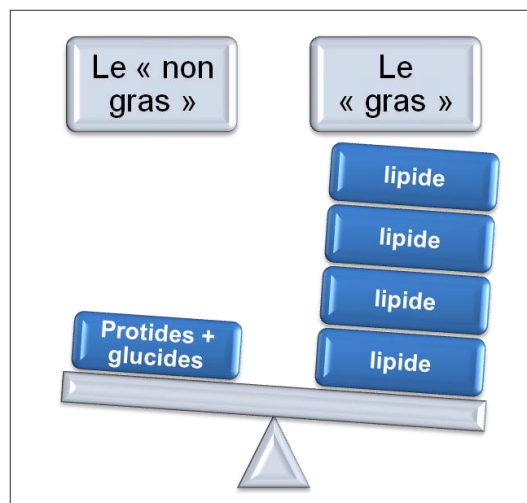


Figure 6 : Régime cétogène « 4 à 1 »

Plus le ratio « gras » / « non gras » est important, plus le niveau de cétose sera élevé. Le contrôle des crises épileptiques serait ainsi plus important mais le régime est moins bien toléré. [96]

### **2.3.3. Composition du régime cétogène**

Dans une alimentation normale et équilibrée, les protides doivent représenter 10 à 12 % des AET (apports énergétiques totaux), les lipides 30 à 35 % des AET et enfin les glucides 50 à 55 % des AET. [95] L'apport en protides doit être égal à 0,8 g/kg/jour pour la

majorité des individus. La composition idéale des lipides apportés doit comporter ¼ d'acides gras saturés (AGS), ½ d'acides gras monoinsaturés (AGMI) et ¼ d'acides gras polyinsaturés (AGPI). Ces derniers tels que l'acide linoléique ou l'acide alphalinoléique sont essentiels. C'est pourquoi, en 2010 l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) préconise un apport en lipides totaux de 35 à 40 % des AET chez un adulte pour un apport énergétique proche de 2000 kcal. [97] En effet, selon l'AFFSA un apport en lipides inférieur à 30 % des AET conduirait à « *réduire très significativement les apports en AGPI en dessous des besoins dans le contexte alimentaire des pays occidentaux* ».

Au cours du régime cétogène, les pourcentages de lipides, de protides et de glucides sont complètement modifiés par rapport à une alimentation normale. Les lipides (ou « gras ») représentent 90 à 70 % des AET et les protides et les glucides représentent donc 10 à 30 % des AET (Tableau 10).

La quantité de glucides est extrêmement réduite par rapport à une alimentation classique. De ce fait, certains aliments deviennent interdits au cours d'un régime cétogène. [98] Les aliments à base de farine tel que le pain ou les pâtes mais aussi les pommes de terre, le riz et tous les aliments sucrés doivent être supprimés de l'alimentation. De même, tout excipient sucré retrouvé dans la composition des médicaments devient interdit. L'administration des sirops ou des suspensions buvables qui en sont riches doit donc être contrôlée et remplacée si nécessaire par d'autres formes galéniques ou d'autres spécialités. Or l'utilisation de ces formes galéniques est prépondérante chez les enfants.

Tableau 10 : Pourcentage de la portion de « gras » et de « non gras » selon le type de régime cétogène

Type de régime cétogène	« GRAS » = lipides		« NON GRAS » = glucides + protides	
	% de l'AET	% en gramme	% de l'AET	% en gramme
<b>4 à 1</b>	90 %	80 %	10 %	20 %
<b>3 à 1</b>	87 %	75 %	13 %	25 %
<b>2 à 1</b>	80 %	67 %	20 %	33 %
<b>1 à 1</b>	70 %	50 %	30 %	50 %

Chez l'enfant la croissance doit être prioritaire. Le calcul des apports en énergie et en protéines est donc très important (Tableau 11). Les apports en protéines doivent couvrir les besoins nécessaires pour assurer la croissance de l'enfant. Lorsque le ratio « gras » / « non

gras » augmente, la quantité de glucides diminue mais la quantité de protéines est inchangée. Lorsque l'équipe médicale décide donc de changer le ratio du régime cétogène en l'augmentant ou en le diminuant, la quantité de glucides et de lipides est modifiée tandis que la quantité de protéines reste fixe.

Enfin la composition lipidique du régime cétogène peut être variable. Elle peut comprendre différents types de triglycérides : les triglycérides à longues chaînes (LCT) ou à chaînes moyennes (MCT).

Tableau 11 : Apports nutritionnels conseillés (ANC) en protéines et lipides pour la population française [95]

	Protéines en g/kg/jour	Lipides en % AET			
	ANC	Totaux	AGS	AGMI	AGPI
<b>Nourrissons : 6-12 mois</b>	1,25				
<b>Enfants : 1-3 ans</b>	1	33	8	20	5
<b>4-6 ans</b>	0,9	33	8	20	5
<b>7-9 ans</b>	0,9	33	8	20	5
<b>10-12 ans</b>	0,85 (G) et 0,9 (F)	33	8	20	5
<b>Adolescents : 13-15 ans</b>	0,85 (G) et 0,9 (F)	33	8	20	5
<b>16-19 ans</b>	0,83 (G) et 0,8 (F)	33	8	20	5
<b>Homme ou femme adultes</b>	0,8	33	8	20	5

G (garçon) et F (fille)

#### 2.3.4. Unité Diététique (UD)

L'unité diététique (UD) correspond à la quantité de calories en lipides ajoutée à la quantité de calories en glucides et en protides. [94] L'unité diététique est donc une valeur énergétique. Elle dépend du type de régime cétogène (Tableau 12).

Sachant que 1 gramme de lipides apporte 9 kcal et que 1 gramme de glucides ou de protides apporte 4 kcal, il est simple de calculer l'UD en fonction du type de régime souhaité.

Tableau 12 : Calcul de l'Unité Diététique (UD)

Type de régime cétoène	Portion de « gras » = lipides (kcal)	Portion de « non gras » = glucides + protides (kcal)	UD (kcal)
4 à 1	4 x 9	1 x 4	40
3 à 1	3 x 9	1 x 4	31
2 à 1	2 x 9	1 x 4	22
1 à 1	1 x 9	1 x 4	13

### 2.3.5. Exemple de calcul d'un régime 4 à 1

Pour une fillette de 4 ans présentant une épilepsie pharmacorésistante, un régime cétoène 4 à 1 est envisagé. Le diététicien devra déterminer les besoins énergétiques en fonction de l'âge, du sexe, du poids et du niveau d'activité physique (NAP) de cet enfant.

Elle pèse 16 kg et présente un NAP faible, les besoins énergétiques seraient de 1178 kcal par jour (Tableau 9).

#### ❖ Calcul de l'apport lipidique journalier :

Pour un régime cétoène 4 à 1 et selon le tableau 10, les lipides doivent représenter 90 % des apports énergétiques totaux (AET) soit 1060,2 kcal ou 117,8 grammes.

$$1178 \times 0,9 (= 90\%) = 1060,2 \text{ kcal de lipides}$$

$$1060,2 / 9 = \mathbf{117,8 \text{ g de lipides}}$$
 (car 1 gramme de lipide apporte 9 kcal)

Une autre façon de calculer l'apport lipidique journalier est possible. Il faut pour cela, diviser les besoins énergétiques journaliers par l'unité diététique qui est, dans le cas d'un régime cétoène 4 à 1, égale à 40 (tableau 12). Le résultat doit être multiplié par la ration cétoénique choisie donc 4 pour obtenir l'apport lipidique en grammes.

$$1178 / 40 (= \text{unité diététique}) = 29,45$$

$$29,45 \times 4 (= \text{ration cétoénique}) = \mathbf{117,8 \text{ g de lipides}}$$

$$117,8 \times 9 = 1060,2 \text{ kcal de lipides (car 1 gramme de lipide apporte 9 kcal)}$$

La portion de « gras » c'est-à-dire de lipides est donc égale à 117,8 g ou 1060,2 kcal.

❖ Calcul de l'apport protidique journalier :

Dans cet exemple, l'apport en protides quotidien est égal à 14,4 g soit 57,6 kcal de protéines par jour (Tableau 11).

$$0,9 \text{ (g/kg/jour de protéines)} \times 16 \text{ kg (= poids de l'enfant)} = \mathbf{14,4 \text{ g de protides}}$$

$$14,4 \times 4 = 57,6 \text{ kcal de protides (car 1 gramme de protéine apporte 4 kcal)}$$

❖ Calcul de l'apport glucidique journalier :

Pour déterminer la portion de glucides quotidiens, il faut retrancher à la portion de « non gras », l'apport protidique quotidien déterminé précédemment et qui est indispensable à la croissance.

Pour obtenir la portion de « non gras » c'est-à-dire de protides et de glucides, il faut diviser les besoins énergétiques quotidiens par l'unité diététique (40) et multiplier par la ration cétogénique correspondante c'est-à-dire 1.

$$1178 / 40 \text{ (= unité diététique)} = 29,45$$

$$29,45 \times 1 \text{ (= ration cétogénique)} = 29,45 \text{ g de « non gras » (= protide + glucides)}$$

$$29,45 \times 4 = 117,8 \text{ kcal de « non gras » (car 1 gramme de protide ou de glucide apporte 4 kcal)}$$

Pour vérifier que le calcul de la portion de « non gras » est correct, le pourcentage de la portion de « non gras » doit correspondre à 10 % des besoins énergétiques quotidiens (Tableau 10).

$$1178 \times 0,1 \text{ (= 10 \%)} = 117,8 \text{ kcal de « non gras »}$$

L'apport glucidique quotidien est donc égal à la portion de « non gras » à laquelle l'apport protidique quotidien a été retranché soit 15,02 g ou 60,2 kcal de glucides.



$$29,45 - 14,4 = \mathbf{15,05 \text{ g de glucides}}$$

$$15,05 \times 4 = 60,2 \text{ kcal de glucides (car 1 gramme de glucide apporte 4 kcal)}$$

❖ Vérification des calculs:

Pour vérifier ces opérations, l'addition des lipides, protides et glucides en kcal doit être égale aux besoins énergétiques quotidiens (1178 kcal).

$$1060,2 \text{ (kcal de lipides)} + 57,6 \text{ (kcal de protides)} + 60,2 \text{ (kcal de glucides)} = 1178 \text{ kcal}$$

## **2.4. Equivalents du régime cétoène**

Les restrictions sères notamment en glucides et l'intolérance constituent les principaux inconvénients au bon déroulement et au maintien du régime. De plus, les patients et leurs familles rencontrent de nombreuses difficultés lors de la réalisation des menus. Par exemple, dans le cas d'un régime cétoène « 4 à 1 », les lipides doivent représenter 90 % des apports caloriques journaliers (Tableau 10). Les menus doivent donc être préétablis avec les diététiciens et les aliments doivent être pesés.

Pour faciliter la mise en place, la préparation des repas et le maintien du régime cétoène, différents régimes se sont développés au cours de ces dernières années.

### **2.4.1. Formulation liquide**

Des formules liquides sont disponibles pour les enfants en bas âge ou les enfants nourris par une sonde gastrique. Ces formules sont normalement réservées aux enfants mais elles peuvent être utilisées chez l'adulte si nécessaire. [99]

Ces formules complètes se présentent sous forme de poudres à reconstituer avec de l'eau et peuvent être aromatisées. [92] Elles peuvent aussi être administrées en complément d'un régime solide.

Elles représentent un aspect pratique pour la mise en place et le maintien du régime pour les familles et pour l'équipe médicale. En effet, elles apportent divers avantages aux familles par rapport au régime solide. [100] Non seulement leur goût est proche des formules lactées normalement utilisées chez les enfants, mais en plus elles évitent aux familles la préparation complexe des repas. En effet, dans un régime cétoène solide, les aliments doivent absolument être pesés et préparés selon des recettes préétablies avec les diététiciens.

La préparation KetoCal® est ainsi largement utilisée en France et majoritairement chez les enfants (Annexe 4).

### **2.4.2. Régime cétoène à triglycérides à moyennes chaînes (MCT)**

L'inconvénient majeur du régime cétoène est la restriction sère en glucides. Les difficultés de préparation des repas rencontrées par les familles constituent en effet des obstacles au maintien du régime. Pour pallier cette difficulté, Huttenlocher propose en 1971 un régime modifié à base de triglycérides à moyennes chaînes (MCT). [101] Ces derniers sont rapidement absorbés au niveau gastro-intestinal et présentent une haute valeur calorique de 8,3 calories par gramme.

Dans ce régime, 60 % des apports énergétiques quotidiens sont apportés par les triglycérides à moyennes chaînes. [99] Les apports en protéines et en glucides sont ainsi plus importants que dans le régime cétogène classique. Cependant, face aux troubles gastro-intestinaux trop fréquents, les proportions en triglycérides sont modifiées. Le pourcentage de MCT est abaissé. La quantité optimale de MCT pour obtenir une production de corps cétoniques suffisante semble être entre 40 et 50 % des apports énergétiques journaliers auxquels s'ajoutent 10 % de protéines et 15 à 20 % de glucides.

### **2.4.3. Régime modifié d'Atkins (MAD)**

Développé par le docteur Robert Atkins dans le cadre de l'obésité, le régime Atkins était basé sur une réduction significative des glucides. [99] Le niveau d'insuline était alors bas, la lipolyse était facilitée et un certain degré de cétose apparaissait.

Par la suite, le régime modifié d'Atkins (MAD) a été créé à l'hôpital Johns Hopkins de Baltimore dans le but de développer un régime cétogène plus acceptable et moins restrictif pour les patients et leur famille. [102] Ce régime consiste à apporter des lipides et des protéines sans restriction calorique mais l'apport journalier de glucides est limité : 10 g par jour pour les enfants et 20 g par jour chez l'adulte. Le MAD est donc moins contraignant qu'un régime cétogène classique.

Sa mise en place en consultation externe constitue un premier avantage à ce régime. Plus facile à mettre en œuvre pour les diététiciens, son efficacité ne semble pas être moindre par rapport à un régime classique.

Le MAD limite donc les apports journaliers en glucides à 10 g par jour chez les enfants pendant les trois premiers mois puis à 15 à 20 g par jour si cette restriction glucidique est mal tolérée. [92] Les adultes débutent à 15 g par jour puis 20 à 30 g par jour après 1 mois. [102] Le ratio du MAD est de 0,9 à 1 soit 0,9 portion de « gras » pour 1 portion de « non gras » (protides et glucides). Le pourcentage de lipides représente environ 65 % des apports caloriques journaliers contre 35 à 40 % pour une alimentation classique (ratio 0,3 à 1) et 90 % pour un régime cétogène (ratio 4 à 1) (Figure 7).

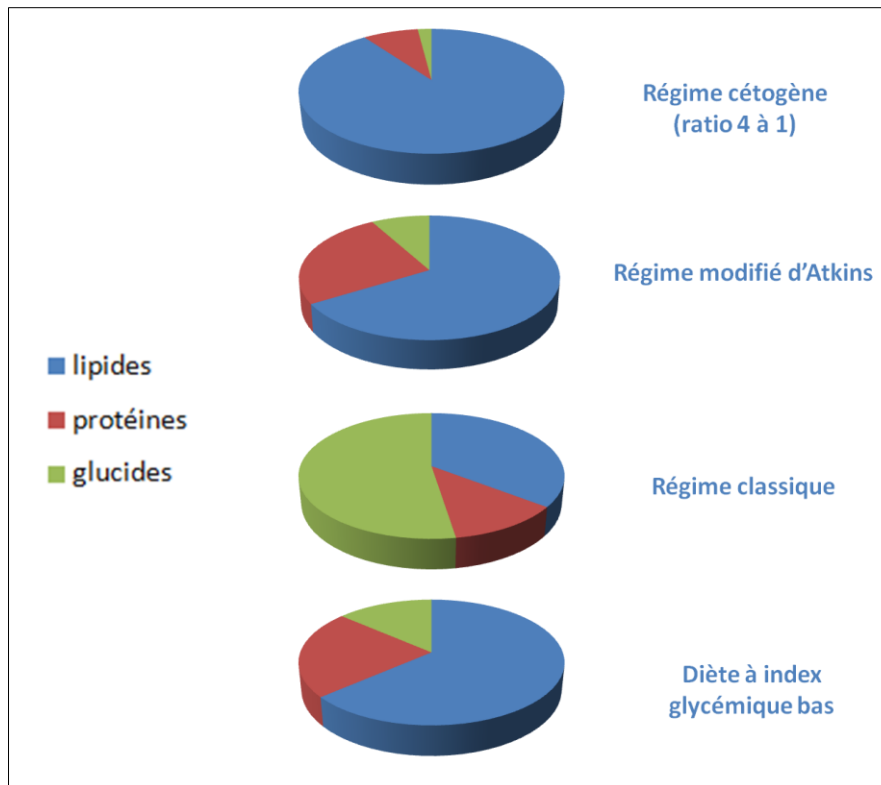


Figure 7 : Comparaison des différents régimes.

#### 2.4.4. Diète avec un index glycémique bas

Une autre alternative au régime cétogène classique a été développée par Pfeifer en 2005 à Boston aux Etats-Unis. [99] Cette thérapie diététique mieux tolérée se base sur une restriction moins importante en glucides. En revanche, les glucides apportés par l'alimentation doivent présenter un index glycémique bas.

L'index glycémique (IG) est une notion primordiale dans ce régime. Pour chaque aliment a été défini un index glycémique qui correspond à la réponse glycémique qu'entraîne son absorption avec, selon les tables, une solution de glucose ou du pain blanc par exemple. [103] Il se définit aussi comme l'aire sous la courbe de la réponse glycémique après ingestion d'un aliment, exprimée en pourcentage de l'aire sous la courbe de la réponse glycémique après ingestion équivalente de glucide de référence. [104] Cet indice permet donc de quantifier la capacité d'un aliment à élever la glycémie par rapport à un glucide de référence tel que le glucose. Les aliments sont ainsi classés en fonction de leur index glycémique, en trois catégories : IG bas, moyen ou élevé (Tableau 13). Cependant, l'IG d'un aliment varie en fonction de sa texture, son mode de cuisson, sa conservation et sa préparation (Annexe 5).

Tableau 13 : Les différentes catégories d'index glycémique

Valeur de l'index glycémique	Catégories de l'index glycémique
< 50	Bas
Entre 50 et 70	Moyen
> 70	Elevé

Ce régime se compose de 60 à 70 % de lipides, de 20 à 30 % de protéines et 10 % de glucides avec un index glycémique bas (IG<50) (Figure 7). [105] Les diététiciens apprennent ainsi aux patients et à leur famille à distinguer les glucides à IG haut ou bas. Cette distinction permet de restreindre les glucides à IG élevé et à limiter les glucides totaux à environ 40 à 60 g par jour soit environ 10 % des apports caloriques quotidiens. [106]

Ce régime comme les régimes modifiés précédents est efficace chez les enfants et les adultes avec une épilepsie pharmacorésistante. Ils présentent notamment une diminution de la fréquence des crises.

## **2.5. Indications et efficacité**

Selon une étude réalisée sur l'évolution de la prescription du régime cétogène en France chez l'enfant entre 2001 et 2008, le motif le plus fréquent de prescription du régime cétogène était les épilepsies pharmacorésistantes. [2]

Bien qu'initialement, le régime cétogène semblait être plus efficace entre 2 et 5 ans et que son efficacité semblait diminuer avec l'âge, ces hypothèses paraissent être inexactes. [107] Son utilisation s'est donc ouverte à toutes les tranches d'âge y compris chez l'enfant de moins de deux ans, l'adolescent et l'adulte. [107–109]

De plus, les indications du régime cétogène ne se limitent plus aux épilepsies pharmacorésistantes. En effet, le régime est également indiqué dans certaines maladies du métabolisme énergétique avec un déficit enzymatique affectant le transport du glucose ou sa dégradation dans le cycle de Krebs.

### **2.5.1. Indication majeure : épilepsie pharmacorésistante de l'enfant**

Toutes les épilepsies de l'enfant ne sont pas sensibles au régime cétogène et ce dernier semble être plus efficace sur certains types de syndromes épileptiques. [110] En effet, l'efficacité de ce régime n'a été rapportée que dans certaines épilepsies pharmacorésistantes du nourrisson et de l'enfant : spasmes infantiles, syndrome de Dravet, absences typiques, épilepsie myoclonico-astatique (ou syndrome de Doose), syndrome de Lennox-Gastaut, sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Rett... (Annexe 7).

#### **2.5.1.1. Efficacité**

La capacité de diminution de la fréquence des crises épileptiques permet essentiellement d'évaluer l'efficacité du régime cétogène. Cependant, une amélioration du comportement et de l'état cognitif constituent également des marqueurs d'efficacité du régime cétogène. Outre la diminution des crises épileptiques, une augmentation de l'attention, de la concentration, de la socialisation ainsi que des progrès scolaires sont constatés chez les enfants épileptiques sous régime cétogène. [92,111,112]

Ces effets positifs du régime et notamment l'amélioration cognitive et comportementale observée peuvent provenir à la fois de la diminution de la fréquence des crises épileptiques mais aussi de la réduction des médicaments antiépileptiques administrés. Une étude réalisée en 1992 sur 58 enfants présentant une épilepsie pharmacorésistante, traités par plusieurs médicaments antiépileptiques et mis sous régime cétogène a notamment révélé ces effets. En effet, cette étude montre que sur ces 58 enfants :

- 67 % ont constaté une diminution des crises,
- 64 % ont réduit le nombre de médicaments antiépileptiques,
- 36 % sont devenus plus alertes,
- 23 % ont présenté une amélioration du comportement. [111]

Ces effets secondaires positifs notamment sur la cognition ou le comportement peuvent justifier à eux seuls la poursuite du régime même lorsque la fréquence des crises épileptiques et le nombre de médicaments antiépileptiques restent inchangés. [113]

Différentes études multicentriques [113–115] ou randomisées [116] ont été réalisées pour montrer l'efficacité antiépileptique du régime cétogène.

Une étude américaine publiée en 1998 a été menée chez 51 enfants âgés de 1 à 8 ans avec plus de 10 crises par semaine et traités par un régime cétogène (4/1) entre janvier 1994 et décembre 1995. [114] Cette étude révèle une diminution de plus de 50 % de la fréquence des crises épileptiques chez 54 % des patients après 3 mois de régime, chez 55 % des patients après 6 mois et chez 40 % des patients après 12 mois. De plus, 5 patients soit 10 %, étaient libres de crises après 1 an sous régime cétogène (Tableau 14).

Tableau 14 : Résultats du régime cétogène après 3, 6 et 12 mois au cours de l'étude américaine menée chez 51 enfants de 1 à 8 ans

Vining et al., A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet, 1998

Résultats après	3 mois	6 mois	12 mois
<b>Nombre d'enfant sous régime cétogène</b>	45 (88%)	35 (69%)	24 (17%)
<b>Enfants libres de crises</b>	6	6	5
<b>Réduction des crises &gt; 90%</b>	13 (25%)	15 (29%)	11 (22%)
<b>Réduction des crises entre 50 et 90%</b>	15 (29%)	12 (24%)	9 (18%)
<b>Réduction des crises &lt; 50%</b>	17 (33%)	8 (16%)	4 (8%)
<b>Arrêt du régime cétogène</b>	6 (12%)	14 (27%)	23 (45%)
<b>Perdu de vue</b>	0	2	4

Une étude multicentrique italienne publiée en 2002 a étudié 56 patients âgés de 1 à 23 ans atteints d'épilepsie pharmacorésistante et mis sous régime cétogène classique (4/1) pendant 1 à 18 mois. [113] Cette étude révèle une réduction supérieure à 50 % de la fréquence des crises épileptiques chez respectivement 37,5 ; 26,8 et 8,9 % des patients après 3, 6 et 12 mois de régime (Annexe 8). Dans cette étude une nette perte d'efficacité du régime est constatée dans le temps.

Plus récemment, une large étude chinoise publiée en 2013 a inclus 317 enfants entre 2004 et 2011. [115] L'âge des patients variait entre 2 mois et 17 ans et la durée moyenne du régime cétogène était de 5,7 mois (de 1 jour à 48 mois). L'analyse des résultats a ainsi montré qu'après respectivement 3, 6 et 12 mois ; 62,8 %, 42 % et 24,3 % des patients sont restés sous régime cétogène et que 35,0 %, 26,2 % et 18,6 % ont montré une réduction de la fréquence des crises supérieure à 50% (Tableau 15). De plus, 20,8%, 13,6 % et 10,7 % des patients sont devenus libres de crises après respectivement 3,6 et 12 mois. Parmi les 77 enfants qui sont restés sous régime cétogène, 27 ont réduit le nombre de médicaments antiépileptiques dont 15 qui ont cessé totalement toute médication antiépileptique.

Tableau 15 : Résultats du régime cétogène après 3, 6 et 12 mois au cours de l'étude chinoise menée chez 317 enfants entre 2004 et 2011

Suo et al., Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children, 2013

Résultats après	3 mois	6 mois	12 mois
<b>Nombre d'enfant sous régime cétogène</b>	199 (62,8%)	133 (42,0%)	77 (24,3%)
<b>Enfants libres de crises</b>	66 (20,8%)	43 (13,6%)	34 (10,7%)
<b>Réduction des crises entre 90% et 99 %</b>	9 (2,8%)	11 (3,5%)	10 (3,2%)
<b>Réduction des crises entre 50 et 90%</b>	36 (11,4%)	29 (9,1%)	15 (4,7%)
<b>Réduction des crises &lt; 50%</b>	25 (7,9%)	18 (5,7%)	6 (1,9%)
<b>Arrêt du régime cétogène</b>	6 (12%)	14 (27%)	23 (45%)
<b>Pas de changement</b>	63 (19,9%)	32 (10,1%)	12 (3,8%)



Une étude randomisée menée chez des patients âgés de 2 à 16 ans, a été publiée en 1999. [116] Après 3 mois sous régime cétogène, 103 patients ont été étudiés. Une réduction de 90 % de la fréquence des crises a été constatée chez 7 % des patients sous régime cétogène versus 0 % dans le groupe témoin. Une réduction de 50 % a été observée chez 38 % des patients sous régime cétogène versus 6 % dans le groupe témoin.

Enfin, il semble que ni l'âge, ni le type de crises soient des facteurs de pronostic de l'efficacité du traitement. [113] Les résultats de l'étude chinoise montrent que les enfants de plus de 10 ans répondraient moins bien au régime cétogène après 3 mois que les enfants de moins de 10 ans. [115] Cependant, cette distinction est moins significative à 6 et 12 mois (Annexe 9). De plus, la durée de l'épilepsie au début du régime n'était pas un facteur statistiquement significatif influençant la réponse de l'enfant au régime. Selon les auteurs de cette étude, l'effet du régime cétogène est donc relativement rapide, classiquement dans la première ou deuxième semaine.

#### **2.5.1.2. Délai d'efficacité**

Certains patients sont complètement libres de crises quasiment dès le début de la mise en place du régime cétogène. Cet effet rapide est particulièrement fréquent chez les patients présentant des crises atoniques. Cependant, certains auteurs affirment que le contrôle des crises ne peut survenir avant au moins 1 mois. [117]

Récemment, le délai médian d'efficacité du régime cétogène a été évalué dans une étude publiée en 2008 et réalisée chez 118 enfants. [118] Le temps médian constaté des premières améliorations était de 5 jours (entre 1 et 65 jours). 75 % des patients avaient une amélioration dans les 14 premiers jours du régime et 90 % dans les 23 jours (Figure 8). Seulement quatre enfants soit 5 % n'ont rapporté aucune amélioration 60 à 65 jours après le début du régime. Enfin, pour les auteurs de cette étude, l'absence d'amélioration dans les deux premiers mois du régime rendrait la poursuite du régime inutile et devrait être arrêté.

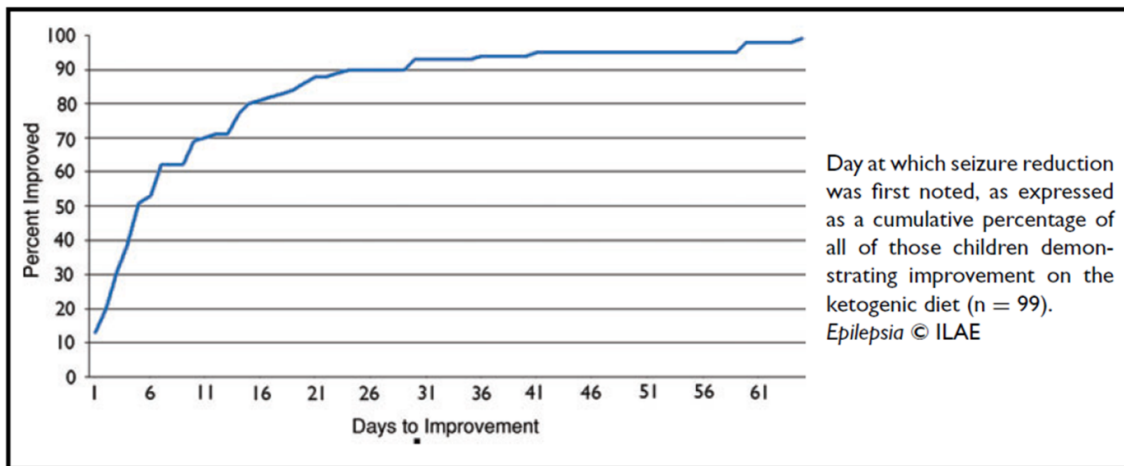


Figure 8 : Délai d'efficacité du régime cétoène  
Kossof et al., When do seizures usually improve with the ketogenic diet?, 2008

### 2.5.1.3. Marqueurs d'efficacité

Aucun marqueur prédictif de l'efficacité du régime cétoène ne semble exister pour l'instant. [92]

Pour certains auteurs, il y aurait une corrélation statistiquement significative entre les niveaux élevés de bêta-hydroxybutyrate (BHB) sanguin et le contrôle des crises de même que le taux de cétones urinaires. [117] Plus récemment, différents auteurs ont mis en évidence que l'efficacité du régime cétoène ne serait corrélé ni au taux de cétones dans le sang ou les urines, ni à la quantité d'acétone expirée et ni même aux modifications des tracés EEC. [92]

Cependant, il semblerait que la réduction de la fréquence des crises soit d'avantage corrélée au taux de BHB sanguin qu'au taux de cétones urinaires. [119] Or ce dernier est plus couramment utilisé pour le contrôle du régime. Une cétose urinaire n'indiquerait qu'une conformité au régime et non d'en évaluer l'efficacité.

### 2.5.1.4. Durée et perte d'efficacité

La durée de l'efficacité du régime est relativement difficile à évaluer au-delà de 12 mois. En effet, les études réalisées ne suivent leurs patients que pendant 1 an maximum.

Une étude a été menée chez 150 enfants présentant une épilepsie pharmacorésistante et qui ont participé éventuellement à une étude sur l'efficacité et la tolérance du régime cétoène. [120] Trois à six ans après l'initiation du régime cétoène, 150 familles ont donc

reçu un questionnaire afin d'évaluer la fréquence des crises épileptiques et le nombre de médicaments antiépileptiques administrés. 20 patients sur 150 soit 13 % étaient libres de crises et 21 sur 150 avaient une réduction de la fréquence des crises supérieure à 90 %. De plus, le nombre de médicaments était réduit chez certains de ces patients : 29/150 étaient sans aucun médicament antiépileptique et 28/150 prenaient seulement un médicament antiépileptique. Enfin, aucune complication cardiaque n'a été relevée et 15 patients soit 10 % étaient toujours sous régime cétogène. Cette étude révèle donc que même chez les enfants ayant stoppé le régime cétogène, la disparition ou la réduction des crises pouvait perdurer dans le temps et ceci jusqu'à 3 à 6 ans après l'initiation du régime.

Dans l'étude multicentrique italienne, une perte d'efficacité est nettement constatée après 6 à 9 mois de régime. [113] Cette réduction de l'efficacité du régime peut être due dans certains cas à une diminution de la compliance du patient vis-à-vis du régime et à des difficultés à maintenir des taux de cétones suffisants dans l'organisme. En revanche, dans d'autres cas, le maintien des taux sanguins de BHB et de la glycémie n'ont pas non plus permis d'assurer la persistance de l'efficacité du régime.

L'efficacité du régime cétogène semble ne pas perdurer dans le temps. Certains auteurs considèrent ce régime comme « un traitement de cycle ». [113] Ils envisagent donc d'utiliser ce régime pendant de brèves périodes afin de maintenir les taux de corps cétoniques dans l'organisme et de cesser dès que l'effet du régime disparaît.

## **2.5.2. Autres indications mineures**

L'utilisation du régime cétogène dans l'épilepsie pharmacorésistante de l'enfant est donc clairement établie. Cependant, le régime n'est plus seulement utilisé chez l'enfant mais aussi chez l'adulte présentant une épilepsie pharmacorésistante. D'autre part, il est également indiqué dans certaines maladies métaboliques.

### **2.5.2.1. Epilepsie pharmacorésistante de l'adulte**

Peu d'études ont été réalisées chez l'adulte atteint d'épilepsie pharmacorésistante car la mise en place d'un régime cétogène chez un patient adulte est encore assez rare et les études n'incluent que peu de patients. [108,121,122]

Chez les adultes atteints d'une épilepsie extrêmement réfractaire au traitement, une bonne efficacité du régime cétogène est observée. En effet, une étude a été réalisée chez 10 patients adultes avec un âge moyen de 33 ans et un nombre moyen de médicaments antiépileptiques égal à 7 avant l'initiation du régime. [108] 9 de ces 10 patients soit 90 % ont vu leurs crises épileptiques cesser.

En plus de la réduction des crises épileptiques, une amélioration de l'humeur ainsi que de la qualité de vie a pu être montrée chez l'adulte. [122] Publiée en 2012, une étude évaluant le suivi de 15 patients à 4, 6 et 12 mois, donc sur le long terme par rapport aux autres études, a en effet montré :

- une réduction des crises de 50 à 26,6 % chez les patients après 1 mois,
- une réduction des crises de 50 à 90 % chez 1 patient à 4 et 6 mois,
- une réduction des crises de 50 à 90 % chez 2 patients à 12 mois.

En raison des restrictions qu'imposent ce régime et des effets indésirables rapportés, la qualité de vie pourrait être diminuée mais c'est l'inverse qui est constaté et notamment un éveil et une humeur améliorés. [122]

Les effets indésirables chez l'adulte sont identiques à ceux observés chez l'enfant : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, acidose métabolique transitoire, hyperglycémie... [108,123] Une perte de poids et une réduction du BMI (Body mass index) sont également constatés chez les patients adultes. [123]

Cependant, l'inefficacité et les problèmes liés à la compliance du patient à son traitement sont les raisons majeures de l'arrêt du régime chez l'adulte et ceci d'autant plus chez l'adulte que chez l'enfant. [122] Une étude réalisée sur 12 patients montre que 3 sujets ont cessé le régime pendant les 4 premiers mois pour des raisons psychologiques et le manque d'efficacité. [123] De plus, 3 des 12 patients inclus dans l'étude étaient peu ou pas compliant et l'un d'entre eux a stoppé le traitement au bout de 4 jours.

#### **2.5.2.2. Syndrome de déficit en transporteur du glucose intracérébral (GLUT1) ou maladie de De Vivo**

Le syndrome de déficit en transporteur du glucose de type 1 (GLUT-1 DS) est une maladie métabolique responsable d'une encéphalopathie traitable par le régime cétogène ou le régime modifié d'Atkins (MAD).

Le glucose constitue le principal substrat énergétique au niveau cérébral et son passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) nécessite la présence d'une protéine de membrane, le transporteur du glucose de type 1 ou GLUT-1. Le déficit de ce transporteur est responsable d'une pathologie appelée maladie de De Vivo, suite à la publication de deux cas, par le médecin De Vivo en 1991. [124] Ces deux patients présentaient des crises épileptiques d'apparition précoce, un retard de développement, une motricité anormale et une microcéphalie acquise.

Principal substrat énergétique du cerveau, le glucose peut être remplacé, au cours du jeûne par exemple, par le lactate ou les corps cétoniques. L'utilisation cérébrale du glucose durant la période foetale et néonatale est basse puis augmente linéairement après la naissance jusqu'à un plateau vers l'âge de 3 ans. Si l'apport de substrat énergétique est insuffisant au cours de cette période, des conséquences sur le fonctionnement et le développement cérébral peuvent survenir ainsi qu'une encéphalopathie. [125] De plus, cette protéine de transport déficitaire se trouve sous deux formes moléculaires, soit au niveau de l'endothélium des microvaisseaux cérébraux et des érythrocytes soit au niveau des membranes de certaines cellules gliales, des neurones et des plexus choroïdes. Cette protéine est codée par l'un des 12 gènes SLC2A, localisé sur le bras court du chromosome 1. [125] Le transporteur du glucose de type 1 transporte également de l'eau, du galactose, de l'acide déhydroascorbique et certains glycopeptides à travers la BHE. [126] Dans la maladie de De Vivo, la diffusion du glucose vers le cerveau grâce au GLUT-1 est anormale. Une diminution du glucose et du lactate dans le liquide céphalorachidien est donc constatée et ceci alors que la glycémie est normale. Il en résulte donc un dysfonctionnement du métabolisme énergétique cérébral se manifestant par un phénotype variable.

Dans le phénotype dit « classique » de la maladie de De Vivo, les principales manifestations rencontrées sont : des crises précoces réfractaires, un retard du développement modéré à sévère, une microcéphalie acquise (observé dans 50 % des cas) et ceci avec une hypoglycorachie persistante c'est-à-dire un taux de glucose insuffisant dans le LCR. [126] Mais d'autres phénotypes sont rapportés avec notamment une spasticité, une ataxie ou une dystonie... Le plus souvent les premières crises épileptiques apparaissent avant l'âge de 4 mois, avec des mouvements oculaires anarchiques, un arrêt brusque de l'activité, des épisodes de cyanose, des crises atoniques, des myoclonies ou plus rarement des crises généralisées. [125] Ces manifestations sont plus fréquentes et variées avec l'âge et sont résistantes aux traitements antiépileptiques. De plus, il existe une relation temporelle avec l'alimentation puisque ces manifestations cliniques surviennent plutôt en préprandial et s'améliorent après les repas.

Le diagnostic est évoqué devant une hypoglycorachie avec un rapport glycorachie/glycémie entre 0,19 et 0,46 puis confirmé par l'identification d'une mutation du gène SLC2A1. [98,125] Pour cela, une ponction lombaire doit être effectuée à jeun. Les résultats montrent un taux de lactate < 1,5 mmol/l dans le LCR et une glycémie sanguine normale. [126]

Les crises épileptiques sont le plus souvent réfractaires aux médicaments antiépileptiques. De plus, certaines substances comme le phénobarbital peuvent avoir un effet inhibiteur sur le transport du glucose par le GLUT-1.[97] Le traitement de cette

pathologie repose donc principalement sur le régime cétogène au long court puisque les corps cétoniques traversent facilement la BHE indépendamment du GLUT-1 qui est ici déficitaire. En effet, les corps cétoniques produits au niveau du foie traversent facilement la BHE grâce à une protéine de transport qui leur est propre : MCT1 (monocarboxylate transporter 1). Ce régime constitue ainsi une alternative en fournissant une autre source d'énergie au cerveau. Le calcul, l'administration, la supplémentation ou encore les effets indésirables du régime cétogène dans la maladie de De Vivo sont identiques pour les patients traités pour une épilepsie pharmacorésistante. [127] Cependant, dans cette maladie le régime cétogène devrait être mis en place le plus tôt possible pour assurer les besoins énergétiques du cerveau qui se développe et devrait être maintenu durant la puberté. Majoritairement, le régime cétogène classique (ratio 4/1 ou 3/1) est utilisé dans le GLUT1 DS mais dans quelques cas un régime cétogène 2/1 et le régime modifié d'Atkins (MAD) ont été mis en place avec succès. [127]

Dans la majorité des cas, les crises épileptiques sont contrôlées et les médicaments antiépileptiques peuvent être supprimés. Cependant chez un petit nombre de patients les antiépileptiques doivent être conservés en complément. [128]

Bien que les crises épileptiques soient contrôlées avec le régime cétogène, les effets sur le développement neurologique ou les mouvements neurologiques restent limités et sont difficilement évaluables aujourd'hui. Cependant selon diverses publications, une augmentation marquée de la vigilance et de l'activité des patients sous régime cétogène est tout de même observée ainsi qu'une amélioration du déficit psychomoteur. [127]

Récemment, une étude rétrospective publiée en 2014 a été réalisée sur 130 patients de 0 à 16 ans traités pendant plus de 3 mois par le régime cétogène ou le MAD pour une épilepsie pharmacorésistante. Tous ces patients ont été suivis dans un centre d'épilepsie en Norvège entre février 2005 et février 2012. [129] Sur ces 130 patients, seuls ceux présentant une réduction de plus de 50 % de la fréquence de crises épileptiques après 1,5 et 4 mois pour le régime cétogène classique et après 3 et 6 mois pour le MAD ont été sélectionnés, soit 58 patients (44%) dit « répondeurs ». Cette étude avait pour but de déceler les patients atteints d'un GLUT-1 DS parmi les patients « répondeurs ». Dans les 58 patients « répondeurs », 11 ont été diagnostiqués avec un GLUT-1 DS, 6 avaient une autre mutation et 8 ont arrêté leur participation à l'étude. Parmi les patients diagnostiqués avec un GLUT-1 DS, 9 sont devenus libres de crises. En revanche seulement 3 patients des 33 patients « répondeurs » restants sont devenus libres de crises. La réduction de la fréquence des crises épileptiques est donc spectaculaire chez les patients avec un GLUT-1 DS par rapport aux patients épileptiques pharmacorésistants. Il est donc important de réaliser un diagnostic

précoce d'un GLUT-1 DS qui est facilement traitable par le régime cétogène ou le MAD et ceci d'autant plus que leur mise en place est rapide.

### 2.5.2.3. Déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH)

La glycolyse est la voie principale du métabolisme du glucose. [130] Elle a lieu dans le cytosol de toutes les cellules et peut être aérobie ou anaérobie. Elle s'effectue en plusieurs étapes successives pour conduire à la formation de pyruvate (Annexe 6).

Suite à ces différentes réactions enzymatiques, la glycolyse permet donc la formation, à partir du glucose, de 2 molécules d'ATP, de 2 NADH,H<sup>+</sup> et de 2 pyruvates. Le devenir du pyruvate dépend ensuite de différentes conditions :

- la présence d'oxygène dans l'environnement de la cellule,
- la situation énergétique de la cellule,
- l'équipement enzymatique dont dispose la cellule.

Le pyruvate est transformé soit dans le cytosol en lactate, soit dans la mitochondrie en oxaloacétate ou en acétylCoA (Figure 9).

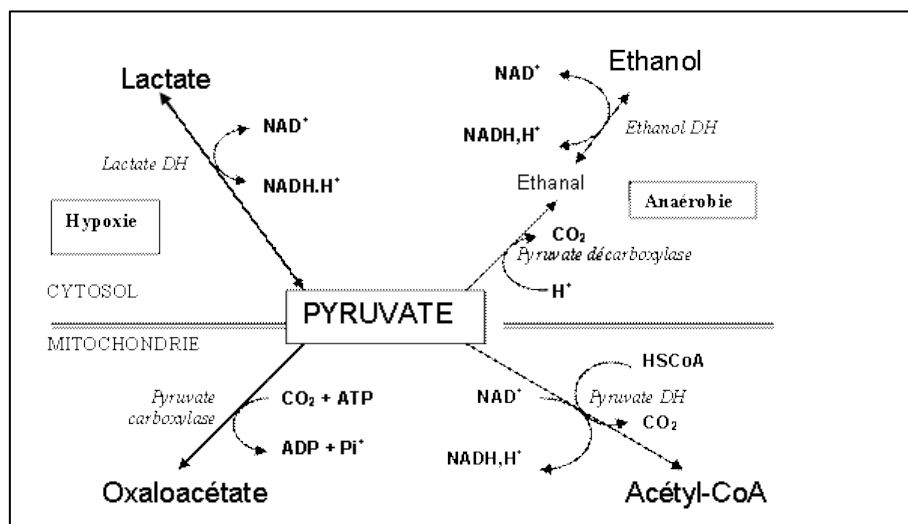


Figure 9 : Le devenir du pyruvate

Le pyruvate formé dans le cytosol est ensuite transporté dans la mitochondrie. Il y est transformé en acétylCoA par décarboxylation oxydative grâce à un complexe multienzymatique associé à la membrane mitochondriale interne.

Ce complexe de la pyruvate déshydrogénase (PDC) qui permet donc l'oxydation du pyruvate en acétyl CoA (Figure 10) comprend 3 enzymes :

- la pyruvate déshydrogénase,
- la dihydrolipoyl transacétylase,
- la dihydrolipoyl déshydrogénase.

L'inhibition du métabolisme du pyruvate conduit à une acidose lactique. Les patients présentant une déficience héréditaire en pyruvate déshydrogénase qui peut provenir de défauts d'un ou plusieurs des constituants du PDC, présenteront donc une acidose lactique. De plus, le fonctionnement du cycle de Krebs est perturbé ainsi que la production énergétique mitochondriale (Figure 10). [130]

Le diagnostic de déficit en PDH sera suspecté devant une encéphalopathie à début précoce avec des épisodes de décompensations en contexte infectieux, associée à une neuropathie périphérique et/ou des anomalies du corps calleux. [98] Le bilan biologique révèle une augmentation de l'acide lactique et de l'acide pyruvique.

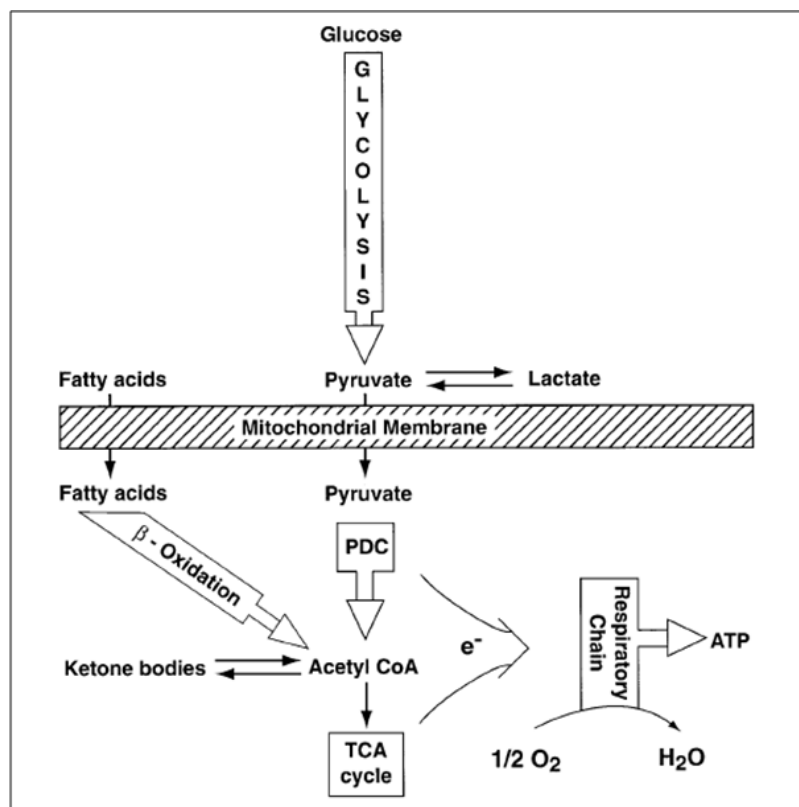


Figure 10 : Pathways of fuel metabolism and oxidative phosphorylation  
Weber et al., *Caveats when considering ketogenic diets for the treatment of pyruvate dehydrogenase complex deficiency*. 2001



Il n'existe aucun consensus pour le traitement du déficit en PDH. Dans certains cas, l'administration de vitamine B1 est bénéfique. [98] Dans les autres cas, le régime cétogène par sa production de corps cétoniques constitue une alternative thérapeutique dans la prise en charge du déficit en PDH. [131,132]

En effet, vu que la production énergétique mitochondriale à partir du glucose est perturbée, le régime cétogène fournit de l'énergie à partir de l'oxydation des acides gras et non du glucose. De plus, il permet de réduire la production de lactate en réduisant la disponibilité du pyruvate par l'intermédiaire de la glycolyse.

Bien que de plus en plus utilisé dans le traitement du déficit en PDH, son utilisation et son efficacité dans cette pathologie reste cependant peu documentées à ce jour.

## **2.6. Physiopathologie**

Le régime cétogène repose sur un apport massif en lipides et un faible apport en glucides et protides. Cette proportion particulière des apports nutritionnels permet la production de corps cétoniques par le foie au niveau des mitochondries. Par la suite, ces corps cétoniques vont être utilisés au niveau cérébral en remplacement du glucose comme source d'énergie.

### **2.6.1. Formation des corps cétoniques : céto-genèse**

Dans le cas où les apports en nutriments sont normaux (régime classique), l'organisme utilise préférentiellement le glucose comme source d'énergie par rapport aux protides ou aux lipides. [133] En revanche, si les apports glucidiques sont insuffisants ou très faibles comme dans le cas d'un jeûne, l'organisme utilise les acides gras. Le métabolisme énergétique se dirige alors vers la voie de l'oxydation des acides gras par le foie au niveau mitochondrial pour former des corps cétoniques.

#### **2.6.1.1. Régime classique**

La nourriture apporte protéines, polysaccharides, acides nucléiques et graisses. [133] Mais ces polymères ne peuvent être utilisés en l'état par l'organisme qui doit les transformer grâce à des enzymes digestives en monomères : acides aminés, sucres simples et acides gras. Ces composés seront ainsi absorbés par les cellules intestinales et deviendront disponibles pour le métabolisme. Pour fonctionner, le cerveau comme tous les autres organes de l'organisme a besoin d'énergie. Cette énergie est disponible par l'intermédiaire du métabolisme énergétique sous la forme d'adénosine triphosphate (ATP). Dans les conditions normales c'est-à-dire dans les conditions aérobies, cette ATP provient exclusivement de la phosphorylation oxydative.

Les mitochondries sont le siège de nombreuses réactions du métabolisme énergétique tels que l'oxydation des glucides, des lipides ou encore le cycle de Krebs. [133,134] L'objectif est de transformer l'énergie libérée au cours de ces réactions en énergie directement utilisable par la cellule : l'ATP (Figure 11).

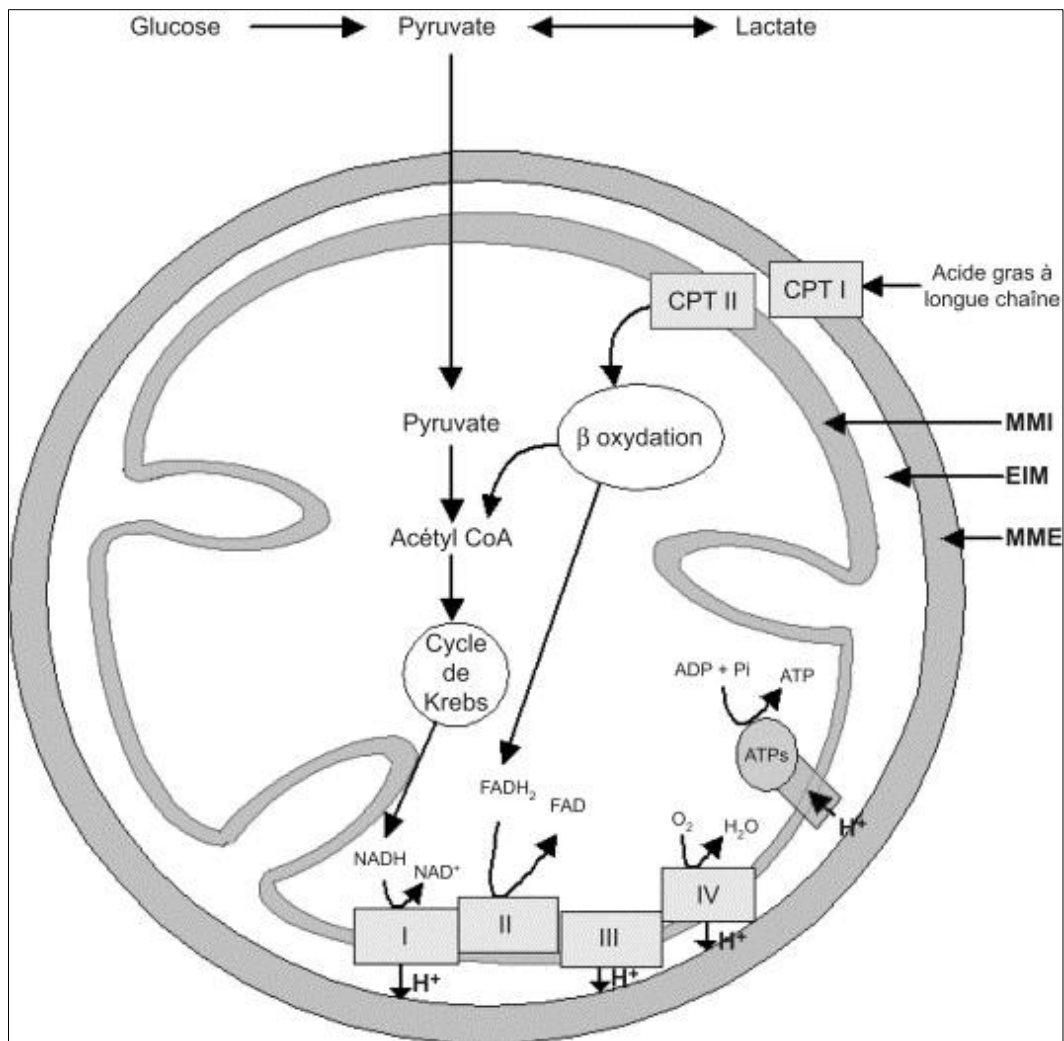
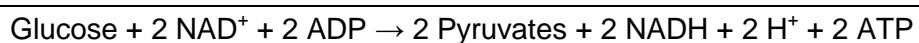


Figure 11 : La chaîne respiratoire mitochondriale (MMI : membrane mitochondriale interne, MME membrane mitochondriale externe, EIM : espace intermembranaire, CPT I : carnitine palmitoyltransférase I, CPT II : carnitine palmitoyltransférase II, ATPs : ATP synthétase)

K. Nouette-Gaulain, A. Quinarta, T. Letellierb, F. Sztark, *La mitochondrie : rôles et implications en anesthésie-réanimation*. 2007

Plusieurs voies se distinguent afin de fournir cette énergie chimique :

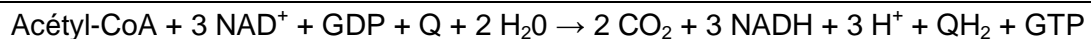
- le glucose : il est transformé en pyruvate dans le cytoplasme par l'intermédiaire de la glycolyse en présence de 2 NAD<sup>+</sup> et libère 2 molécules d'ATP.



Le pyruvate est ensuite dégradé en Acétyl-CoA dans la matrice mitochondriale par décarboxylation oxydative.

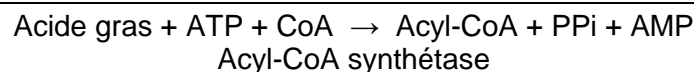
- les acides gras : ils doivent être activés pour donner de l'Acyl-CoA. Ils pénètrent dans les mitochondries grâce à la carnitine et par  $\beta$ -oxydation donnent des Acétyl-CoA.
- les acides aminés : ils peuvent donner par dégradation soit de l'Acétyl-CoA, soit des produits qui pénètrent directement dans le cycle de l'acide citrique.

Dans les 3 cas, l'Acétyl-CoA intervient dans le cycle de l'acide citrique donnant des coenzymes réduites (NADH) et du  $\text{CO}_2$ . [133]

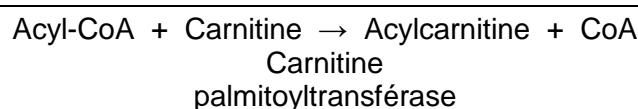


Dans le cas du régime cétogène, la voie de dégradation des acides gras est prépondérante. Il est donc nécessaire, pour pouvoir comparer un régime classique avec le régime cétogène, de comprendre en détail comment elle se déroule.

Dans le sang, les acides gras sont combinés à une protéine : l'albumine. Leur transformation en dérivés intermédiaires activés constitue une étape nécessaire à leur métabolisme ultérieur. Cette première étape est l'activation des acides gras (Figure 12). Elle nécessite la présence d'ATP, de coenzyme A et d'une enzyme, l'Acyl-CoA synthétase. Cette dernière catalyse la transformation d'un acide gras en Acyl-CoA ou « acide gras activé ».



Pour les acides gras à longue chaîne, l'intervention de la carnitine est nécessaire. En effet, les acides gras à longue chaîne pénètrent dans la membrane mitochondrial interne sous forme de dérivés de la carnitine : l'acylcarnitine et ceci en présence d'une enzyme : la carnitine palmitoyltransférase.



Cet acylcarnitine pénètre ensuite dans la mitochondrie en échange de la sortie d'une molécule de carnitine sous l'action d'une enzyme, la carnitine-acylcarnitine translocase. L'acylcarnitine peut alors réagir avec la CoA pour donner de l'Acyl-CoA et de la carnitine.

Pour les acides gras à chaîne courte, la carnitine n'intervient ni dans l'activation ni dans l'oxydation qui suit. [135]

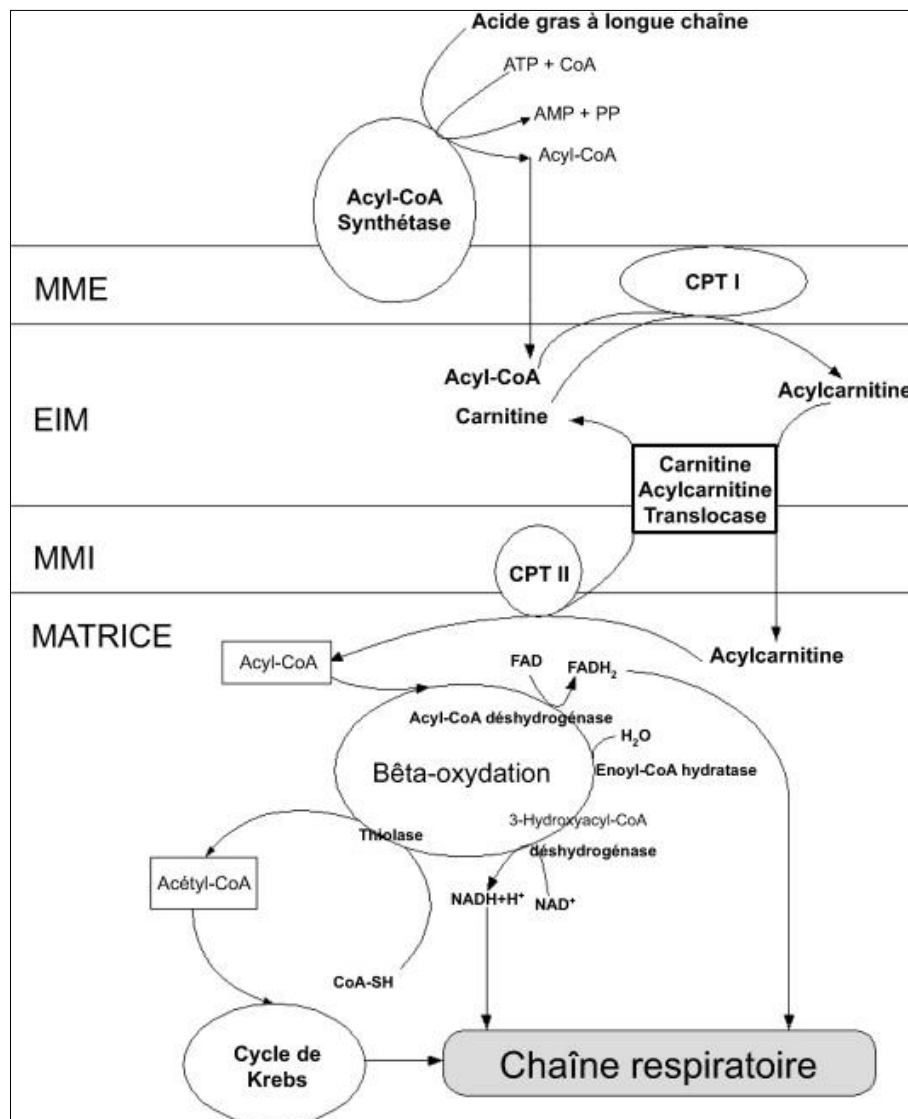
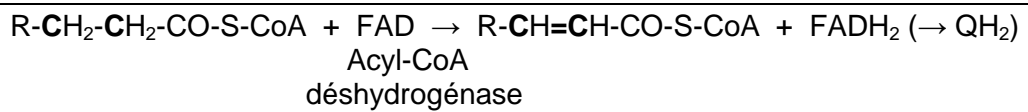


Figure 12 : Transport transmembranaire mitochondrial des acides gras et  $\beta$ -oxydation.

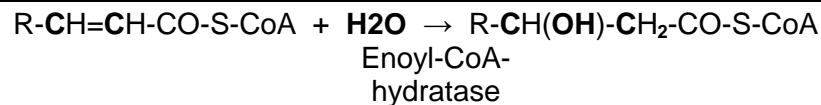
K. Nouette-Gaulain, A. Quinarta, T. Letellierb, F. Sztark, *La mitochondrie : rôles et implications en anesthésie-réanimation*. 2007

La seconde étape est la  $\beta$ -oxydation qui permet la formation d'Acétyl-CoA et de coenzymes réduites (NADH et QH<sub>2</sub>) qui sont utilisées dans la chaîne respiratoire pour la formation d'ATP. Cette  $\beta$ -oxydation des acides gras se déroule en plusieurs étapes successives :

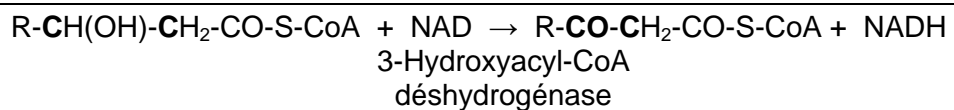
- déshydrogénation de l'Acyl-CoA en C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> : cette première étape, en présence de l'Acyl-CoA déshydrogénase, permet la formation d'un dérivé  **$\Delta^2$ -énoyl-CoA** ;



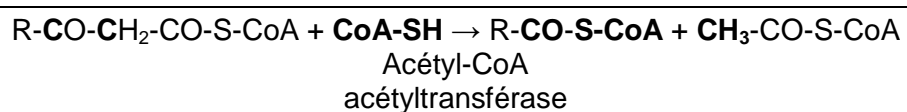
- fixation d'une molécule d'eau : une molécule de H<sub>2</sub>O se fixe sur la double liaison, en présence d'une enzyme, l'énoyl-CoA-hydratase, donnant un composé, le  **$\beta$ -hydroxyacyl-CoA** ;



- déshydrogénation en C<sub>3</sub> : le groupement OH en C<sub>3</sub> est oxydé en groupement carbonyle pour donner un  **$\beta$ -cétoacyl-CoA** ;



- clivage thioclastique : le composé  $\beta$ -cétoacyl-CoA est clivé par une transférase en un **acyl-CoA raccourci** de 2 atomes de carbone et en un **acétyl-CoA**.



Ces différentes étapes se répètent dans la matrice mitochondriale constituant une spirale de réactions oxydatives dans laquelle les acides gras activés sont donc découpés au niveau du carbone C2 en acétyl-CoA (acide acétique activé). [133] Pour finir, cet acétyl-CoA se dirige préférentiellement vers le cycle de Krebs qui constitue la voie majoritaire par rapport à la voie qui permet la formation des corps cétoniques (Figure 13).

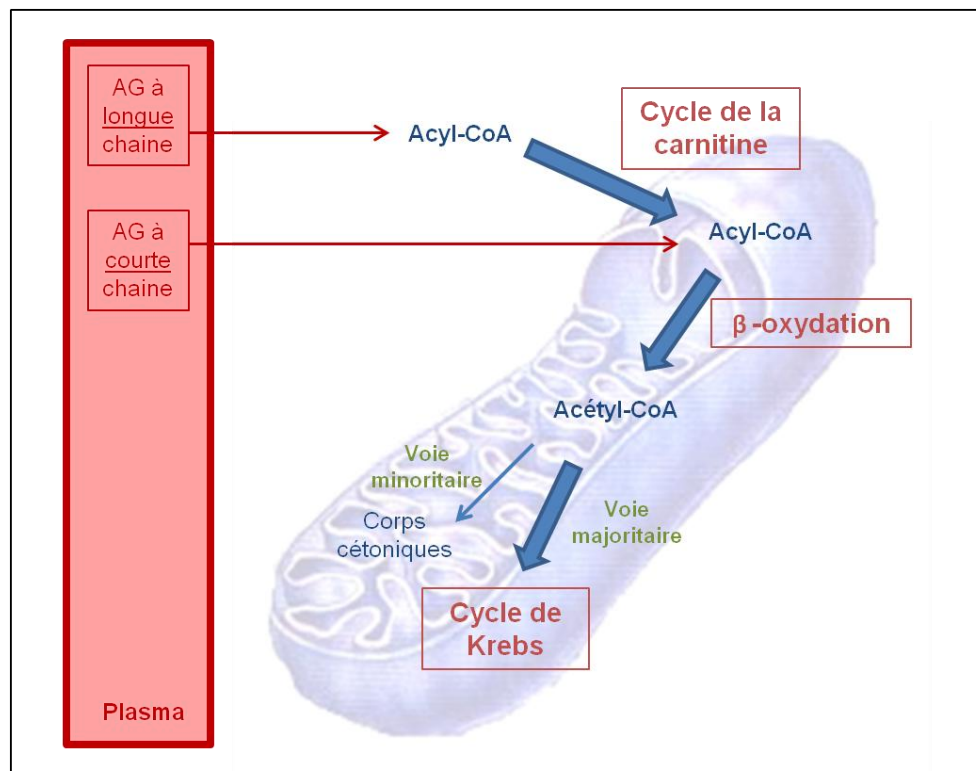


Figure 13 : Métabolisme mitochondrial des acides gras au cours d'un régime classique.

### 2.6.1.2. Régime cétogène

Lorsque l'apport en acides gras est élevé, ce qui est le cas dans le régime cétogène, le foie dégrade ces acides gras en excès en acétyl-CoA par  $\beta$ -oxydation et produit des corps cétoniques.

Comme dans un régime classique, les acides gras doivent être activés par l'Acyl-CoA synthétase. Ils subissent ensuite dans la mitochondrie hépatique une  $\beta$ -oxydation pour donner de l'acétyl-CoA. Cependant, au lieu de rejoindre le cycle de Krebs, l'acétyl-CoA par la voie de la cétogenèse permet la production de corps cétoniques (Figure 14).

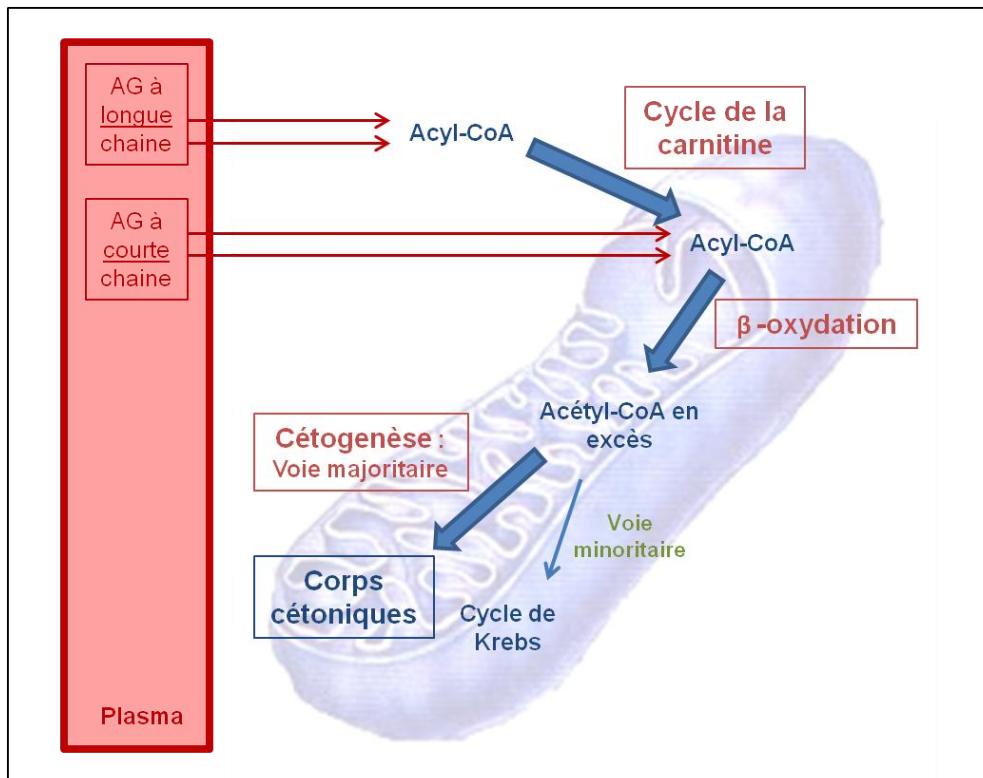
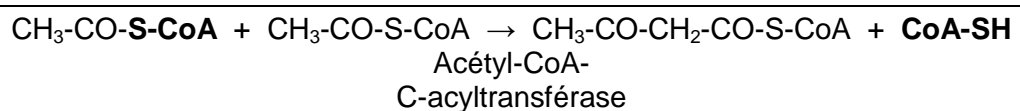


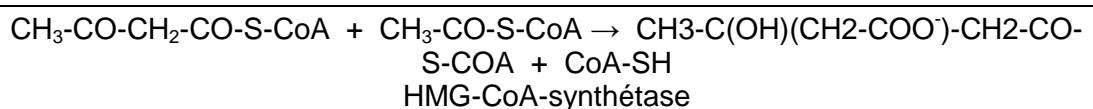
Figure 14 : Métabolisme mitochondrial des acides gras au cours d'un régime cétogène

La synthèse de ces composés se fait exclusivement dans la matrice des mitochondries du foie, en plusieurs étapes :

- condensation de 2 molécules d'Acétyl-CoA, pour donner de l'**acétoacétyl-CoA** qui est le point de départ de la cétogenèse ;

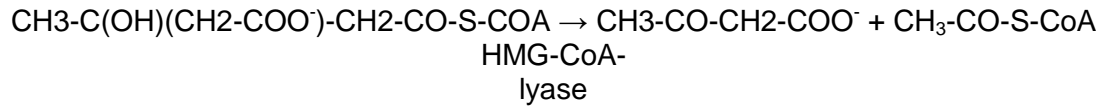


- transfert d'un groupement acétyl-CoA, ce qui forme du 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (**HMG-CoA**), cette réaction est catalysée par l'HMG-CoA-synthétase.





- clivage d'un acétyl-CoA, pour donner un **acétoacétate**, premier corps cétonique et redonne une molécule d'acétyl-CoA ;



- réduction de l'acétoacétate en **3-hydroxybutyrate**, deuxième corps cétonique (Figure 15) ou ;
- décarboxylation de l'acétoacétate en **acétone**, troisième corps cétonique.

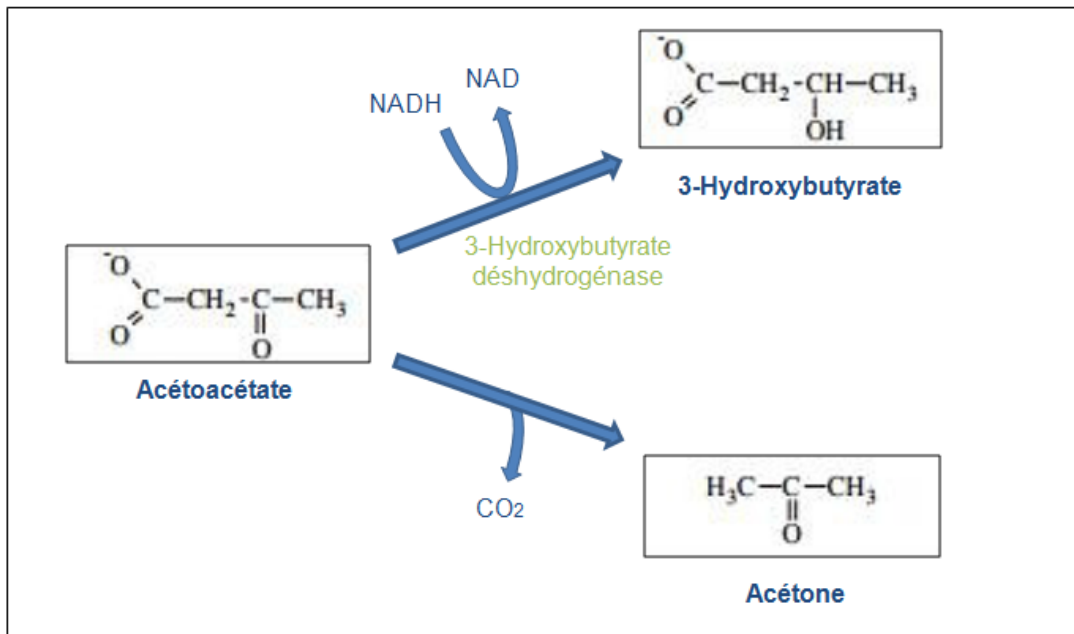


Figure 15 : Formation des corps cétoniques

Le foie libère ensuite ces corps cétoniques dans le sang où ils sont solubles. L'acétoacétate et le 3-hydroxybutyrate sont alors des vecteurs énergétiques pour tous les organes.

## 2.6.2. Utilisation des corps cétoniques

Lors d'un régime cétogène, les corps cétoniques (acétoacétate et 3-hydroxybutyrate) se substituent au glucose en tant que source d'énergie au niveau cérébral.

Le 3-hydroxybutyrate est le corps cétonique le plus abondant. Il devra être oxydé en acétoacétate pour être inséré dans le métabolisme. L'acétoacétate est d'abord activé en acétoacétyl-CoA par transfert du CoA provenant du succinyl-CoA. Il est ensuite dégradé en acétyl-CoA par une thiolase et oxydé dans le cycle de l'acide citrique. [134]

L'acétoacétate et le 3-hydroxybutyrate sont rapidement oxydés par les tissus extrahépatiques y compris les tissus cérébraux car ils ont la capacité de traverser la barrière hématoencéphalique. En revanche, l'acétone est le seul corps cétonique, à ne pas produire d'énergie. Comme il ne peut être métabolisé, il sera principalement expiré par les poumons. Ceci explique l'odeur caractéristique de l'haleine lors d'un jeûne prolongé. (Figure 16)

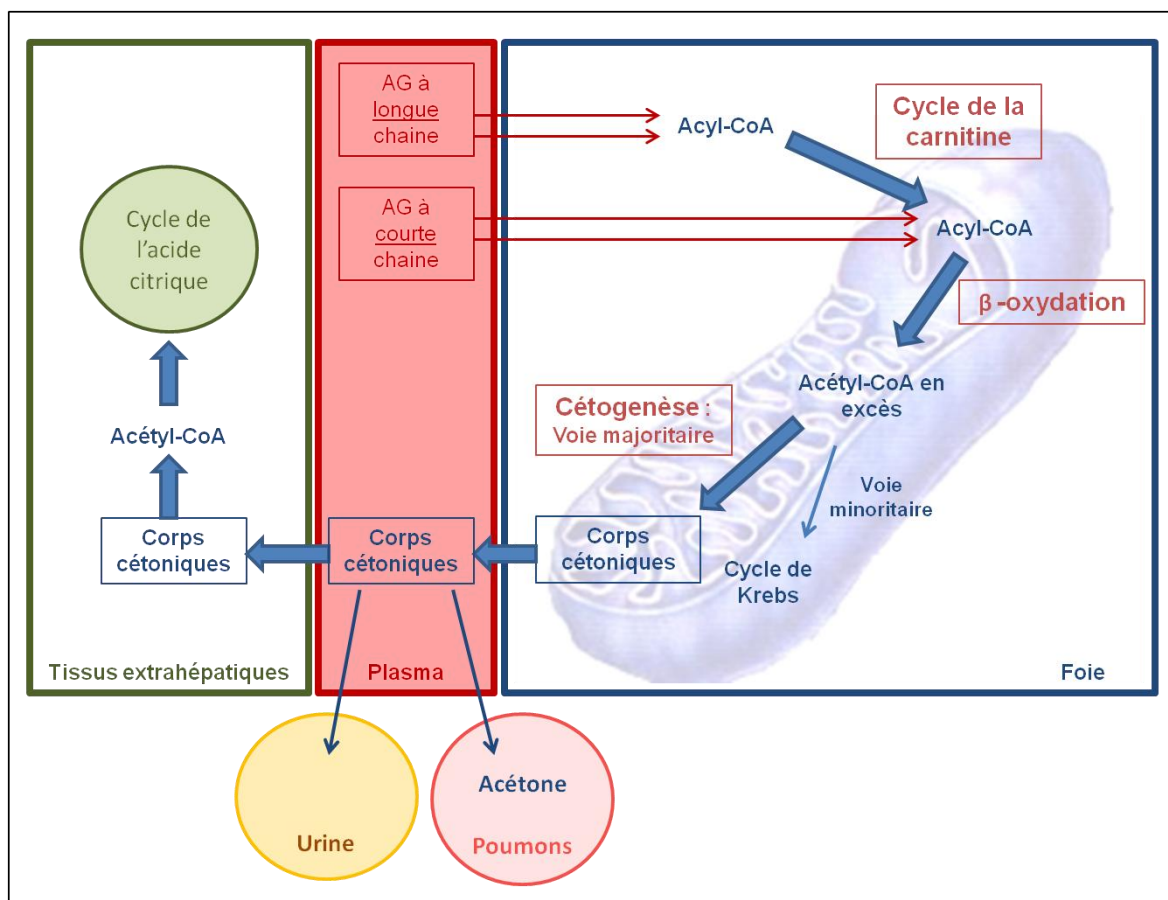


Figure 16 : Formation, utilisation et excrétion des corps cétoniques

Enfin les corps cétoniques sont éliminés via le rein et sont retrouvés dans les urines. La mesure de leur taux dans les urines (= cétonurie) constitue notamment un élément d'évaluation de l'efficacité et de la surveillance du régime cétogène.

## 2.7. Mécanismes hypothétiques du régime cétogène

Les mécanismes antiépileptiques du régime cétogène ne sont à ce jour pas encore totalement élucidés. Plusieurs hypothèses ont été avancées depuis son utilisation au début du XX<sup>ème</sup> siècle et sont décrites dans la littérature (Figure 17).

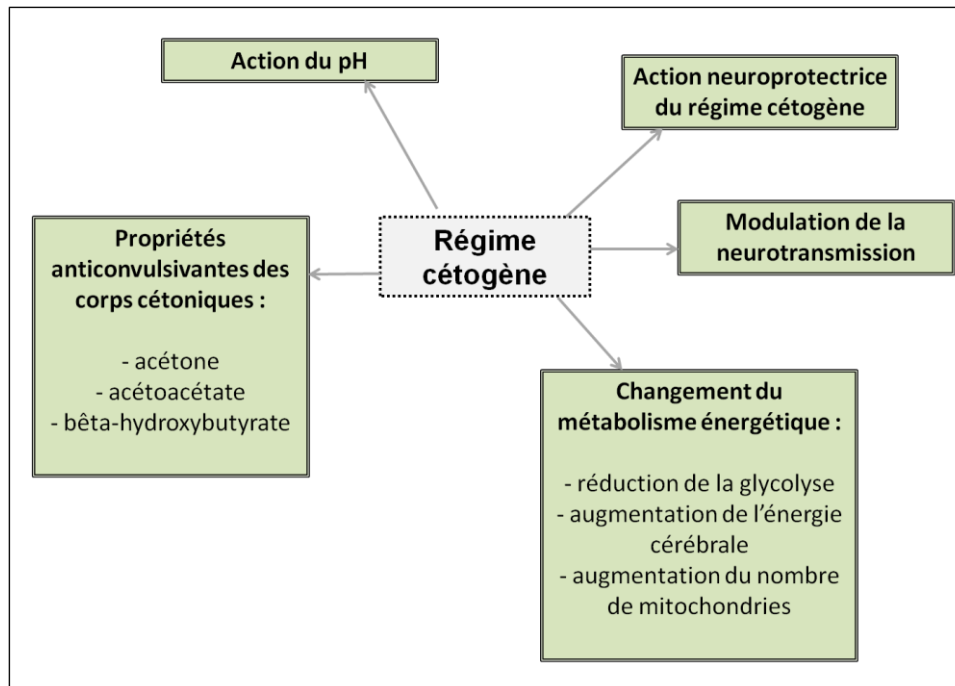


Figure 17 : Les mécanismes hypothétiques du régime cétogène

### 2.7.1. Rôle des corps cétoniques

Les corps cétoniques sont des produits de dégradation des acides gras dans le foie. Durant les périodes de jeûne par exemple, ils servent de sources d'énergie pour les différents organes et particulièrement pour le SNC. C'est ce principe qui est repris dans le régime cétogène.

L'une des premières suggestions émises sur le mécanisme d'action du régime cétogène est faite par Wilder en 1921 lors de la mise en place de ce régime au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Les corps cétoniques produits : acétone, acétoacétate et  $\beta$ -hydroxybutyrate seraient eux-mêmes responsables de l'effet anticonvulsivant.

### 2.7.1.1. Acétone

Plusieurs études ont montré les propriétés anticonvulsivantes de l'acétone chez le rongeur et notamment celle de Likhodii and Burnham en 2002 puis en 2003. Ces chercheurs ont pu constater par exemple que 60 % des rongeurs ayant reçu une injection d'acétone (10 mmol/kg) ne présentaient pas de crises épileptiques après l'administration de pentylènetétrazole, PTZ (50 mg/kg) 15 minutes après l'injection d'acétone. [136] Le PTZ est un composé induisant des crises épileptiques chez le rongeur. De plus, il semble que l'administration unique d'acétone (2, 4, 6, 8, 16 ou 32 mmol/kg) entrainerait toujours chez le rongeur une baisse de la survenue des crises épileptiques. [137] Enfin, une autre étude publiée en 2002 dans *Epilepsia*, montre que l'administration d'acétone (10 mmol/kg) chez des souris sensibles aux crises audiogènes et ceci 50 minutes avant l'induction des crises avait des propriétés anticonvulsivantes. [138]

Ceci a pu être confirmé en 2007 par d'autres auteurs qui réaffirment l'activité protectrice de l'acétone contre les crises cloniques induites par une dose fixe de PTZ chez le rongeur. [139] Ils ont trouvé un effet dose-dépendant de l'acétone sur l'augmentation de seuils au PTZ avec une dose minimale efficace de 3,2 mmol/kg. De plus, dans cette même étude, les chercheurs ont montré que l'acétone était aussi active contre les crises toniques induites par l'administration du 4-aminopyridine (4-AP). Cependant, l'administration des principaux métabolites de l'acétone (acétol, 1,2-propanediol, méthylglyoxal et pyruvate) n'entraîne pas de protection contre les crises induites par le PTZ ou le 4-AP (Figure 18). Ces métabolites ne possèdent donc pas de propriétés anticonvulsivantes comme l'acétone.

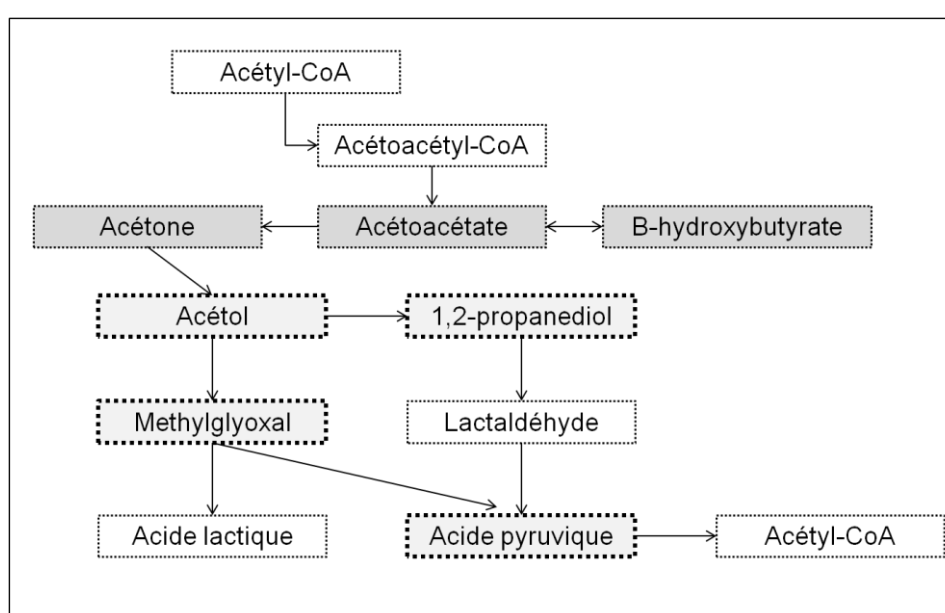


Figure 18 : Les métabolites de l'acétone.

### **2.7.1.2. Acétoacétate**

Une étude réalisée in vivo, a montré l'efficacité anticonvulsivante de l'acétoacétate (ACA) chez des souris recevant 10 mmol/kg d'ACA. En effet, l'injection de ce composé 50 minutes avant l'induction des crises épileptiques entraînait une activité anticonvulsivante chez des souris sensibles aux crises épileptiques audiogènes. [138]

### **2.7.1.3. Bêta-hydroxybutyrate**

En ce qui concerne le  $\beta$ -hydroxybutyrate (BHB), les résultats des différentes études divergent. Ce dernier constitue le corps cétonique majoritaire dans l'organisme et son taux peut être facilement mesuré au niveau sanguin. De nombreuses études ont ainsi tenté d'établir un lien de causalité entre le taux sanguin du BHB et l'efficacité anticonvulsivante du régime cétogène.

Selon une étude réalisée en 1999 par Bough et Eagles, le degré de cétose serait corrélé aux propriétés anticonvulsivantes du régime cétogène. Cependant, bien que le taux plasmatique du BHB soit élevé durant le régime cétogène, il n'y aurait pas de corrélation significative entre le taux de ce corps cétonique au niveau sanguin et la protection contre les crises épileptiques. [3]

## **2.7.2. Rôle du pH**

En 1931, Bridge et Iob proposent une hypothèse sur le mécanisme d'action du régime cétogène. [140] Cette hypothèse se base sur la modification du pH au cours de ce régime. En effet, le sang devient légèrement acide et ce changement de pH pourrait être à l'origine de l'arrêt des crises épileptiques.

Le principe du régime cétogène se base sur la production de corps cétoniques via la cétogenèse en court-circuitant la glycolyse. Les corps cétoniques ainsi produits sont l'acétoacétate, le 3-hydroxybutyrate et l'acétone. Seul ce dernier composé est un véritable corps cétonique possédant une fonction cétone. L'acétoacétate et le 3-hydroxybutyrate sont quant à eux des acides cétoniques comportant à la fois une fonction acide carboxylique et une fonction cétone. Le 3-hydroxybutyrate ou  $\beta$ -hydroxybutyrate possède plus exactement une fonction hydroxyle sur le carbone 3 et se nomme acide  $\beta$ -hydroxybutyrique sous sa forme non ionisée. C'est pourquoi, ces deux chercheurs ont présumé que ces composés diminueraient légèrement le pH du sang et vraisemblablement aussi celui du cerveau. De plus, il a longtemps été supposé qu'une légère acidité était anticonvulsivante et à l'inverse une légère alcalinisation était proconvulsivante.

Cependant, d'autres études ont montré par la suite que le régime cétogène ne modifiait pas le pH du sang et du cerveau, réfutant ainsi l'hypothèse du pH. [140]

### 2.7.3. Modulations de la neurotransmission

Différentes études semblent apporter la preuve que les modulations des systèmes de neurotransmission seraient à l'origine du mécanisme d'action du régime cétogène. Ces modulations concerneraient ainsi différents systèmes, celui de la noradrénaline, du glutamate ou encore du GABA.

#### 2.7.3.1. Perturbations des voies noradrénergiques

Des études réalisées en 1999 et en 2001 sur des souris mettent en évidence l'implication de la norépinéphrine (ou noradrénaline) dans le mécanisme d'action du régime cétogène. [141,142]

Dans ces études deux types de souris ont été utilisées. Les premières étaient déficientes en dopamine bêta-hydroxylase (Dbh-/-). Cette dernière est une enzyme catalysant l'hydroxylation de la dopamine en noradrénaline (Figure 19). Son déficit entraîne donc une augmentation du taux de dopamine et une absence de noradrénaline et d'adrénaline. Les secondes étaient déficientes en transporteur pour la noradrénaline (NET-/-). Ce transporteur NET (norepinephrine transporter) est un transporteur membranaire sélectif qui recapture la noradrénaline au niveau présynaptique pour recycler cette noradrénaline.

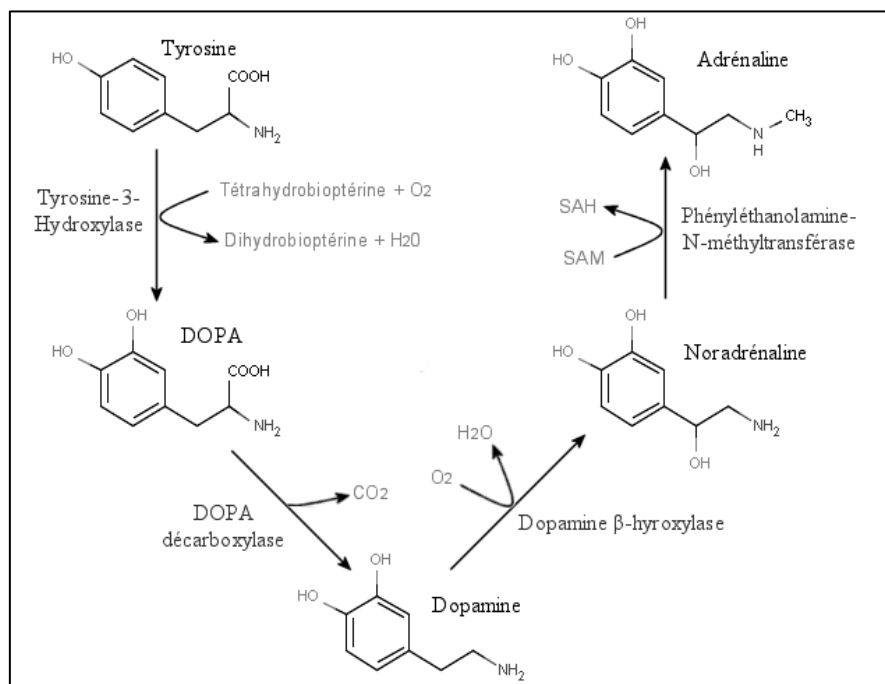


Figure 19 : Biosynthèse de la Noradrénaline et de l'Adrénaline

Les souris *Dbh*<sup>-/-</sup> ne synthétisent donc pas de noradrénaline. Chez les souris *NET*<sup>-/-</sup>, la recapture présynaptique de la noradrénaline ne s'effectue plus. La concentration de la noradrénaline dans la fente synaptique est donc augmentée (Figure 20).

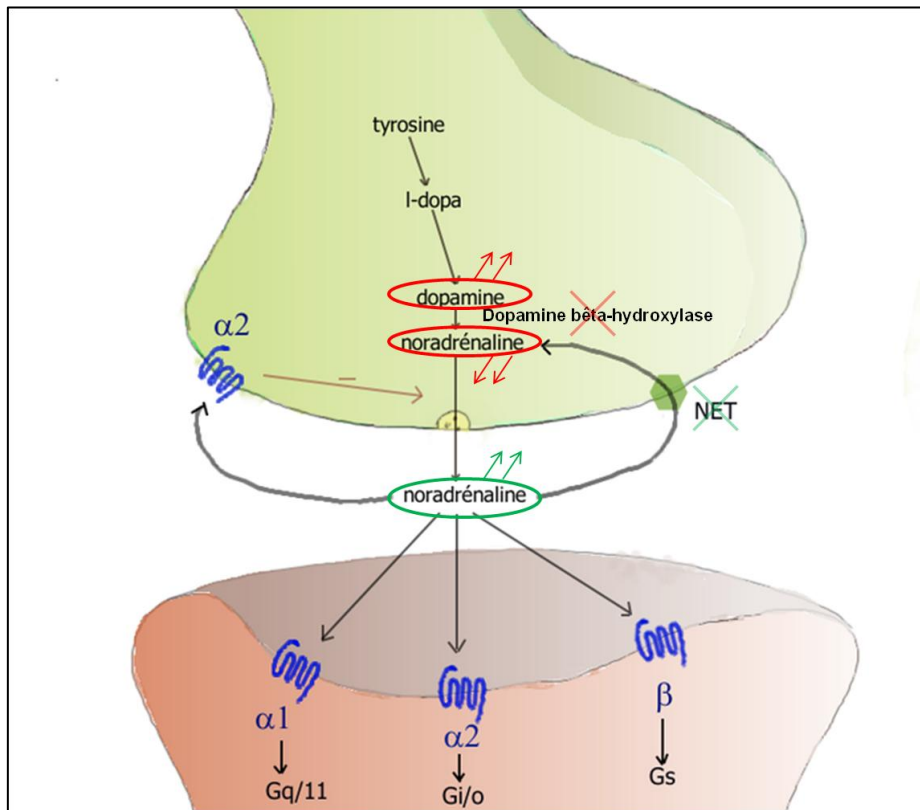


Figure 20 : Synapse noradrénergique chez les souris *Dbh*<sup>-/-</sup> (en rouge) et chez les souris *NET*<sup>-/-</sup> (en vert)

Les chercheurs ont donc étudié les seuils d'apparition des crises épileptiques chez ces deux groupes de souris afin de déterminer l'implication des voies noradrénergiques dans le mécanisme anticonvulsivant du régime cétogène.

Chez les souris (*Dbh*<sup>-/-</sup>) qui sont donc déficientes en noradrénaline, les seuils de crises épileptiques induites par le fluorothyl, le kaïnate et le PTZ ou par un stimulus sonore étaient moindre par rapport aux souris non déficientes en noradrénaline (*Dbh*<sup>+/-</sup>). De plus, la sévérité et la mortalité des souris (*Dbh*<sup>-/-</sup>) étaient augmentées. Ces souris (*Dbh*<sup>-/-</sup>) traitées pendant deux semaines par le régime cétogène ne montraient pas d'amélioration, le régime était donc inefficace chez ces souris déficientes en noradrénaline.

Chez les souris (NET<sup>-/-</sup>) qui sont déficientes en transporteur NET, une augmentation des seuils d'apparition des crises épileptiques provoquées par le fluorothyl a été constatée par rapport au groupe témoin. [143]

Ces études montrent donc l'implication directe du système noradrénaline dans le mécanisme anticonvulsivant du régime cétogène car la déficience de ce système rend inefficace ce régime.

### **2.7.3.2. Perturbation de la transmission synaptique glutamate-ergique**

L'une des hypothèses avancées sur le mécanisme d'action du régime cétogène est la modulation des systèmes de neurotransmission et plus particulièrement au niveau du système glutamate-ergique. Le glutamate, principal neurotransmetteur exciteur est impliqué dans l'état d'hyperexcitabilité rencontré dans l'épilepsie.

Les corps cétoniques semblent agir directement comme des agents pharmacologiques. De récentes études semblent montrer l'inhibition de l'un des transporteurs vésiculaires du glutamate : le VGLUT2 (vesicular glutamate transporter 2). En effet, l'acétoacétate (ACA), principal corps cétonique, serait un inhibiteur de ce transporteur et agirait par compétition avec les ions chlorures sur le site de régulation (Figure 21). Ceci ayant pour conséquence directe la diminution de la libération du glutamate par les neurones. Ainsi quand l'acétoacétate se trouve au niveau des branches cérébrales de l'hippocampe, la transmission synaptique glutamate-ergique des cellules pyramidales CA1 est significativement diminuée. [144]

Cette réduction de la transmission glutamate-ergique serait donc à l'origine de la baisse de l'hyperexcitabilité cérébrale et contribuerait donc potentiellement au mécanisme d'action du régime cétogène.



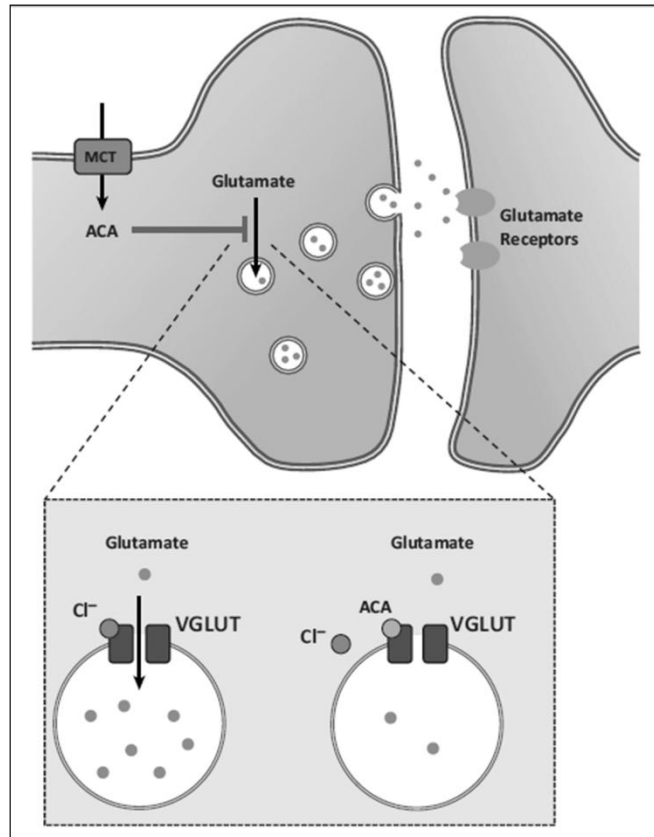


Figure 21 : Inhibition par les corps cétoniques des transporteurs vésiculaires du glutamate  
LUTAS A, YELLEN G, *The ketogenic diet : metabolic influences on brain excitability and epilepsy*, 2013

## 2.7.4. Changement du métabolisme énergétique

### 2.7.4.1. Réduction de la glycolyse

L'effet anticonvulsivant du régime cétogène pourrait provenir de l'inhibition de la glycolyse. Dans ce régime, l'apport très important en lipides au détriment des glucides et protides contribue à la formation des corps cétoniques qui sont utilisés au niveau cérébral comme source d'énergie à défaut du glucose. La voie de la glycolyse est donc shuntée au profit de celle de la cétogenèse. La restriction du glucose en plus de la cétose semble être l'une des fonctions clés du mécanisme d'action du régime cétogène.

Certains chercheurs ont administré du 2-deoxy-D-glucose (2-DG) chez le rat. [145] Le 2-DG diffère du glucose par le remplacement d'un groupement hydroxyle sur le carbone 2 par un atome d'hydrogène. Le 2-DG est un inhibiteur de la glucose-phosphatase-isomérase, une enzyme intervenant dès les premières étapes de la glycolyse et catalysant la conversion du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate. Il a été montré que le 2-DG serait

anticonvulsivant et posséderait des propriétés antiépileptiques. En effet, l'administration du 2-DG chez le rat augmente le seuil électrique d'apparition des crises épileptiques et augmente le nombre de décharges électriques nécessaires pour obtenir des crises épileptiques. Il diminuerait également l'expression du facteur neurotrophique du cerveau (BDNF) et son principal récepteur TrkB. Ceci serait lié à l'induction du facteur de transcription NRSF (Neuron Restrictive Silencing Factor), un régulateur négatif de gènes neuronaux.

Pour d'autres, la restriction en glucose activerait les canaux potassiques ATP-dépendant (canaux K-ATP). [3] Ces canaux largement répandus dans le système nerveux central agissent comme des capteurs métaboliques influencés par les taux d'ADP et d'ATP. L'activation de ces canaux potassiques se fait par un ratio ATP/ADP réduit, ce qui ouvre le canal entraînant une hyperpolarisation membranaire. Lors d'un régime cétogène, le taux de glucose est fortement réduit : la concentration en ATP diminue, les canaux K-ATP s'ouvrent et hyperpolarisent la cellule. A l'inverse, quand le glucose est fortement présent, la concentration en ATP est à la hausse et les canaux K-ATP restent fermés. D'autre part, il semble que ces canaux soient particulièrement présents dans la substance noire, une région du cerveau notamment impliquée dans la propagation de l'activité épileptique.

#### **2.7.4.2. Augmentation de l'énergie cérébrale**

DeVivo est l'un des premiers chercheurs à mettre en avant des hypothèses sur le mécanisme d'action du régime cétogène en lien avec les changements métaboliques engendrés par ce régime. [140]

Son hypothèse se base sur le fait que le régime cétogène fournirait une énergie cérébrale accrue. Selon lui, les corps cétoniques constitueraient une plus grande source d'énergie pour le cerveau par rapport au glucose. En effet, les corps cétoniques produiraient plus d'ATP par unité. A cette hypothèse s'ajoute celle selon laquelle un cerveau épileptique serait déficient en énergie. En revanche, ce changement métabolique n'est pas complet chez les personnes sous régime cétogène car le glucose est toujours présent et il reste source d'énergie au niveau cérébral. Ces différentes hypothèses restent donc toujours à prouver.

#### **2.7.4.3. Augmentation du nombre de mitochondries**

Dans une étude américaine, Bough révèle un nouvel élément sur le mécanisme potentiel du régime cétogène. Il constate en effet une augmentation du nombre de mitochondries chez les rats sous régime cétogène. [140,146]

La densité des mitochondries dans les tissus de l'hippocampe a pu être évaluée par un microscope électronique. Cette étude a ainsi montré une augmentation spectaculaire de l'ordre de 46 % de la densité des mitochondries dans les neurones hippocampiques. Les rats sous régime cétogène produiraient donc plus de mitochondries que les rats ayant un régime normal. Par conséquent, les mitochondries pourraient fournir plus d'énergie au cerveau, réduisant ainsi les crises épileptiques. Cependant, pour approuver ceci il faut toujours supposer que le cerveau d'un patient épileptique soit déficient en énergie.

A cette augmentation de la biogenèse des mitochondries dans les cellules hippocampiques s'ajoute donc une augmentation de la capacité énergétique, augmentation notamment de la phosphocréatine, ce qui permettrait de stabiliser la transmission synaptique en situation de crise.

### **2.7.5. Action neuroprotectrice du régime cétogène**

Certaines études semblent révéler l'action neuroprotectrice du régime cétogène à savoir une diminution de la mort cellulaire et une action sur le stress oxydatif. Ces propriétés neuroprotectrices pourraient ainsi être à l'origine de l'action antiépileptique de ce régime.

#### **2.7.5.1. Mort cellulaire et neurogenèse**

Plusieurs études réalisées sur des souris traitées par le régime cétogène montrent une diminution de la mort neuronale suite à un état de mal épileptique. Cet état de mal épileptique était induit par l'administration chez ses souris de 25 mg/kg de kaïnate. Il a notamment été montré qu'un traitement de quatre semaines avec le régime cétogène inhibait la mort neuronale au niveau de l'hippocampe engendrée par la prise de kaïnate. Cette inhibition de la mort cellulaire serait due à l'augmentation de l'expression d'une protéine : la calbindine-D28k. En effet, selon ces études, cette protéine augmenterait le taux du calcium intracellulaire après l'administration du kaïnate. [147,148]

D'autre part, le régime cétogène aurait une action sur la neurogenèse. Une augmentation de cette dernière a pu être constatée dans une étude réalisée en 2008. [149] En effet, des souris traitées pendant quatre semaines par un régime cétogène présentaient une augmentation de la neurogenèse suite à une injection de kaïnate (30 mg/kg).

#### **2.7.5.2. Action sur le stress oxydatif**

Le stress oxydatif est responsable de la formation de radicaux libres qui sont pris en charge par des systèmes enzymatiques. Une augmentation de la production de ces radicaux

libres et/ou une diminution de l'activité des systèmes enzymatiques antioxydants entraînent des dommages au niveau cellulaire.

Différentes études se sont penchées sur l'action éventuelle d'un composé antioxydant tel que la vitamine E (alpha-tocophérol). Dans l'une de ces études *in vitro*, les chercheurs ont montré que la production de radicaux libres augmentait lorsque des cellules en culture étaient soumises à un état de mal épileptique prolongé qui était induit par une stimulation électrique de deux heures. S'ajoutant à cette surproduction de radicaux libres, ils ont constaté une augmentation des dommages cellulaires. C'est l'ajout de l'alpha-tocophérol dans le milieu de culture qui a permis de diminuer ces dommages cellulaires. [150] Une étude *in vivo* s'est également penchée sur l'effet antiépileptique possible de la vitamine E. Cette étude consistait notamment à traiter pendant sept jours des rats avec de la vitamine E (25, 75 ou 225 mg/kg). Ceci ayant pour conséquences :

- une diminution du nombre d'épisodes convulsifs induits par de l'acide méthylmalonique (MMA, 6  $\mu\text{mol}$ / 2  $\mu\text{l}$ ) ou du PTZ (3,26  $\mu\text{mol}$ / 2  $\mu\text{L}$ ) dans le striatum,
- une diminution de la durée de ces épisodes convulsifs. [151]

De plus, il semble que cet effet antiépileptique de la vitamine E soit dose-dépendant et s'accompagne d'une diminution de la production de composés réagissant avec l'acide thiobarbiturique qui est un marqueur du stress oxydatif.

Deux études *in vitro* réalisées chez des rongeurs ont montré l'action des corps cétoniques sur le stress oxydatif après l'application de glutamate. [147,152] Dans la première, l'administration chez des rats de corps cétoniques : bêta-hydroxybutyrate (BHB : 1 mM) et acétoacétate (ACA : 1mM), entraînait une protection des cellules neuronales après l'application de glutamate (10  $\mu\text{L}$ ) dans le milieu de culture. Ceci se traduisant par une augmentation du ratio  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  et de la respiration mitochondriale. La production des radicaux libres était donc limitée ainsi que la mort neuronale induite par l'administration du glutamate. [152] Dans une seconde étude, les cellules hippocampiques de souris ont été prétraitées pendant 24 heures par du bêta-hydroxybutyrate (4 $\mu\text{M}$ ) ou de l'acétoacétate (5 $\mu\text{M}$ ). Ce prétraitement a ainsi permis de réduire la mort cellulaire induite par du glutamate (5mM). De plus, cette étude a révélé l'action plus marquée de l'acétoacétate qui diminuait la formation des radicaux libres jusqu'à douze heures après l'administration du glutamate. [147]

Dans une étude réalisée *in vivo*, des rats ont été traités pendant trois semaines par le régime cétogène. [153] Ces derniers ont présenté une augmentation de la concentration et de la biosynthèse de glutathion dans les mitochondries. De plus, cette étude semble révéler le pouvoir protecteur du régime cétogène vis-à-vis de l'ADN mitochondrial contre le stress

oxydatif. Pour prouver ceci, l'action de l' $H_2O_2$  sur les mitochondries hippocampiques a été étudiée. Une augmentation des dommages sur l'ADN mitochondrial causés par l'exposition à de l' $H_2O_2$  pendant 15 à 30 minutes a été constatée chez le groupe de rats témoins par rapport au groupe de rats sous régime cétogène. De plus, la fréquence des lésions oxydatives était significativement inférieure chez le groupe de rats sous régime cétogène en comparaison avec le groupe témoin.

## 2.8. Contre-indications et interactions médicamenteuses

L'une des conditions indispensables à la mise en place d'un régime cétogène est la compréhension du régime par la famille et le patient. [98]

Les contre-indications médicales formelles sont les suivantes :

- les maladies du métabolisme de la  $\beta$ -oxydation des acides gras,
- les déficits de la néoglucogenèse, de la cétogenèse et de la cétolyse,
- l'insuffisance hépatocellulaire.

Les contre-indications absolues et relatives sont décrites dans les recommandations du consensus international sur le régime cétogène publié en 2009 (Tableau 16). [154]

Tableau 16 : Contre-indications du régime cétogène selon les recommandations du consensus international sur le régime cétogène [154]

Contre-indications du régime cétogène	
<b>Absolues</b>	Déficiences primaires en carnitine Déficiency en carnitine palmitoyltransférase (CPT) I ou II Déficiency en carnitine translocase Défauts de la $\beta$ -oxydation : <ul style="list-style-type: none"><li>○ Déficiency en acyl-déshydrogénase à chaîne moyenne (MCAD)</li><li>○ Déficiency en acyl-déshydrogénase à chaîne longue (LCAD)</li><li>○ Déficiency en acyl-déshydrogénase à chaîne courte (SCAD)</li><li>○ Déficiency en 3-hydroxy-CoA à longue chaîne</li><li>○ Déficiency en 3-hydroxy-CoA à longue moyenne</li><li>○ Porphyrine</li></ul>
<b>Relatives</b>	Incapacité à maintenir la diète cétogène Absence de compliance de la part du patient ou de l'entourage

De plus, l'association du régime avec certains traitements antiépileptiques doit faire l'objet d'une surveillance accrue.

Les patients sous inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que le topiramate ou le zonisamide nécessitent un suivi plus important en raison du risque de lithiase rénale. [92] Cependant, certaines études n'ont pas montré de lien entre l'association du régime avec ces médicaments antiépileptiques (topiramate et zonisamide) et l'apparition de calculs rénaux.

Une étude rétrospective comptabilisant 301 enfants depuis 1996 a été réalisée pour évaluer le risque de calculs rénaux chez les patients traités par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et sous régime cétogène. [155] Parmi les 221 enfants non traités par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique 15 ont développé des calculs rénaux soit 6,7 % contre 5 parmi les 80 enfants traités par ces inhibiteurs de l'anhydrase carbonique soit 6,3 %. Dans cette étude, il n'y a donc pas de différence significative entre les deux groupes. L'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et du régime n'augmenterait pas le risque de calculs rénaux. Il est cependant préférable d'arrêter ces médicaments antiépileptiques en cas de formation de calculs rénaux par mesure de précaution.

Il n'y a pas de contre-indications formelles avec la réalisation d'une anesthésie générale chez les patients sous régime cétogène. [92] Cependant, il existe une précaution d'emploi vis-à-vis d'un anesthésique particulier, le propofol avec lequel un cas de décès a été constaté. Un garçon de 10 ans présentant une épilepsie pharmacorésistante et sous régime cétogène serait décédé en réanimation après l'administration du propofol. [156]

## **2.9. Mise en œuvre**

En 2009, un Consensus international a été rédigé afin d'établir différentes règles relatives au régime cétogène et à sa mise en œuvre. [154] Etablis par un jury de 26 neuropédiatres épiléptologues et diététiciens de neuf pays différents, ce consensus aborde diverses questions tels que la sélection des patients, le type de régime employé, la mise en œuvre, la supplémentation, le suivi, les effets secondaires ou encore l'arrêt du régime.

### **2.9.1. Préparation**

Avant l'initiation du régime cétogène, une visite médicale est nécessaire et recommandée. [154] Les objectifs de cette visite sont d'identifier le type de crises, d'exclure des troubles métaboliques qui peuvent être des contre-indications au régime et d'évaluer certains facteurs de risques (présence de calculs rénaux, dyslipidémies, maladies hépatiques, reflux gastroœsophagien, alimentation orale insuffisante, constipation, cardiomyopathie, acidoses métaboliques chroniques). Des prérequis relatifs à la préparation du régime ont ainsi été établis par ce groupe d'étude sur le régime cétogène en 2009. Ils comprennent des conseils divers, une évaluation nutritionnelle, des analyses biologiques et des examens complémentaires (Annexe 10).

L'ensemble des traitements médicamenteux doit être passé en revue afin de déterminer les médicaments contenant des glucides. Avant l'initiation du régime, il est également nécessaire d'identifier les barrières psychosociales qui pourraient être des obstacles au bon déroulement du régime. Il faut aussi s'assurer que le patient ou les parents de l'enfant comprennent bien leur engagement dans l'administration du régime et l'importance d'une adhésion stricte au régime. Ils doivent avoir conscience des effets indésirables pouvant survenir et de l'importance de l'administration d'une supplémentation en vitamines et minéraux.

Par ailleurs, il est fondamental de discuter avec le patient et son entourage de leurs espérances et de leurs attentes. Il faut leur fournir des informations relatives au régime cétogène, s'assurer de leur bonne compréhension et répondre à l'ensemble de leurs questions. Beaucoup de familles s'attendent à une réduction très rapide des crises et du nombre des médicaments. Cependant, chaque enfant répond différemment au régime. L'équipe médicale doit donc rassurer et prévenir la possibilité d'une réponse défavorable au régime.

Une évaluation nutritionnelle est ensuite réalisée afin de déterminer le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC). Un historique de la consommation nutritionnelle est effectué avec notamment le descriptif des repas sur les derniers jours. Pour la réalisation



ultérieure des menus, cette visite aura également pour but de mettre en évidence certains paramètres tels que des allergies ou des intolérances alimentaires ainsi que des préférences culturelles ou religieuses.

Le type de régime sera défini. Le ratio du régime cétogène sera déterminé et le calcul des calories nécessaires sera effectué.

Enfin, un bilan complet sera réalisé avant l'initiation du régime : ionogramme sanguin ; dosages sanguins (urée, créatinine, calcium, sélénium, magnésium...); bilan hépatique, rénal et lipidique ; analyse et dosages urinaires (calcium, créatinine) et taux des médicaments antiépileptiques (Annexe 10). Face à des antécédents ou des facteurs de risque, des examens complémentaires peuvent également être réalisés : EEG, IRM... Une consultation en néphrologie est notamment conseillée en cas d'antécédents personnels ou familiaux de calculs rénaux ou de pathologies rénales. De même, face à des problèmes cardiaques, un ECG doit être réalisé. Enfin, une analyse du liquide céphalorachidien peut aussi être effectuée.

Pour maximiser les chances de réussite du régime et renforcer la sécurité autour de ce traitement diététique, ces divers prérequis doivent donc être réalisés avant l'initiation du régime.

### **2.9.2. Mise en place à l'hôpital**

L'introduction du régime cétogène doit impérativement se faire en milieu hospitalier. Suite à la baisse brutale des apports glucidiques, le risque d'hypoglycémie et de vomissements à l'initiation du régime est très important. La survenue des effets secondaires ainsi que la complexité du protocole de mise en place imposent donc le suivi par une équipe médicale.

#### **2.9.2.1. Jeûne initial**

Pendant longtemps une période de jeûne était instaurée avant la mise en place du régime cétogène. Ce jeûne avait pour but d'accélérer l'apparition de la cétose du régime et donc d'augmenter son efficacité. Or, cette restriction alimentaire et notamment hydrique était très mal tolérée par les enfants et favorisait l'apparition de complications.

Plusieurs études ont ainsi pu constater que la mise en place du régime cétogène pouvait s'effectuer sans jeûne préalable. [154,157,158]

Une étude randomisée a notamment été réalisée sur 48 patients âgés de 1 à 14 ans. [157] Deux groupes d'individus ont ainsi été constitués : un jeûne initial a eu lieu avant la

mise en place du régime dans le premier groupe mais pas dans le second. Trois mois après l'initiation du régime, l'efficacité était sensiblement identique dans les deux groupes.

Une étude rétrospective a étudié 41 enfants présentant une épilepsie pharmacorésistante et qui ont suivi un régime cétogène sans jeûne préalable. [158] Ces 41 patients ont été comparés rétrospectivement avec 83 sujets traités antérieurement par un régime cétogène avec un jeûne initial. Trois mois après l'initiation du régime, 34,1 % soit 14 des 41 patients qui n'ont pas eu de jeûne initial étaient libres de crises contre 34,9 % soit 29 des 83 patients qui ont eu un jeûne initial. Dans cette étude, le pourcentage de patients libres de crises dans les deux groupes était donc similaire.

Enfin, il a été rapporté dans une étude évaluant en France la prescription du régime cétogène, qu'en 2005 10 centres sur 16 imposaient une période de jeûne contre seulement 1 sur 20 centres en 2009. [2]

Lors de l'initiation du régime, l'absence de jeûne faciliterait donc la compliance et la tolérance sans diminuer l'efficacité du régime et en évitant la survenue d'hypoglycémie au cours de cette période.

### **2.9.2.2. Instauration du régime**

L'initiation du régime cétogène s'effectue en milieu hospitalier avec une équipe médicale qui se compose de médecins, d'infirmières et de diététiciens (Annexe 11). La durée de l'hospitalisation est de 4 à 5 jours. Cette hospitalisation permet notamment de surveiller la tolérance, de réaliser l'éducation nutritionnelle et d'évaluer ou renforcer la motivation et la capacité du patient et/ou de son entourage à la poursuite du régime lors du retour à domicile. [154]

Le jour précédant l'hospitalisation, tout aliment pouvant contenir du sucre est supprimé. De même, tout médicament susceptible d'en contenir devra être supprimé au cours du régime. S'il s'agit de médicaments antiépileptiques, ils ne devront pas être supprimés. Une demande pourra être effectuée auprès de l'hôpital, au service de pharmacie centrale afin de les réaliser sans excipient sucré (fructose, galactose, glucose, lactose, saccharose) si cela est possible.

Le choix du type de régime ainsi que les menus ont été définis en amont lors de la préparation du régime.

Au cours de l'instauration du régime cétogène et donc de l'hospitalisation une surveillance clinique et biologique est nécessaire. Les trois croix de cétose sont en général obtenues dans les 24 heures. La cétose urinaire est ensuite évaluée de manière quotidienne

avec l'aide de bandelette urinaire. De retour au domicile cette surveillance de la cétose devra se poursuivre. Le risque d'hypoglycémie étant particulièrement important une surveillance de la glycémie sera effectuée toutes les 3 heures par les infirmières au cours de la journée. De même, la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la température seront vérifiées au cours de la journée (trois fois par jour). Le poids sera également relevé une fois par jour. De plus, un relevé systématique des crises épileptiques doit être effectué. Ce relevé sera retranscrit par l'équipe médicale dans le dossier puis par la suite par la famille ou l'entourage du patient dans un carnet. Un relevé des prises alimentaires et des vomissements sera aussi effectué.

Cette surveillance a donc non seulement pour but d'évaluer la tolérance (nausées, vomissements, constipations...) mais aussi l'efficacité du régime (relevé des crises épileptiques).

La complexité de la mise en place du régime cétogène impose du point de vue nutritionnel de nombreuses séances explicatives avec le patient et la famille. Les diététiciens rappellent le principe du régime lors du premier jour d'hospitalisation. Chaque aliment doit être pesé et les quantités calculées à l'avance. Les jours suivants sont consacrés à l'éducation diététique des parents avec notamment la réalisation de menus par les parents avec l'aide du diététicien.

### **2.9.2.3. Adaptation des médicaments antiépileptiques**

Il semble que le régime cétogène ne modifie pas les taux plasmatiques de différents médicaments antiépileptiques tels que le valproate, le topiramate, la lamotrigine, le phénobarbital ou le clonazépam. [159] L'influence du régime cétogène sur ces différents médicaments a en effet fait l'objet d'une étude publiée en 2006 et réalisée sur 51 enfants. Les niveaux plasmatiques de ces médicaments antiépileptiques ont été déterminés avant et 3 mois après l'initiation du régime sans montrer de changements significatifs.

Une étude plus récente, publiée en 2010 a confirmé l'absence de modification de deux de ces médicaments antiépileptiques : le valproate et le phénobarbital. Cette étude a été réalisée sur 36 enfants âgés de 3 mois à 16 ans, présentant une épilepsie pharmacorésistante et sous régime cétogène. [160] Les concentrations plasmatiques d'acide valproïque et de phénobarbital ont été relevées avant l'initiation du régime puis 8, 15, 22 et 29 jours après le début du régime. Les doses de ces deux médicaments antiépileptiques n'ont pas été modifiées au cours du mois suivant l'initiation du régime.

Par conséquent, il ne semble pas nécessaire d'ajuster les doses des médicaments antiépileptiques lors de l'initiation du régime cétogène.

Cependant, une fois le régime cétogène bien en place et bien toléré, certains auteurs ont montré que le dosage et le nombre de médicaments antiépileptiques pouvaient ensuite être diminués. L'efficacité antiépileptique du régime cétogène permet en effet de réduire les médicaments antiépileptiques prescrits. Dans une étude italienne multicentrique publiée en 2002, le traitement médicamenteux antiépileptique est resté inchangé au cours des 3 premiers mois. [113] Par la suite, le nombre ou la dose des médicaments antiépileptiques ont été réduits sans réapparition des crises ou sans aggravation de la situation. Lorsqu'un ou plusieurs médicaments antiépileptiques ont été supprimés les patients sont devenus plus alertes et le comportement ainsi que les performances scolaires ont été améliorés.

### **2.9.3. Suivi du régime**

A la fin des 5 jours d'hospitalisation, l'équipe médicale s'assure de la bonne compréhension et de l'acceptabilité du régime par le patient et son entourage. Elle répond également aux dernières interrogations avant le retour au domicile.

#### **2.9.3.1. Surveillance clinique, diététique et biologique**

Les patients sous régime cétogène doivent être suivis par une équipe médicale et diététique durant toute la durée du régime (Annexe 12). Un mois après l'initiation du régime des examens cliniques, biologiques et diététiques sont effectués. La surveillance sera donc mensuelle dans un premier temps puis trimestrielle. [98] Les médicaments antiépileptiques sont poursuivis et leur réduction peut être discutée par la suite.

Au niveau clinique, un relevé des crises épileptiques et des effets indésirables sera réalisé quotidiennement dans un carnet par l'entourage du patient. L'équipe médicale lors du premier entretien évalue le poids, la croissance de l'enfant mais aussi la tolérance et l'efficacité du régime sur les crises et l'éveil de l'enfant à l'aide du carnet tenu par l'entourage.

La ration alimentaire est également réévaluée en fonction du poids et de la satiété de l'enfant. [98] Le ratio du régime cétogène peut aussi être modifié en fonction de la tolérance notamment. Il peut passer du ratio « 4 à 1 » à « 3 à 1 » par exemple sans diminuer l'efficacité du régime. [96]

Enfin au niveau biologique, un bilan lipidique ainsi qu'un bilan de la fonction hépatique, pancréatique et rénale seront effectués. Une surveillance échographique rénale peut également être effectuée face à un risque élevé de lithiase urinaire. [98] Ce risque peut notamment être augmenté si le patient est traité par EPITOMAX<sup>®</sup> qui est un médicament antiépileptique, inhibiteur de l'anhydrase carbonique. De plus, pour la poursuite du régime à

domicile, la surveillance de la cétonurie devra être effectuée à l'aide de bandelettes urinaires réactives disponibles en pharmacie (Annexe 14). Cette surveillance permet de s'assurer de la production des corps cétoniques. Elle sera effectuée quotidiennement durant les premières semaines puis 1 à 2 fois par semaine.

### **2.9.3.2. Supplémentation en vitamines et minéraux**

Des taux suffisants en vitamines et en minéraux sont retrouvés dans une alimentation classique, ce qui n'est pas le cas dans le régime cétogène. En effet, les quantités de fruits, légumes et produits contenant de la vitamine D ou du calcium sont extrêmement réduits. Une supplémentation en vitamines et en minéraux est donc indispensable et ceci durant toute la durée du régime cétogène. [154]

De ce fait, une supplémentation systématique en vitamines, en minéraux et en oligo-éléments sera mise en place dès le retour au domicile afin de prévenir les déficits induits par le régime cétogène. Cette supplémentation comprend notamment des vitamines B et D, des éléments minéraux (calcium et potassium) et des oligo-éléments (zinc, magnésium, phosphore et sélénium). PHLEXYVITS® est un exemple de produit pouvant être donné pour prévenir ces déficits (Annexe 13). Dans le cas d'un régime mis en place avec une formulation liquide telle que le KETOCAL®, cette supplémentation n'est pas nécessaire car cette formule est déjà enrichie en vitamines et minéraux (Annexe 4).

## **2.10. Tolérance et effets secondaires**

La tolérance du régime cétogène constitue l'un des principaux obstacles à son bon déroulement. Les effets indésirables constatés sont très documentés. Il est important de les connaître afin de les prévenir et de surveiller leur apparition. De plus, ils doivent être mis en parallèle à ceux des médicaments antiépileptiques mais également aux effets des crises épileptiques.

### **2.10.1. Tolérance**

Le régime cétogène est un traitement alternatif qui s'avère être très contraignant et rigoureux pour le patient et surtout pour son entourage. Le régime est souvent très mal toléré. Différentes études montrent une diminution de l'observance du régime avec le temps. En effet, l'arrêt du régime cétogène serait dû dans la moitié des cas à des raisons non médicales telles que des raisons sociales ou un refus du régime. [92] De plus, les patients présentant une efficacité du régime inférieure à 50 % sont plus enclins à arrêter ce régime difficilement toléré.

Afin d'améliorer cette tolérance, une adaptation du régime peut être proposée. Une étude réalisée en 2007 sur 76 enfants avec une épilepsie pharmacorésistante montre que l'utilisation d'un régime cétogène avec un ratio 3/1 est mieux tolérée au niveau digestif qu'un ratio 4/1. [96] Parmi les 76 patients de cette étude, 40 ont débuté avec un régime 4/1 (groupe 1) et les 36 autres avec un régime 3/1 (groupe 2). L'efficacité antiépileptique du régime était plus importante dans le groupe 1. Trois mois après l'introduction du régime, 22 patients du groupe 1 (55%) étaient libres de crises contre 11 patients (30,5%) pour le second groupe. En revanche, cette étude montre clairement que la tolérance du régime est meilleure avec le régime 3/1 qu'avec le régime 4/1. En effet, seulement 5 patients (13,9%) avec le régime 3/1 présentaient des symptômes digestifs incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées contre 14 patients (35,0%) avec le régime 4/1. 10 des 22 patients du groupe 1 qui étaient libres de crises épileptiques ont changé le régime pour passer d'un ratio 4/1 à un ratio 3/1. Ils sont restés libres de crises pendant les 3 mois suivants et ont montré une tolérance digestive améliorée puisqu'aucun ne s'est plaint de troubles gastro-intestinaux. D'autre part, les patients qui sont passés du régime 3/1 à 4/1 ont constaté une réduction des crises mais surtout une augmentation de l'intolérance digestive. Les auteurs recommandent donc l'utilisation du régime 4/1 pour assurer une meilleure efficacité par rapport au régime 3/1 et de mettre en place un régime 3/1 chez les patients tolérant mal le régime 4/1 après qu'une efficacité initiale soit obtenue.

D'autre part, les régimes céto-gènes riches en triglycérides à moyennes chaînes (MCT) semblent être moins bien tolérés. Ils induisent plus facilement des troubles digestifs tels que des diarrhées, des douleurs abdominales ou des ballonnements. A l'inverse, les régimes céto-gènes riches en triglycérides à longues chaînes engendrent couramment une constipation. [92]

### 2.10.2. Effets secondaires

Le régime céto-gène est susceptible d'entraîner des effets indésirables plus ou moins graves et ceci à court terme : dans les quatre semaines qui suivent son introduction ou à long terme : à partir de quatre semaines (Figure 22). [161]

	No. of patients (%)		
	Early onset	Late onset	Early and late onset
Dehydration <sup>a</sup>	60 (46.5)		
Gastrointestinal discomfort <sup>b</sup>	50 (38.7)	36 (27.9)	13 (10.1)
Infectious disease <sup>c</sup>	12 (9.3)	27 (20.9)	5 (3.9)
Lipoid aspiration pneumonia	3 (2.3)	6 (4.7)	1 (0.8)
Lipid profiles			
Hypertriglyceridemia	35 (27.1)	26 (20.2)	15 (11.6)
Hypercholesterolemia	19 (14.7)	25 (19.4)	3 (2.3)
Hypo HDL <sup>d</sup> cholesterolemia	5 (3.9)	1 (0.8)	
Hyperuricemia	34 (26.4)	10 (7.8)	
Symptomatic hypoglycemia <sup>e</sup>	9 (7.0)	1 (0.8)	1 (0.8%)
Hypoproteinemia	7 (5.5)	5 (3.9)	
Hypomagnesemia	6 (4.7)	14 (10.9)	1 (0.8)
Repeated hyponatremia	6 (4.7)		
Hepatitis	3 (2.3)	7 (5.4)	
Acute pancreatitis	1 (0.8)		
Persistent metabolic acidosis	1 (0.8)		
Osteopenia		19 (14.7)	
Renal stone		4 (3.1)	
Hydronephrosis		1 (0.8)	
Iron-deficiency anemia		2 (1.6)	
Secondary hypocarnitinemias		2 (1.6)	
Cardiomyopathy		1 (0.8)	

<sup>a</sup>A body weight reduction of >5% of the baseline and marked dried skin or mucous turgor with the increased urine specific gravity of >1.020.  
<sup>b</sup>Nausea/vomiting, diarrhea, constipation.  
<sup>c</sup>Pneumonia, cystitis, nonspecific febrile illness.  
<sup>d</sup>High-density lipoprotein.  
<sup>e</sup><40 mg/dl of blood sugar, with nausea, lethargy, perspiration, dizziness, tachycardia, and pale appearance.

Figure 22 : Complications du régime céto-gène à court terme (< 4 semaines) et à long terme (> 4 semaines)

KANG H.C., CHUNG D.E., KIM D.W., KIM H.D., *Early- and Late-onset Complications of the Ketogenic Diet for Intractable Epilepsy*, 2004

### 2.10.2.1. Les effets à court terme

Le premier d'entre eux était la déshydratation. Elle survenait à l'instauration du régime cétogène à cause du jeûne initial qui devait être observé au début du traitement. [161] Or aujourd'hui cette période de jeûne ne fait plus partie des recommandations.

Les tout premiers effets indésirables qui apparaissent et qui sont les plus fréquents sont les troubles digestifs. Des nausées, des vomissements, des diarrhées ou encore une constipation sont, en effet, couramment observés (12 à 50 %). [154] Certaines études montrent que la diarrhée est le symptôme digestif le plus courant. Dans la plupart des cas, elle est passagère et peut être contrôlée par un traitement antidiarrhéique à court terme. [161] L'absorption défectueuse et l'intolérance des graisses peuvent causer cette diarrhée passagère. Les vomissements sont également très fréquents. Des problèmes sous-jacents tels qu'un reflux gastro-œsophagien ou une résistance psychologique au changement soudain de la nourriture pourraient constituer les causes principales de la survenue des nausées et des vomissements. Or, les vomissements doivent être étroitement surveillés et pris en charge. En effet, ils peuvent diminuer l'efficacité des médicaments antiépileptiques pris par voie orale. Ces symptômes peuvent être contrôlés par une modification du régime, une consommation plus fréquente de petites quantités de nourriture ou l'utilisation de médicaments antiémétiques. Enfin, la constipation peut être causée par une consommation faible en fibres, un volume insuffisant de nourriture et chez les enfants peu mobilisés ou handicapés par une mobilisation trop faible.

Ces effets digestifs qui ne semblent pas être graves ont un impact direct sur la mauvaise tolérance de ce régime. Ils peuvent conduire à l'inefficacité et à l'arrêt du régime. Ils ne doivent donc pas être négligés et être pris en charge.

Deuxièmement, les hyperlipidémies sont les effets à court terme les plus fréquents : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie et diminution du HDL-cholestérol. [161,162] L'hyperlipidémie concerne jusqu'à 60% des patients sous régime cétogène et peut survenir à n'importe quel moment du traitement. [163] La génétique et la composition des graisses semblent constituer des facteurs importants dans la survenue des hyperlipidémies. Le régime cétogène classique apporte principalement des graisses saturées et 50 % des apports en graisses sont fournis par de la crème qui peut être facilement incorporée dans diverses recettes. Les œufs ou le bacon qui sont également riches en graisses saturées sont les sources de protéines les plus souvent utilisées pour augmenter la quantité de graisse nécessaire. Or un tel régime cause facilement des hyperlipidémies. Dans certains cas, le régime cétogène a dû être stoppé car le taux de cholestérol était beaucoup trop élevé. Dans les autres cas, face à un bilan lipidique alarmant, soit le ratio du régime cétogène a évolué



de 4/1 à 3/1 soit un recours à des médicaments réduisant le taux de cholestérol a été nécessaire. Dans tous les cas, il est nécessaire, avec l'aide des diététiciens de favoriser les acides gras essentiels et donc de favoriser les acides gras poly-insaturés aux acides gras saturés.

Une étude réalisée en 2005 chez 57 enfants âgés de 1 à 26 ans et sous régime cétogène pendant 6 à 12 mois révèle des retards staturo-pondéraux. [164] Les z-scores du rapport taille/âge des enfants sont significativement diminués de  $-0,30 \pm 1,19$  à  $-0,99 \pm 1,13$  parmi les sujets sous régime cétogène pendant 12 mois. Les sujets avec un taux de cétone élevé (80 à 160 mg/dl) ont montré une diminution significative des z-scores de  $-0,45 \pm 1,28$  à  $-1,1 \pm 1,23$  ce qui n'est pas le cas des sujets avec un taux de cétone modéré. De plus, dans cette étude le pourcentage de réduction des crises épileptiques était semblable à celui des autres études publiées. Une autre étude réalisée en France sur 29 enfants a également constaté une stagnation staturo-pondérale chez 4 patients (14%). [165] Mais cette étude conclut qu'il n'y a pas de cassure de la courbe staturo-pondérale. De plus, les auteurs réaffirment qu'un apport de 1 gramme de protéines par kilo et par jour est nécessaire pour assurer la croissance. Les sujets sous régime cétogène présenteraient donc un faible risque de retard de croissance.

La formation de calculs rénaux peut être aussi induite par ce régime. En effet, plusieurs études ont révélé cette complication. [166,167] Une étude, incluant 103 enfants présentant une lithiase rénale, a constaté que celle-ci apparaissait en moyenne 18 mois (entre 14 à 34 mois) après l'instauration du régime cétogène. [166] Les enfants présentaient notamment des douleurs abdominales et un tableau d'infection urinaire fébrile avec parfois une hématurie. Bien que l'incidence réelle ne soit pas clairement établie, certains auteurs rapportent un taux de lithiases entre 3 et 10 %. Le régime cétogène conduit à une acidose métabolique chronique entraînant une diminution du taux de citrate urinaire. Or celui-ci est un inhibiteur important de la formation des calculs rénaux et un taux urinaire bas de celui-ci augmenterait donc le risque de formation de calculs rénaux. De plus, les patients présentaient une hypercalciurie et un pH urinaire bas ce qui facilite la formation de cristaux d'acide urique. Le cas d'un enfant de 5 ans présentant un calcul rénal a également été décrit en Corée du Sud. [167] Trois mois après l'introduction du régime, la fillette a développé une douleur abdominale sévère et des vomissements. Le ratio calcium/créatinine urinaire et l'évaluation des urines sur 24 heures ont montré une hypercalciurie. L'imagerie a permis de révéler le calcul rénal qui a disparu 5 jours après sa prise en charge. Les médecins recommandent ainsi de contrôler régulièrement le ratio Ca/Cr urinaire et de réaliser une échographie.

Les maladies infectieuses peuvent constituer à la fois des complications précoces et tardives du régime cétogène. [161] Des pneumonies ou des cystites sont fréquemment observées à court terme. Bien qu'aucun déficit immunologique n'ait été rapporté, il est possible qu'un régime non équilibré avec un taux de protéines réduit au minimum puisse causer un dysfonctionnement immunologique. Une étude réalisée à Séoul et publiée en 2004 révèle la survenue de septicémies fulminantes chez 7 patients sur 129 inclus dans l'étude. [161] Ils présentaient une forte fièvre et les prélèvements dans le sang, le LCR ou les urines étaient positifs. Placés en soins intensifs, ces patients ont arrêté le régime cétogène. Deux de ces patients sont décédés et ceci même avec l'utilisation d'une forte antibiothérapie. Cependant ces deux patients présentaient des antécédents médicaux très lourds. Quatre autres ont présenté une cytopathie mitochondriale avec augmentation des lactates et pyruvates et ont développé par la suite un retard du développement mental et moteur grave.

D'autres complications à court terme ont pu être observées dans différentes études : des hyperuricémies (2-26%), des hypocalcémies (2%), des hypomagnésies (5 %), des hypoglycémies (et les symptômes associés à l'hypoglycémie), des hypoprotéïnémies, des hyponatrémies et enfin des acidoses métaboliques et des hépatites. [154,161]

La survenue d'une pancréatite aiguë est une complication rare et qui peut être fatale. Elle peut être causée par une hypertriglycéridémie et parfois par l'utilisation concomitante de médicaments antiépileptiques et particulièrement le valproate de sodium. L'arrêt du régime est alors exigé. [161]

En conclusion, les effets indésirables à court terme survenant dans les quatre semaines qui suivent l'instauration du régime sont le plus souvent passagers et s'améliorent sans aucune intervention médicale prolongée hormis pour le cas de la pancréatite.

### **2.10.2.2. Les effets à long terme**

Les effets à long terme du régime cétogène sont très variables mais ils sont le plus souvent la conséquence des diverses carences que le régime peut engendrer. Ces complications tardives peuvent être d'ordre osseux, rénal, oculaire ou encore cardiaque.

Le régime cétogène de par sa composition peut entraîner de nombreuses carences : en protéines, en minéraux et oligoéléments (calcium, fer, magnésium, sélénium, potassium, zinc...) ou en vitamines (vitamines C, D et surtout vitamines du groupe B : B3 et B6...). Des suppléments et des évaluations nutritionnelles des patients sont donc nécessaires et très importants. Un cas de pellagre a été observé chez un enfant épileptique sous régime cétogène et âgé de 15 ans. [168] Six semaines après l'arrêt sans avis médical de la supplémentation en vitamines et oligo-éléments par les parents, l'enfant a développé une

dermatose desquamative principalement localisée au niveau des zones photo-exposées. Le bilan biologique révélant un déficit en vitamine PP (= vitamine B3 ou niacine). Une supplémentation a immédiatement été faite (vitamine PP, vitamine B, zinc et magnésium).

Des atteintes osseuses et plus particulièrement une ostéopénie sont également constatées dans diverses études. [161,163] Cette complication serait liée à un déficit en calcium et une immobilisation. Bien qu'une supplémentation en vitamine D et en calcium soit habituellement effectuée, 19 patients sur 129 ont présenté une ostéopénie. Ce qui a conduit à l'arrêt du régime chez l'un de ces patients qui a présenté une fracture pathologique. [161]

Une étude rétrospective de 45 patients âgés de 12 à 19 ans (25 garçons et 20 filles) et inscrits dans un programme de mise sous régime cétogène de 1994 à 2002 a mis en évidence d'autres effets secondaires. [109] 27 des 45 adolescents soit 60 % ont notamment rapporté une perte de poids pendant le régime et 7 ont constaté une perte de poids de 25 % de leur poids corporel initial. Ceci s'explique notamment par la composition qualitative et surtout quantitative du régime. Les professionnels de santé et en particulier les diététiciens définissent en effet des objectifs nutritionnels. De plus, parmi les 18 patients qui étaient simultanément traités par du valproate de sodium, 13 (72 %) ont perdu du poids alors même que la prise de poids est un effet secondaire de ce médicament antiépileptique.

D'autre part, cette même étude a révélé une autre conséquence du régime cétogène chez les jeunes filles traitées : une dérégulation des cycles menstruels. 9 filles soit 45 % ont rapporté des problèmes menstruels : aménorrhée (6) et puberté retardée (3). De plus, seulement 4 des 9 filles avec des irrégularités menstruelles ont constaté une perte de poids. L'une des jeunes filles a utilisé un contraceptif oral oestroprogestatif pour déclencher les menstruations tandis que les 8 autres ont constaté un retour normal des menstruations après l'arrêt du régime cétogène.

Des atteintes cardiaques ont également été constatées mais cette complication reste rare. Bradycardie, diminution du complexe QRS et allongement de l'intervalle QT ont notamment été décrits et ceci en corrélation avec un déficit en sélénium. [161] Un arrêt cardiaque a notamment été observé en France chez un patient qui n'avait pas de cardiomyopathie décelable in vivo. [165] Cet arrêt cardiaque était lié à une hypokaliémie. D'autres cas de mort liée à des troubles cardiaques ont été rapportés chez des enfants épileptiques sous régime cétogène. [169] Un enfant serait notamment décédé de complications liées à des torsades de pointes avec une augmentation de l'intervalle QT. L'autopsie aurait révélé une déficience cardiomyopathique liée à un déficit en sélénium. Un autre enfant a montré un allongement de l'intervalle QT et est mort soudainement chez lui. Dans ces deux cas, les enfants ont montré un déficit en sélénium. Les auteurs suggèrent

donc que les patients sous régime cétogène soient surveillés par des contrôles de l'intervalle QT (ECG), de la fonction cardiaque (échographie cardiaque) et du taux de sélénium. Cependant les résultats des différentes études divergent. En effet, selon une dernière étude réalisée en 2014, il semble qu'un régime cétogène initié depuis 6 mois n'aurait pas d'effet sur la durée de l'onde P et sur l'intervalle QT. [170] L'analyse des paramètres ECG réalisés chez 25 enfants épileptiques sous régime cétogène n'a en effet montré aucun changement significatif avant le début du régime cétogène et dans les 6 mois qui suivent. De même, une autre étude publiée en 2012 n'a constaté aucun changement au niveau du segment ST ou des dysrythmies sur les ECG réalisés avant puis 1, 3, 6 et 12 mois après l'initiation du régime chez 27 enfants de 6 mois à 5 ans. [171]

Le régime cétogène peut également être responsable de neuropathie optique. Deux cas de neuropathie optique symétrique et bilatérale ont été rapportés chez des patients épileptiques sous régime cétogène. [172] Ces troubles oculaires étaient dus à un déficit en thiamine (vitamine B1). Les deux patients ont récupéré une fonction visuelle normale après quelques semaines de traitement avec de la thiamine. Le risque de dysfonctionnement du nerf optique au cours d'un régime cétogène peut donc être réduit avec une supplémentation en vitamines du groupe B et une évaluation régulière du nerf optique.

Selon les recommandations du consensus international sur le régime cétogène, aucun effet indésirable particulier ne devrait conduire à l'arrêt automatique du régime. [154] Cependant, les membres de ce consensus rappellent que les effets indésirables du régime cétogène doivent toujours être considérés en comparaison avec les bénéfices du régime pour chaque patient. Bien que la survenue d'événements graves soit faible, toutes les complications pouvant survenir doivent être connues par l'équipe médicale afin de prévenir les parents ou l'entourage du patient et de contrôler le développement de ces complications.

## **2.11. Arrêt du régime cétogène**

Le moment et la méthode pour l'arrêt du régime cétogène sont le plus souvent individualisés. Ils varient en fonction de la réponse du patient au régime. Lorsque le régime cétogène est efficace, il peut être poursuivi pendant 2 ans. [98] Dans la plupart des cas, le contrôle des crises épileptiques se maintient après l'arrêt progressif du régime. Dans d'autres cas, la durée du régime peut être plus longue mais avec un ratio diminué et ceci notamment pour le déficit en transporteur du glucose GLUT1.

### **2.11.1. Délai d'efficacité**

Dans la plupart des centres français qui ont mis en place le régime cétogène, l'efficacité du régime était jugée jusqu'à trois mois après l'instauration du régime. [2] Ce délai de trois mois se retrouve dans bon nombre d'études y compris dans le consensus international sur le régime cétogène de 2009. [154] En effet, les auteurs recommandent le maintien du régime pour une durée moyenne de 3,5 mois ( $\pm$  2,2 mois) avant d'envisager l'arrêt du régime.

Une étude de 2008 réalisée sur 118 enfants a notamment évalué le délai d'efficacité du régime. [118] 99 des 118 enfants sous régime cétogène ont montré une réduction des crises (84 %) et 19 patients n'en ont pas eue (16 %). Parmi ces 99 enfants, l'apparition des premières améliorations est survenue en 5 jours (entre 1 et 65 jours). 75 % des patients répondraient dans les 14 premiers jours et 90 % dans les 23 premiers jours. L'arrêt du régime cétogène ne devrait donc pas être envisagé avant ce délai. Dans cette même étude, la durée moyenne du régime était de 12 mois (entre 1 et 64 mois). 20 enfants ont cessé le régime dans les 6 mois et 11 l'ont arrêté à cause du manque de réduction de la fréquence des crises. Il semble que la durée du régime ne soit pas corrélée avec le délai d'amélioration. Dans cette étude les auteurs constatent également que si le régime cétogène n'a pas amélioré la fréquence des crises dans les 65 premiers jours alors cette réduction ne surviendra pas par la suite. Après 2 mois, ils recommandent donc qu'un régime classique puisse être réintroduit et que de nouvelles options thérapeutiques soient discutées.

### **2.11.2. Causes de l'arrêt**

L'échec du régime cétogène peut être la conséquence de causes médicales telles que l'inefficacité du régime (absence ou insuffisance de la réduction des crises épileptiques) ou la survenue d'effets indésirables ou de causes non médicales telles que des difficultés à réaliser les repas et à poursuivre le régime.

Dans la plupart des cas les effets secondaires à court terme du régime sont bénins et passagers. Ils se limitent aux premières semaines après l'initiation du régime. Ils n'affectent significativement pas l'acceptabilité du régime et ne conduisent pas à l'arrêt du régime. Cependant, certaines études révèlent l'arrêt du régime à cause de ces effets à court terme. Par exemple, la survenue de candidose orale aggravant la perte d'appétit a conduit à l'arrêt du régime. [113]

Dans une étude chinoise publiée en 2013, 317 enfants traités par régime cétogène entre 2004 et 2011 à l'hôpital pour enfants Shenzhen en Chine ont été étudiés. [115] Parmi ces 317 patients, 118 ont arrêté le régime avant 3 mois. 31 de ces 118 enfants l'ont même interrompu avant 2 semaines malgré les recommandations faites aux parents de poursuivre le régime pendant au moins 3 mois pour confirmer son efficacité. Cette étude a notamment recensé les raisons de l'arrêt du régime cétogène chez 158 enfants qui ont stoppé le régime. La première d'entre elles et la plus importante est le manque d'efficacité (46,2 %). Les autres raisons comprennent le refus par le patient de l'alimentation (39,2 %), les effets indésirables (22,8 %), les difficultés rencontrées par les parents à poursuivre le régime (7,0 %) et enfin les maladies intercurrentes (6,3 %). De plus, les parents de 7 enfants libres de crises ont décidé de stopper le régime cétogène dans les 12 mois suivant son instauration et ceci par crainte des coûts financiers engagés et des effets indésirables à long terme. Dans de nombreuses études, la raison la plus commune de l'arrêt du régime est l'inefficacité du régime. L'intolérance alimentaire et les difficultés rencontrées par les parents sont des raisons prépondérantes dans cette étude chinoise. En effet, le régime chinois est très riche en amidon. C'est pourquoi un régime très riche en graisse est d'autant plus mal accepté par les patients chinois. D'autres inconvénients concourent à l'arrêt du régime et notamment l'éloignement géographique avec les centres hospitaliers ou les difficultés économiques rencontrées par les familles chinoises.

### **2.11.3. Poursuite ou reprise du régime après son arrêt**

La plus part des patients restent sous régime cétogène durant deux ans après lesquels l'arrêt du régime est envisagé. Cependant, certains patients constatent une réapparition des crises épileptiques ou une dégradation de leur fréquence après l'arrêt du régime. L'équipe médicale et diététique peut alors décider de reprendre le régime et ceci à long terme. Or, il n'existe pas de recommandations spécifiques quant à la façon de gérer les patients au long court et surtout lorsque ces patients atteignent l'âge adulte. Le régime modifié d'Atkins (MAD) moins restrictif qu'un régime cétogène classique est souvent le plus adapté. En effet, seuls les apports journaliers en glucides sont limités à 10 g par jour chez l'enfant et 20 g par

jour chez l'adulte. Les patients ne doivent pas calculer les apports caloriques en lipides et en protéines.

Une étude s'est notamment penchée sur la prise en charge des patients à l'âge adulte après l'instauration du régime cétogène au cours de l'enfance. [173] Les dossiers médicaux de 10 adultes traités par un régime cétogène classique ou par un MAD à l'hôpital Johns Hopkins ont été passés en revue (Annexe 13). Les patients âgés de 20 à 44 ans ont prolongé le régime en moyenne 15,5 ans (entre 4 et 32 ans). Les médicaments antiépileptiques étaient poursuivis ou réduits durant toute cette période. Les difficultés rencontrées lors de la prolongation du régime sont diverses. Il peut être décidé de poursuivre le suivi avec l'équipe pédiatrique ou avec un neurologue pour adulte mais qui doit être formé à la prise en charge du régime cétogène. D'autre part, l'équipe médicale et diététicienne doit répondre aux nouvelles interrogations des patients adultes telles que la grossesse, les activités professionnelles ou encore la conduite automobile. Autant de questions inhérentes à la fois à l'épilepsie en elle-même mais qui entrent également en jeu dans la prise en charge du régime cétogène à l'âge adulte.

## **2.12. Etude de cas à l'Hôpital de la mère et de l'enfant (HME) de Limoges**

### **2.12.1. Mise en place du régime cétoène à l'HME de Limoges**

L'utilisation du régime cétoène à l'Hôpital de la mère et de l'enfant (HME) de Limoges est récente et a été instaurée par la neuropédiatre. Une demi-dizaine de patients a ainsi pu bénéficier de ce régime alternatif à l'HME de Limoges.

A l'instar des autres centres hospitaliers français, l'HME de Limoges propose le régime cétoène dans le cadre d'épilepsies pharmacorésistantes ou plus rarement de maladies métaboliques. Le régime est alors introduit en cas de décompensation récente d'une épilepsie pharmacorésistante afin d'en réduire les manifestations critiques. Il peut également être débuté en urgence en cas d'état de mal épileptique.

Le régime cétoène est introduit à l'HME de Limoges avec la participation d'une équipe médicale qui se compose du neuropédiatre, de pédiatres, de diététiciens et d'infirmières. En amont de l'instauration du régime, un entretien avec le neuropédiatre est systématiquement effectué afin d'expliquer les grandes lignes du régime aux parents et à l'enfant. De plus, un bilan complet est réalisé avant l'initiation du régime. Un entretien avec les diététiciens en charge du régime et de l'élaboration des menus, est également effectué. Il permet d'expliquer entre autres, les modalités du régime et la préparation des menus mais aussi de déterminer les goûts et préférences de l'enfant. Un temps de réflexion est toujours laissé à la famille de l'enfant avant l'initiation du régime.

Le jeûne initial n'est pas pratiqué à l'HME de Limoges de même que la restriction hydrique. Le régime cétoène est instauré au cours d'une hospitalisation dans le service de pédiatrie pendant 5 à 6 jours. Les parents doivent rester à l'HME afin de participer à la préparation des repas avec les auxiliaires médicaux et contribuer à l'élaboration des menus avec les diététiciens.

Au cours de cette hospitalisation, divers objectifs devront être atteints :

- l'obtention de 3 croix de cétoèses à la bandelette urinaire réactive ;
- la surveillance de la tolérance du régime y compris le risque d'hypoglycémie ;
- l'éducation nutritionnelle des parents ;
- l'évaluation de la compréhension du régime par les parents et l'enfant ;
- l'évaluation de la motivation des parents à poursuivre le régime lors du retour à domicile.



Une surveillance étroite est également effectuée au cours de la mise en place du régime :

- contrôle de la cétose urinaire 1 fois par jour ;
- contrôle de la glycémie toutes les 3 heures durant la journée ;
- contrôle de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de la température 3 fois par jour ;
- prise du poids 1 fois par jour ;
- relevé des prises alimentaires, des vomissements et des crises épileptiques.

De retour au domicile, les parents doivent surveiller une fois par jour la cétose urinaire pendant la première semaine puis une à deux fois par semaine. Ils doivent également relever dans un carnet la fréquence des crises épileptiques ce qui permettra par la suite d'évaluer l'efficacité du régime. Une consultation à l'HME avec le neuropédiatre et le diététicien est ensuite prévue un mois après l'instauration du régime céto-gène.

### **2.12.2. Cas n°1**

Âgée de 6 ans, une fillette présentant une épilepsie pharmacorésistante a été mise sous régime céto-gène fin 2012 à l'HME de Limoges. L'encéphalopathie épileptogène fixée dont elle souffre serait la conséquence de séquelles anoxo-ischémiques durant la période anténatale. La grossesse avait été marquée par une thrombocytose traitée par une corticothérapie chez la mère du 3<sup>ème</sup> trimestre jusqu'à la fin de la grossesse. Un hématome important ainsi que des mouvements fœtaux faiblement perçus sont également décrits durant cette grossesse. De plus, la fillette est née avec un retard de croissance intra-utérin.

L'encéphalopathie convulsivante s'est révélée initialement par des crises myocloniques, des spasmes et des crises partielles. Le bilan étiologique (génétique et métabolique) est négatif. L'épilepsie non-contrôlée est actuellement traitée par une trithérapie antiépileptique qui se constitue de valproate de sodium (MICROPAKINE<sup>®</sup>), de vigabatrine (SABRIL<sup>®</sup>) et de zonisamide (ZONEGRAN<sup>®</sup>). Plusieurs autres médicaments antiépileptiques ont été essayés auparavant : topiramate (EPITOMAX<sup>®</sup>) et clobazam (URBANYL<sup>®</sup>) qui se sont avérés être inefficaces. Face à cet échappement thérapeutique, un régime céto-gène a été envisagé.

La première tentative de mise en place du régime a été un échec car la fillette s'est présentée lors de son hospitalisation avec une maladie infectieuse intercurrente sous forme de gastro-entérite aiguë due à une bactérie, *Campylobacter jejuni*. L'épisode infectieux a été traité mais la mise en place du régime a été compliquée. Le régime a dû être stoppé au bout

de quelques jours car il était très mal toléré notamment sur le plan digestif. Une deuxième tentative a été effectuée environ deux mois après avec succès (Annexe 16). Le régime cétogène type « 3 sur 1 » a été bien toléré et accepté par l'enfant. Trois croix de cétones dans les urines ont rapidement été obtenues et ceci sans hypoglycémie pathologique. Une amélioration initiale significative avec une réduction de la fréquence des manifestations critiques a été constatée. Une supplémentation vitaminique par PLEXYVITS® (Annexe 13) a été effectuée et le traitement médicamenteux antiépileptique n'a pas été modifié.

Un mois après l'initiation du régime, le premier rendez-vous de suivi a été effectué. D'une part, la fréquence des manifestations critiques a été réduite d'environ 50 % selon le carnet de relevé des crises tenu par les parents. La fillette ne présentait des crises que 2 à 3 fois par semaine et pouvait rester sans crise durant 4 jours. D'autre part, sur le domaine cognitif, l'enfant était décrite par ses parents comme plus éveillée, plus présente, plus dans la communication et globalement plus active. La cétose urinaire était régulièrement contrôlée par les parents et montrait toujours environ 3 croix de cétones. Un bilan biologique complet (ionogramme sanguin, calcémie, phosphorémie, bilan rénal, bilan hépatique, acide urique, ferritine, folates, NFS, dosages vitaminiques) a été réalisé. Il s'est avéré normal hormis l'acide urique qui était à la limite supérieure de la normale.

Dans les mois qui ont suivi, le régime type « 3 sur 1 » a été poursuivi avec les mêmes médicaments antiépileptiques. Cependant, l'efficacité initiale du régime semblait s'estomper : les crises étaient pluri-hebdomadaires avec seulement 1 à 2 jours sans crise. Malgré le bénéfice net rapporté par les parents sur le comportement global de l'enfant, l'amélioration du statut épileptique était modeste. En effet, 5 mois et demi après son instauration, la fréquence de crises a de nouveau augmenté. L'échappement du régime cétogène a donc conduit à l'augmentation du ratio : le régime passait d'un ratio « 3 sur 1 » à « 4 sur 1 ». Mal toléré sur le plan digestif et sans amélioration du statut épileptique, il a ensuite été ramené au bout d'un mois à un ratio « 3 sur 1 ». Les crises étaient toujours pluri-hebdomadaires avec seulement 1 à 2 jours sans crise. Trois mois après, l'un des antiépileptiques a finalement été augmenté.

Le régime cétogène est actuellement parfaitement toléré et observé. La cétose urinaire est toujours de trois croix. Le traitement médicamenteux antiépileptique n'a pas été modifié et la supplémentation vitaminique est poursuivie. Le régime a notamment permis une nette amélioration sur le plan cognitif global de l'enfant décrite comme beaucoup plus éveillée et mieux installée dans l'interaction et dans la communication. Malgré une constipation importante et un sommeil difficile qui sont traités, le régime cétogène est poursuivi et il sera envisagé dans l'avenir de passer d'un ratio « 3 sur 1 » à un ratio « 2 sur 1 ».

### 2.12.3. Cas n°2

Un jeune garçon âgé de 2 ans atteint d'une épilepsie partielle pharmacorésistante présentait un foyer initial fronto-centro-temporal gauche. Les premières crises apparaissaient à l'âge de 7 mois. Les antécédents familiaux ont été marqués par la survenue d'une convulsion dans l'enfance chez le grand-père paternel. La période périnatale et le développement psychomoteur étaient strictement normaux.

Depuis l'âge de 8 mois, plusieurs essais thérapeutiques ont été effectués avec notamment l'échec du valproate de sodium (MICROPAKINE®) puis une bithérapie avec KEPPRA® et URBANYL® durant 2 mois avec un échappement secondaire. Par la suite, des essais infructueux ont été tentés avec EPITOMAX®, ZONEGRAN® et SABRIL® puis une aggravation sous TEGRETOL®. Face à cet échappement thérapeutique et aux plusieurs dizaines de crises quotidiennes, un régime cétogène a donc été envisagé.

A l'âge de 1 an et 3 mois et en association avec le traitement de fond antiépileptique, un régime cétogène type « 4 sur 1 » a ainsi été mis en place (Annexe 17). Le régime cétogène a notamment compris l'utilisation du KETOCAL® (Annexe 4) et une supplémentation vitaminique avec PHLEXIVITS® (Annexe 13). Parallèlement, un traitement de fond avec une benzodiazépine (RIVOTRYL® gouttes) a été ajouté. La fréquence des manifestations critiques a été réduite d'au moins 50 % avec une disparition complète des manifestations critiques pendant 3 à 4 semaines. La cétose urinaire était bien obtenue et se maintenait à 3 croix. Le régime était bien toléré par l'enfant mais rapidement le statut épileptique s'était de nouveau dégradé avec des manifestations critiques jusqu'à 50 à 60 crises par jour.

Au fil des semaines, le régime était de moins en moins bien toléré par l'enfant et l'observance était difficile. De plus, la prise pondérale était un peu médiocre. Afin d'améliorer la tolérance, un régime cétogène type « 3 sur 1 » a ainsi été envisagé. D'autre part, la caisse d'assurance maladie a refusé la prise en charge financière du KETOCAL®. Face aux difficultés de prise du régime par l'enfant mais aussi aux difficultés financières rencontrées par la famille, le régime cétogène a été stoppé. Une alimentation classique a été reprise avec une petite majoration de la fréquence des manifestations critiques. Cependant, le régime cétogène a permis de rendre l'enfant plus vif qu'auparavant. Le garçon était plus installé dans l'échange, l'interaction et la communication non verbale. La prise en charge de cette épilepsie pharmacorésistante a donc été poursuivie avec quatre médicaments antiépileptiques : clonazéпам (RIVOTRYL®), lacosamide (VIMPAT®), lévétiracétam (KEPPRA®) et zonisamide (ZONEGRAN®).

Au départ le régime cétogène était très bien toléré et efficace. Cependant, les difficultés de remboursement du KETOCAL<sup>®</sup> et les difficultés d'observance de l'enfant ont conduit à son arrêt seulement 7 mois après son initiation. Finalement cet enfant a subi une intervention chirurgicale suite à la découverte d'une dysplasie corticale et ne présente plus de crises épileptiques depuis.

#### **2.12.4. Cas n°3**

Une fillette âgée de 9 ans est sous régime cétogène depuis un an dans le cadre d'une épilepsie partielle pharmacorésistante avec une localisation frontale droite.

Suite à la survenue des premières crises à l'âge de 1 an, l'enfant a bénéficié de différentes tentatives thérapeutiques : une monothérapie pendant un an avec du TEGRETOL<sup>®</sup> puis une bithérapie pendant 2 ans avec TEGRETOL<sup>®</sup> et EPITOMAX<sup>®</sup>. L'échappement thérapeutique à cette bithérapie a conduit à l'ajout du SABRIL<sup>®</sup> qui a été inefficace. Finalement, une trithérapie comportant TEGRETOL<sup>®</sup>, EPITOMAX<sup>®</sup> et KEPPRA<sup>®</sup> a permis une stabilisation du statut épileptique durant 2 ans. Un essai de sevrage d'EPITOMAX<sup>®</sup> a été tenté par la suite en raison d'effets secondaires sédatifs et d'un ralentissement cognitif chez cette enfant. Ce sevrage a été impossible et le traitement par EPITOMAX<sup>®</sup> a été repris. Par la suite, il n'y a pas eu de récurrences de manifestations critiques durant plus d'un an avec la même trithérapie (TEGRETOL<sup>®</sup>, EPITOMAX<sup>®</sup>, KEPPRA<sup>®</sup>) et avec différentes adaptations de posologies.

Cependant sans facteur favorisante particulier, le statut épileptique de l'enfant s'est de nouveau dégradé avec des manifestations pluriquotidiennes. Les posologies des médicaments antiépileptiques ont été de nouveau revues mais sans efficacité.

La survenue d'une décompensation a nécessité l'administration de PRODILANTIN<sup>®</sup> efficace initialement mais le relais par DI-HYDAN<sup>®</sup> per os a été inefficace. Le remplacement du TEGRETOL<sup>®</sup> par du TRILEPTAL<sup>®</sup> a également été tenté mais sans succès. Finalement le TEGRETOL<sup>®</sup> ainsi que le DI-HYDAN<sup>®</sup> ont été stoppés, la posologie d'EPITOMAX<sup>®</sup> a été augmentée. De nouveaux antiépileptiques ont été introduits : dans un premier temps le ZONEGRAN<sup>®</sup> mais sans efficacité puis secondairement le VIMPAT<sup>®</sup>.

Parallèlement, un régime cétogène « 3 sur 1 » a été introduit (Annexe 18). Les besoins énergétiques quotidiens de la fillette ont été estimés à 2240 kcal par jour (72 kcal par kg – 20 % en raison d'un surpoids). Le régime était bien toléré par l'enfant et les bandelettes urinaires ont rapidement montré 3 croix de cétozes.

L'association du régime cétogène et de la trithérapie médicamenteuse (KEPPRA<sup>®</sup>, VIMPAT<sup>®</sup>, EPITOMAX<sup>®</sup>) a ainsi permis de stabiliser l'enfant qui a pu reprendre sa scolarité.

Elle a retrouvé sa vivacité d'esprit que les parents n'avaient plus revue depuis plusieurs mois. Le régime type « 3 sur 1 » a été poursuivi avec une supplémentation en vitamines et minéraux (PHLEXIVITS® et OSTRAM®). L'observance et la tolérance étaient globalement de bonne qualité même si l'enfant exprimait des difficultés ressenties vis-à-vis de la différence de ses repas avec ceux de ses camarades. Trois mois après l'instauration du régime, il n'y a plus eu de récurrences de manifestations critiques. L'enfant était plus réactive, plus vive et a retrouvé son comportement antérieur et une scolarité normale. Le ratio du régime a donc été abaissé à « 2 sur 1 ».

Le passage à un régime type « 2 sur 1 » a été effectué avec succès sans récurrence de manifestations critiques depuis l'initiation du régime cétoïque type « 3 sur 1 », six mois auparavant. Le régime type « 2 sur 1 » est actuellement bien toléré et accepté par l'enfant. La trithérapie antiépileptique et le régime cétoïque sont donc poursuivis.

### **2.12.5. Conclusion**

L'étude de ces trois cas cliniques à l'HME de Limoges met en lumière différents aspects positifs et négatifs du régime cétoïque.

D'une part, la rapidité d'action du régime a été facilement constatée dans les 3 cas. En effet, les premières améliorations sont survenues dès les premiers jours qui ont suivi la mise en place du régime cétoïque. La cétoïose urinaire facilement mise en évidence grâce à l'utilisation de bandelettes urinaires réactives apparaît également rapidement et se maintient dans le temps. A l'aide du relevé des crises épileptiques notées par les parents dans un carnet, l'efficacité du régime cétoïque est facilement observée. Non seulement, il a été constaté une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50 % dans les 3 cas mais en plus elle est survenue dans un délai inférieur à trois mois.

D'autre part, le maintien des traitements médicamenteux antiépileptiques reste indispensable pendant l'hospitalisation mais également par la suite. La réduction du nombre ou du dosage de ces médicaments ne peut être envisagée qu'après une certaine période de stabilisation du statut épileptique. De plus, afin de prévenir les risques de carences lors du régime, une supplémentation en vitamines et minéraux est systématiquement administrée à la sortie de l'HME.

En revanche, l'étude de ces cas cliniques a soulevé diverses problématiques. L'une d'entre elles est l'absence de prise en charge financière du KETOCAL® (Annexe 4) par les caisses d'Assurance Maladie. L'achat de cette préparation cétoïque complète reste donc à la charge des familles bien que son utilisation soit recommandée en cas d'épilepsie grave par le « Guide médecin sur les épilepsies graves » disponible sur le site de l'HAS (Haute

Autorité de Santé). [174] Ce guide de juillet 2007, destiné aux professionnels de la santé, a pour objectif d'expliquer la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD pour épilepsie grave au titre de l'ALD 9 : « formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ». Le régime cétogène fait notamment partie des différents traitements des épilepsies graves détaillés dans ce guide. Il y est notamment stipulé que « chez le nourrisson et le petit enfant, ce régime peut être administré sous forme de « laits industriels (KETOCAL®) ». Plus récemment, le collège de la HAS a défini la liste des actes et prestations pour l'ALD n°9 « Epilepsie grave », le 5 mars 2014. [175] Parmi les actes et prestations énoncés dans ce guide, sont notamment cités en cas de régime cétogène : la glycémie veineuse dans les examens de biologie ; le calcium et le potassium dans les traitements pharmacologiques et les comprimés réactifs aux corps cétoniques dans les dispositifs médicaux (Annexe 17). Mais nulle part ne figurent les préparations cétogènes complètes telles que le KETOCAL®.

De plus, l'intolérance constitue l'un des inconvénients majeurs du régime cétogène. Elle est même l'une des raisons principales de l'arrêt du régime dans le 2<sup>ème</sup> cas clinique. Dans les 2 autres cas, le régime est bien toléré et bien observé. Cependant, la fillette qui est scolarisée se trouve confrontée à un problème d'ordre psychologique : « la différence et la gêne » ressenties vis-à-vis de la composition de ses repas par rapport à ceux de ses camarades. Afin de prévenir une mauvaise observance, le suivi est donc très important notamment avec les diététiciens. Ces derniers réévalueront notamment les goûts et préférences de l'enfant et réfléchiront à de nouveaux menus.

## Conclusion

L'épilepsie pharmacorésistante échappe complètement aux thérapies classiques aujourd'hui disponibles. Sa prise en charge est très complexe. Le régime cétogène constitue ainsi une alternative intéressante face à des polythérapies médicamenteuses inefficaces. D'une part, son champ d'application s'est élargi à de nouvelles indications telles la maladie de De Vivo ou le déficit en pyruvate déshydrogénase. D'autre part, il peut être une solution temporaire chez des patients en attente d'une intervention chirurgicale par exemple.

L'absence de certitudes concernant son mécanisme d'action ne semble pas être un obstacle à son utilisation de plus en plus importante. En revanche, le régime cétogène reste un traitement utilisé en dernier recours. En effet, les difficultés relatives à son application pratique ainsi qu'à sa tolérance et à son observance constituent les principaux freins au développement de cette thérapie diététique. Bien que des régimes modifiés tels que le régime modifié d'Atkins (MAD) soient proposés afin de mettre en place un régime moins contraignant et restrictif, l'inobservance reste problématique. De plus, le régime cétogène n'est pas dénué d'effets indésirables à court et moyen terme notamment la survenue de carences ou de retards staturo-pondéraux chez les enfants. Des mesures préventives sont donc recommandées pour pallier ces risques comme une supplémentation en vitamines et minéraux ou un apport en protéines suffisant pour assurer la croissance.

Au cours des 20 dernières années son utilisation a nettement progressé en France comme à l'étranger. De plus en plus d'études ont ainsi été publiées afin de mettre en lumière l'efficacité du régime. Cependant, la durée de cette efficacité n'est pas réellement évaluée car dans la plupart des études, les patients ne sont pas suivis au-delà d'un an. Il serait donc intéressant de retrouver des patients mis sous régime cétogène afin de déterminer la réelle efficacité de celui-ci au long court.

## Références bibliographiques

- [1] JALLON P. « Épidémiologie des épilepsies partielles pharmaco-résistantes ». *Rev. Neurol. (Paris)*. juin 2004. Vol. 160, Supplement 1, p. 22-30.
- [2] AUVIN S., PORTA N., POURRAT M., BELLAVOINE V., VALLÉE L. « Évolution de la prescription du régime cétogène en France chez l'enfant entre 2001 et 2008 ». *Rev. Neurol. (Paris)*. mars 2010. Vol. 166, n°3, p. 314-320.
- [3] BOUGH K. J., RHO J. M. « Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet ». *Epilepsia*. 2007. Vol. 48, n°1, p. 43-58.
- [4] MICHEL WEBER. « Épilepsie : la maladie aux mille noms ». *Epilepsies*. 6 septembre 2005. Vol. 17, n°3, p. 172-175.
- [5] « Epilepsie : historique ». In : *WHO* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs168/fr/> > (consulté le 26 septembre 2013)
- [6] BEAUMANOIR A., ROGER J. « Aperçu historique des connaissances concernant l'épilepsie ». In : *Une Hist. Lépileptologie Francoph.* Montrouge : John Libbey Eurotext, 2007. p. 1-11.
- [7] WEBER M. « Traitement médical des épilepsies : de l'Antiquité aux bromures ». *Epilepsies*. 1 avril 2006. Vol. 18, n°2, p. 109-113.
- [8] THOMAS P., GENTON P. *Epilepsies*. Paris [etc.] : Masson, 1992. 139 p.(Abreges).
- [9] GASTAUT H. *Dictionnaire de l'épilepsie*. Genève, Suisse : Organisation Mondiale de la Santé, 1973. 79 p.
- [10] BEAUSSART M., BEAUSSART J. *Soigner les épilepsies: comprendre les maladies, accompagner les malades*. Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson, 2009. 159 p.(Abrégés (Paris. 1971).
- [11] FISHER R. S., BOAS W. VAN E., BLUME W., ELGER C., GENTON P., LEE P., JR J. E. « Crises épileptiques et épilepsie : définitions proposées par la Ligue internationale contre l'épilepsie et le Bureau international pour l'épilepsie ». *Epilepsies*. 6 septembre 2005. Vol. 17, n°3, p. 129-132.
- [12] FISHER R. S., ACEVEDO C., ARZIMANOGLU A., BOGACZ A., CROSS J. H., ELGER C. E., ENGEL J. Jr, FORSGREN L., FRENCH J. A., GLYNN M., HESDORFFER D. C., LEE B. I., MATHERN G. W., MOSHÉ S. L., PERUCCA E., SCHEFFER I. E., TOMSON T., WATANABE M., WIEBE S. « ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy ». *Epilepsia*. avril 2014. Vol. 55, n°4, p. 475-482.
- [13] LOISEAU P., JALLON P. *Dictionnaire analytique d'épileptologie clinique*. Paris, France, Royaume-Uni : J. Libbey Eurotext, 1990. 315 p.
- [14] COLLÈGE DES ENSEIGNANTS DE NEUROLOGIE, ÉD. *Neurologie*. 3e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. 513 p.(Les référentiels des Collèges).
- [15] COEYTAUX A., JALLON P. « Des difficultés de définir et de classer l'état de mal épileptique ». *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* juin 2000. Vol. 30, n°3, p. 133-138.



- [16] BEAUMANOIR A., ROGER J. *Une histoire de l'épileptologie francophone*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2007, 153 p.
- [17] BOGOUSLAVSKY J., LÉGER J.-M., MAS J.-L. *Épilepsies*. [s.l.] : Wolters Kluwer France, 2007. 460 p.
- [18] GASTAUT H. « Clinical and Electroencephalographical Classification of Epileptic Seizures ». *Epilepsia*. 1970. Vol. 11, n°1, p. 102–112.
- [19] COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. « Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures ». *Epilepsia*. 1981. Vol. 22, n°4, p. 489–501.
- [20] CAMBIER J., MASSON M., MASSON C. *Neurologie*. 13e édition. Paris : Elsevier Masson, 2011. 539 p.(Abrégés).
- [21] COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. « Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes ». *Epilepsia*. 1989. Vol. 30, n°4, p. 389–399.
- [22] VALLÉE L., LEMAÎTRE M. P., BASTOS M., LAMBLIN M.-D. « Les syndromes et maladies épileptiques de l'enfant ». *Rev. neurol. (Paris)*. 2002, Vol 158, N° 5-C2, p. 9-14.
- [23] GELISSE P., THOMAS P., CREPEL A. « Glossaire des termes et des syndromes fréquemment utilisés en épileptologie ». *Réanimation*. janvier 2009. Vol. 18, n°1, p. 106-110.
- [24] DANZIGER N., ALAMOWITCH S. *Neurologie*. 7e édition actualisée. Paris : Med-Line éd, 2012. 538 p.(Collection Med-Line).
- [25] « Epilepsie : étiologie, épidémiologie et pronostic ». In : Organisation Mondiale de la Santé. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/fr/>. (consulté le 24 juillet 2013)
- [26] CHEMALY N., NABOUT R. « Epidémiologie des épilepsies ». *Rev. Prat.* décembre 2012. Vol. 62, n°10, p. 1388-9.
- [27] SCOTT R. A., LHATOO S. D., SANDER J. W. *Le traitement de l'épilepsie dans les pays en développement : quelles pistes pour demain?* Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 2001, n°5, p. 80-87.
- [28] JALLON P. *Épidémiologie des épilepsies*. Paris : John Libbey Eurotext, 1988. 132 p.
- [29] DE TOFFOL B. « Épilepsie chez le sujet âgé ». *EMC - Neurol.* juillet 2004. Vol. 1, n°3, p. 330-344.
- [30] JALLON P., PICARD F. « Epidémiologie des épilepsies de l'enfant ». *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 9 juillet 2001. Vol. 4, n°2, p. 10-5.
- [31] PICOT M.-C., JALLON P. « Mortality and epilepsy ». *Epilepsies*. 1 juillet 2007. Vol. 19, n°3, p. 151-156.

- [32] LA LETTRE D'INFORMATION DE LA FONDATION FRANÇAISE POUR LA RECHERCHE SUR L'ÉPILEPSIE. « Mortalité et Epilepsie ». *Rech. Perspect. FFRE*. novembre 2009. n°1, p. 1-12.
- [33] CHIRON C. « SUDEP chez l'enfant ». *Epilepsies*. septembre 2007. Vol. 19, n°3, p. 157-160.
- [34] CHAPMAN D., PANELLI R., HANNA J., JEFFS T. *Sudden unexpected death in epilepsy: continuing the global conversation*. Camberwell, Vic. : Epilepsy Australia : Epilepsy Bereaved : SUDEP Aware. 2011.
- [35] AYRIVIE N. « Epilepsie et vie quotidienne, SUDEP facteurs de risque et prévention ». *Epilepsies*. juin 2007. Vol. 19, n°2, p. 133-134.
- [36] « Epilepsy Australia, Epilepsy First Aid, Seizures, Australia ». Disponible sur: < [http://www.epilepsyaustralia.net/Sudden\\_Unexpected\\_Death\\_in\\_Epilepsy\\_\(SUDEP\)/SUDEP\\_Advocacy/What\\_is\\_SUDEP/What\\_is\\_SUDEP.aspx](http://www.epilepsyaustralia.net/Sudden_Unexpected_Death_in_Epilepsy_(SUDEP)/SUDEP_Advocacy/What_is_SUDEP/What_is_SUDEP.aspx) > (consulté le 14 septembre 2013)
- [37] BALDY-MOULINIER M., CRESPEL A. « Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques ». *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. février 2001. Vol. 20, n°2, p. 97-107.
- [38] DE SAINT-MARTIN A., PICARD F., HIRSCH E., FISCHBACH M. « Canaux ioniques et épilepsies ». *Arch. Pédiatrie*. mai 2001. Vol. 8, Supplement 2, p. 296-297.
- [39] TISSOT S. A. A. D. *Traité de l'épilepsie*. Paris, France : P.F. Didot, 1770. 419 p.(His Traité des nerfs & de leurs maladies ; t. 3).
- [40] CHABRIER S. « Génétique de l'épilepsie : de nouvelles découvertes ». *Arch. Pédiatrie*. février 2003. Vol. 10, n°2, p. 168.
- [41] DUPONT S. « Épilepsie et tumeurs cérébrales ». *Rev. Neurol. (Paris)*. juin 2008. Vol. 164, n°6-7, p. 517-522.
- [42] BAULAC M. « Épilepsie post-traumatique : aspects cliniques, facteurs de risques et essais thérapeutiques ». *Rev. Neurol. (Paris)*. avril 2012. Vol. 168, Supplement 2, p. A176-A177.
- [43] RICHARD I., FRANÇOIS C., LOUIS F., DE LA GRÈVE I. M., PERROUIN-VERBE B., MATHÉ J. « Épilepsie post-traumatique: analyse rétrospective d'une série de 90 traumatismes crâniens graves ». *Ann. Réadapt. Médecine Phys*. 1998. Vol. 41, n°7, p. 409-415.
- [44] LAMY C. « Épilepsie et accident vasculaire cérébral ». *Rev. Neurol. (Paris)*. octobre 2008. Vol. 164, n°10, p. 841-845.
- [45] GHEORGHIEV C., DE MONTLEAU F., DEFUENTES G. « Alcool et épilepsie : une illustration clinique entre convulsions de sevrage et neuroborréliose ». *L'Encéphale*. juin 2011. Vol. 37, n°3, p. 231-237.
- [46] PARAIN D., BLONDEAU C. « Épilepsies photosensibles et épilepsie de la télévision ». *Arch. Pédiatrie*. janvier 2000. Vol. 7, n°1, p. 87-90.

- [47] IOOS C., VILLENEUVE N., FOHLEN M., BADINANT-HUBERT N., JALIN C., CHELIOUT-HERAUT F., PINARD J. M. « L'épilepsie à l'eau chaude : une forme bénigne et méconnue ». *Arch. Pédiatrie*. juin 1999. Vol. 6, n°7, p. 755-758.
- [48] BROGLIN D. « Épilepsie cataméniale ». *Lett. Neurol*. Vol. 10, n°10, p. 325-330.
- [49] BRADAI-MESKINE F., CHALABI-BENABDELLAH A. « Apport de l'enregistrement d'une courte sieste après privation partielle de sommeil la veille en épileptologie pédiatrique ». *Rev. Neurol. (Paris)*. janvier 2009. Vol. 165, n°1, p. 63-69.
- [50] TIBERGE M. « Epilepsies et sommeil : la place du somnologue ». *Médecine Sommeil*. septembre 2006. Vol. 3, n°9, p. 5-10.
- [51] MILH M., TICUS I., VILLENEUVE N., HUGONENCQ C., MANCINI J., CHABROL B. « Convulsions et épilepsie de l'enfant : de la crise au diagnostic ». *Arch. Pédiatrie*. février 2008. Vol. 15, n°2, p. 216-222.
- [52] THOMAS DORN, HUPPERTZ H.-J., VOGT H., GANZ R., SÄLKE-KELLERMANN R.-A., KRÄMER G. « Diagnostic et traitement des épilepsies ». *Forum Med Suisse*. 2009. n°9, p. 278-283.
- [53] ÉVRARD P., LYON G. *Neuropédiatrie*. Paris New York Barcelone : Masson, 1987.
- [54] AUXÉMÉRY Y., HUBSCH C., FIDELLE G. « Crises psychogènes non épileptiques. Revue de la littérature ». *L'Encéphale*. avril 2011. Vol. 37, n°2, p. 153-158.
- [55] ANAES, RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE. *Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte*. mai 2004.
- [56] *Les syndromes encéphaliques*. In : Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/semioneuro/POLY.Chp.5.8.html> > (consulté le 21 août 2013)
- [57] *L'EEG en pédiatrie*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005.
- [58] DERAMBURE P. « Quel bilan complémentaire réaliser devant une épilepsie ? » *J. Eur. Urgences Réanimation*. mars 2012. Vol. 24, n°1, p. 23-28.
- [59] VION-DURY J., BLANQUET F. *Pratique de l'EEG: bases neurophysiologiques, principes d'interprétation et de prescription*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2008. (Abrégés).
- [60] HANQUINET S., FERREY S., KALIFA G., BECKER C. D., BOUGNÈRES P.-F. *Imagerie pédiatrique pratique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008. 422 p.(Imagerie médicale).
- [61] VAUBOURDOLLE M., FARINOTTI R. *Médicaments*. 3e édition. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer, 2007. 867 p.(Le Moniteur internat, 4).
- [62] *Vidal 2013: le dictionnaire*. 89e édition. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine) : Vidal, 2013.

- [63] BORDET R. « Pharmacologie des antiépileptiques : d'une génération à l'autre ». *Lett. Pharmacol.* avril 2002. Vol. 16, n°2, p. 35-41.
- [64] CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 3e édition [entièrement revue]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2008. 1308 p.
- [65] BEAULIEU P., LAMBERT C. *Précis de pharmacologie: du fondamental à la clinique*. Montréal : Les presses de l'université de Montréal, 2010. 871 p.
- [66] *Conférence de consensus Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes*. In : HAS [En ligne]. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272300/fr/prise-en-charge-des-epilepsies-partielles-pharmaco-resistantes](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272300/fr/prise-en-charge-des-epilepsies-partielles-pharmaco-resistantes) (consulté le 15 septembre 2013).
- [67] KAHANE P. « La chirurgie guérit-elle l'épilepsie ? » *Prat. Neurol. - FMC*. avril 2010. Vol. 1, n°2, p. 171-175.
- [68] BENNANI A., WISNIEWSKI S., BERETZ L., CHASSAGNON S. « Le traitement chirurgical de l'épilepsie pharmaco-résistante ». *Pharm. Hosp.* mars 2010. Vol. 45, n°1, p. 14-19.
- [69] KAHANE P., RYVLIN P., VERCUEIL L., HIRSCH E., ARZIMANOGLU A. « À l'heure de l'évaluation économique des pratiques hospitalières : quelle place pour la chirurgie de l'épilepsie ? » *Rev. Neurol. (Paris)*. décembre 2007. Vol. 163, n°12, p. 1151-1156.
- [70] RYVLIN P., MONTAVONT A. « La chirurgie de l'épilepsie réduit-elle la surmortalité des épilepsies partielles pharmacorésistantes ? » *Neurochirurgie*. mai 2008. Vol. 54, n°3, p. 282-286.
- [71] VERCUEIL L. « Un plaidoyer pour une chirurgie de l'épilepsie encore mieux argumentée ». *Prat. Neurol. - FMC*. février 2012. Vol. 3, n°1, p. 69-70.
- [72] NAVARRO V., CLEMENCEAU S., HABERT M.-O., HASBOUN D., NGUYEN-MICHEL V.-H., MASSON V., PLAISANT O., SAMSON S., DUPONT S., BAULAC M., ADAM C. « Chirurgie de l'épilepsie : quand y penser ? Quels sont les bons candidats ? » *Presse Médicale*. mars 2011. Vol. 40, n°3, p. 293-300.
- [73] DEVAUX B., CHASSOUX F., GUENOT M., HAEGELEN C., BARTOLOMEI F., ROUGIER A., BOURGEOIS M., COLNAT-COULBOIS S., BULTEAU C., SOL J.-C., KHERLI P., GEFFREDO S., REYNS N., VINCHON M., PROUST F., MASNOU P., DUPONT S., CHABARDES S., COUBES P. « La chirurgie de l'épilepsie en France: Évaluation de l'activité ». *Neurochirurgie*. mai 2008. Vol. 54, n°3, p. 453-465.
- [74] PICOT M.-C., NEVEU D., KAHANE P., CREPEL A., GÉLISSE P., HIRSCH E., DERAMBURE P., DUPONT S., LANDRÉ E., CHASSOUX F., VALTON L., VIGNAL J.-P., MARCHAL C., ROUGIER A., LAMY C., SEMAH F., BIRABEN A., ARZIMANOGLU A., PETIT J., THOMAS P., DUJOLS P., RYVLIN P. « Évaluation médico-économique de la chirurgie des épilepsies partielles pharmaco-résistantes de l'adulte. Étude coût-efficacité - Résultats préliminaires ». *Rev. Neurol. (Paris)*. juin 2004. Vol. 160, Supplement 1, p. 354-367.
- [75] ROUX F.-X., TURAK B., LANDRÉ E. « Stimulation chronique du nerf vague dans le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante ». *Neurochirurgie*. mai 2008. Vol. 54, n°3, p. 332-339.

- [76] MONTAVONT A., DEMARQUAY G., RYVLIN P., RABILLOUD M., GUÉNOT M., OSTROWSKY K., ISNARD J., FISCHER C., MAUGUIÈRE F. « Efficacité de la stimulation intermittente du nerf vague dans les épilepsies pharmaco-résistantes non chirurgicales de l'adolescent et de l'adulte ». *Rev. Neurol. (Paris)*. décembre 2007. Vol. 163, n°12, p. 1169-1177.
- [77] BIRABEN A., STEFANI C. « La stimulation du nerf vague dans le traitement de l'épilepsie ». *Rev. Neurol. (Paris)*. janvier 2005. Vol. 161, n°1, p.128-132.
- [78] « Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes ». In : HAS. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272300/fr/prise-en-charge-des-epilepsies-partielles-pharmaco-resistantes?xtmc=&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272300/fr/prise-en-charge-des-epilepsies-partielles-pharmaco-resistantes?xtmc=&xtcr=1) > (consulté le 28 août 2013)
- [79] LANDRÉ E. « Texte des experts - La stimulation du nerf vague dans le traitement des épilepsies partielles pharmaco-résistantes » *Rev. neurol. (Paris)*. 2004, Vol. 160, n°HS1, p. 280-287.
- [80] LOISEAU P., JALLON P. « Epilepsies pharmacorésistantes de l'adulte ». *Rev. Neurol. (Paris)*. mai 1995. Vol. 151, n°5, p. 295-306.
- [81] MANN M. W., PONS G. « La pharmacorésistance des épilepsies partielles : épidémiologie, mécanismes, pharmacogénétique, perspectives thérapeutiques ». *Neurochirurgie*. mai 2008. Vol. 54, n°3, p. 259-264.
- [82] MARCHAL C. « Épilepsie et pharmacorésistance ». *Lett. Neurol.* novembre 2006. Vol. 10, n°9, p. 300-303.
- [83] BORDET R. « Épilepsies partielles pharmaco-résistantes : les critères du pharmacologue ». *Rev. Neurol. (Paris)*. juin 2004. Vol. 160, Supplement 1, p. 36-42.
- [84] GENTON P. « Définition de la pharmaco-résistance : le point de vue de l'épileptologue ». *Rev. Neurol. (Paris)*. juin 2004. Vol. 160, Supplement 1, p. 53-59.
- [85] DE SAINT-MARTIN A., LAUGEL V., HIRSCH E. « Épilepsies de l'enfant : choix des antiépileptiques et surveillance ». *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. septembre 2006. Vol. 9, n°5, p. 315-24.
- [86] RAFFO E. « Critères de pharmaco-résistance d'une épilepsie : les critères du neuropédiatre ». *Rev. Neurol. (Paris)*. juin 2004. Vol. 160, Supplement 1, p. 48-52.
- [87] TAUSSIG D. « Rôle des transporteurs non spécifiques de médicaments dans les épilepsies pharmacorésistantes ». *Act Méd Int - Neurol*. 3. décembre 2002. n°10, p. 220-222.
- [88] CROSS J. H. « Dietary therapies – an old idea with a new lease of life ». *Seizure*. décembre 2010. Vol. 19, n°10, p. 671-674.
- [89] « Histoire du régime cétogène ». In : Le régime cétogène ». [s.l.] : [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.regimecetogene.com/histoire-du-regime/histoire-du-regime-cetogene> > (consulté le 3 septembre 2013)
- [90] WHELESS J. W. « History and Origin of the Ketogenic Diet ». In : STAFSTROM CE, RHO JM, ÉD. *Epilepsy Ketogenic Diet*. Totowa, NJ : Humana Press, 2004. p. 31-50.

- [91] WHELESS J. W. « History of the ketogenic diet ». *Epilepsia*. 2008. Vol. 49, p. 3–5.
- [92] PORTA N., VALLÉE L., BOUTRY E., AUVIN S. « Le régime cétoène et ses variants : certitudes et doutes ». *Rev. Neurol. (Paris)*. mai 2009. Vol. 165, n°5, p. 430-439.
- [93] « The Charlie Foundation for ketogenic therapies ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.charlifoundation.org/index.php> > (consulté le 4 septembre 2013)
- [94] DESBORDES D., BURGER M.-C. « Le régime cétoène et son application pratique ». *Inf. Diététique*. 2006. Vol. 2, p. 30-34.
- [95] COURCY G. P. DE, FRELUT M.-L., FRICKER J., MARTIN A., DUPIN H. « Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins ». *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2003 [Article 10-308-A-10].
- [96] HEE SEO J., MOCK LEE Y., SOO LEE J., CHUL KANG H., DONG KIM H. « Efficacy and Tolerability of the Ketogenic Diet According to Lipid:Nonlipid Ratios—Comparison of 3:1 with 4:1 Diet ». *Epilepsia*. 2007. Vol. 48, n°4, p. 801–805.
- [97] « Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras ». In : ANSES. [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l-%E2%80%99agence-fran%C3%A7aise-de-s-%C3%A9curit%C3%A9-sanitaire-des-aliments-relatif-%C3%A0-l-%E2%80%99actualisation-de-2](http://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l%E2%80%99agence-fran%C3%A7aise-de-s%C3%A9curit%C3%A9-sanitaire-des-aliments-relatif-%C3%A0-l%E2%80%99actualisation-de-2) > (consulté le 3 mars 2014)
- [98] DE SAINT-MARTIN A., BURGER M.-C. « Le régime cétoène : un régime de l'extrême ? » *Médecine Mal. Métaboliques*. mars 2013. Vol. 7, n°2, p. 139-143.
- [99] MIRANDA M. J., TURNER Z., MAGRATH G. « Alternative diets to the classical ketogenic diet—Can we be more liberal? » *Epilepsy Res*. juillet 2012. Vol. 100, n°3, p. 278-285.
- [100] KOSSOFF E. H., MCGROGAN J. R., FREEMAN J. M. « Benefits of an all-liquid ketogenic diet ». *Epilepsia*. septembre 2004. Vol. 45, n°9, p. 1163.
- [101] HUTTENLOCHER P. R., WILBOURN A. J., SIGNORE J. M. « Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy ». *Neurology*. novembre 1971. Vol. 21, n°11, p. 1097-1103.
- [102] KOSSOFF E. H., DORWARD J. L. « The modified Atkins diet ». *Epilepsia*. novembre 2008. Vol. 49 Suppl 8, p. 37-41.
- [103] CHEVALLIER L. *Nutrition: principes et conseils*. 3e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2009, 254 p. (Abrégés).
- [104] APFELBAUM M., ROMON M., DUBUS M. *Diététique et nutrition*. 7e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2009, 516 p. (Abrégés).
- [105] COPPOLA G., D'ANIELLO A., MESSANA T., DI PASQUALE F., DELLA CORTE R., PASCOTTO A., VERROTTI A. « Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: first Italian experience ». *Seizure J. Br. Epilepsy Assoc*. septembre 2011. Vol. 20, n°7, p. 526-528.
- [106] KARIMZADEH P., SEDIGHI M., BEHESHTI M., ENZOLLAH-AZARGASHB, GHOFRANI M., GORGI F.-A. « Low Glycaemic Index Treatment in Paediatric Refractory

Epilepsy: The First Middle East Report ». *Seizure* [En ligne]. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2014.03.012> > (consulté le 10 avril 2014)

- [107] RUBENSTEIN J. E. « Use of the ketogenic diet in neonates and infants ». *Epilepsia*. 1 novembre 2008. Vol. 49, p. 30-32.
- [108] THAKUR K., PROBASCO J., HOCHER K., ROEHL K., HENRY B., KOSSOFF E. H., KAPLAN P., GEOCADIN R., HARTMAN A. L., VENKATESAN A., CERVENKA M. « Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus ». *Neurology*. 25 février 2014. Vol. 82, n°2, p. 665-70.
- [109] MADY M. A., KOSSOFF E. H., MCGREGOR A. L., WHELESS J. W., PYZIK P. L., FREEMAN J. M. « The ketogenic diet: adolescents can do it, too ». *Epilepsia*. juin 2003. Vol. 44, n°6, p. 847-851.
- [110] NANGIA S., CARABALLO R. H., KANG H.-C., NORDLI D. R., SCHEFFER I. E. « Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? ». *Epilepsy Res*. juillet 2012. Vol. 100, n°3, p. 252-257.
- [111] KINSMAN S. L., VINING E. P., QUASKEY S. A., MELLITS D., FREEMAN J. M. « Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases ». *Epilepsia*. décembre 1992. Vol. 33, n°6, p. 1132-1136.
- [112] PULSIFER M. B., GORDON J. M., BRANDT J., VINING E. P., FREEMAN J. M. « Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study ». *Dev. Med. Child Neurol*. mai 2001. Vol. 43, n°5, p. 301-306.
- [113] COPPOLA G., VEGGIOTTI P., CUSMAI R., BERTOLI S., CARDINALI S., DIONISIVICI C., ELIA M., LISPI M. L., SARNELLI C., TAGLIABUE A., TORALDO C., PASCOTTO A. « The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience ». *Epilepsy Res*. février 2002. Vol. 48, n°3, p. 221-227.
- [114] VINING E. P., FREEMAN J. M., BALLABAN-GIL K., CAMFIELD C. S., CAMFIELD P. R., HOLMES G. L., SHINNAR S., SHUMAN R., TREVATHAN E., WHELESS J. W. « A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet ». *Arch. Neurol*. novembre 1998. Vol. 55, n°11, p. 1433-1437.
- [115] SUO C., LIAO J., LU X., FANG K., HU Y., CHEN L., CAO D., HUANG T., LI B., LI C. « Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children ». *Seizure*. avril 2013. Vol. 22, n°3, p. 174-178.
- [116] NEAL E. G., CHAFFE H., SCHWARTZ R. H., LAWSON M. S., EDWARDS N., FITZSIMMONS G., WHITNEY A., CROSS J. H. « A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy ». *Epilepsia*. mai 2009. Vol. 50, n°5, p. 1109-1117.
- [117] VINING E. P. G. « Clinical efficacy of the ketogenic diet ». *Epilepsy Res*. 26 novembre 1999. Vol. 37, n°3, p. 181-190.
- [118] KOSSOFF E. H., LAUX L. C., BLACKFORD R., MORRISON P. F., PYZIK P. L., HAMDY R. M., TURNER Z., NORDLI D. R. Jr. « When do seizures usually improve with the ketogenic diet? ». *Epilepsia*. février 2008. Vol. 49, n°2, p. 329-333.

- [119] VAN DELFT R., LAMBRECHTS D., VERSCHUURE P., HULSMAN J., MAJOIE M. « Blood beta-hydroxybutyrate correlates better with seizure reduction due to ketogenic diet than do ketones in the urine ». *Seizure J. Br. Epilepsy Assoc.* janvier 2010. Vol. 19, n°1, p. 36-39.
- [120] HEMINGWAY C., FREEMAN J. M., PILLAS D. J., PYZIK P. L. « The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively ». *Pediatrics.* octobre 2001. Vol. 108, n°4, p. 898-905.
- [121] MOSEK A., NATOUR H., NEUFELD M. Y., SHIFF Y., VAISMAN N. « Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: A prospective pilot study ». *Seizure.* janvier 2009. Vol. 18, n°1, p. 30-33.
- [122] LAMBRECHTS D. A. J. E., WIELDERS L. H. P., ALDENKAMP A. P., KESSELS F. G. H., DE KINDEREN R. J. A., MAJOIE M. J. M. « The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: Efficacy and tolerability in clinical practice ». *Epilepsy Behav.* mars 2012. Vol. 23, n°3, p. 310-314.
- [123] KLEIN P., JANOUSEK J., BARBER A., WEISSBERGER R. « Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy ». *Epilepsy Behav.* décembre 2010. Vol. 19, n°4, p. 575-579.
- [124] DE VIVO D. C., TRIFILETTI R. R., JACOBSON R. I., RONEN G. M., BEHMAND R. A., HARIK S. I. « Defective Glucose Transport across the Blood-Brain Barrier as a Cause of Persistent Hypoglycorrhachia, Seizures, and Developmental Delay ». *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325, n°10, p. 703-709.
- [125] TICUS I., CANO A., VILLENEUVE N., MILH M., MANCINI J., CHABROL B. « Le syndrome de déficit en GLUT-1 ou maladie de De Vivo : à propos d'un cas ». *Arch. Pédiatrie.* août 2008. Vol. 15, n°8, p. 1296-1299.
- [126] KORFF C., SEECK M. « Syndrome de déficit en transporteur du glucose de type 1 ». *Schweiz. Arch. Für Neurol. Psychiatr.* 2011. n°162(1), p. 5-9.
- [127] KLEPPER J. « Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet ». *Epilepsia.* 2008. Vol. 49, p. 46-49.
- [128] KLEPPER J., LEIENDECKER B. « GLUT1 deficiency syndrome--2007 update ». *Dev. Med. Child Neurol.* septembre 2007. Vol. 49, n°9, p. 707-716.
- [129] RAMM-PETTERSEN A., NAKKEN K. O., HAAVARDSHOLM K. C., SELMER K. K. « Occurrence of GLUT1 deficiency syndrome in patients treated with ketogenic diet ». *Epilepsy Behav.* mars 2014. Vol. 32, p. 76-78.
- [130] HARPER H. A., MURRAY R. K., GRANNER D. K., RODWELL V. W., DOMENJOU L. *Biochimie de Harper.* 3e édition française. Bruxelles : De Boeck, 2008. 697 p.
- [131] WEBER T. A., ANTOGNETTI M. R., STACPOOLE P. W. « Caveats when considering ketogenic diets for the treatment of pyruvate dehydrogenase complex deficiency ». *J. Pediatr.* mars 2001. Vol. 138, n°3, p. 390-395.
- [132] EL-GHARBAWY A. H., BONEY A., YOUNG S. P., KISHNANI P. S. « Follow-up of a child with pyruvate dehydrogenase deficiency on a less restrictive ketogenic diet ». *Mol. Genet. Metab.* février 2011. Vol. 102, n°2, p. 214-215.



- [133] KOOLMAN J., RÖHM K.-H., WIRTH J., DUVAL D. *Atlas de poche de biochimie humaine*. 4e édition entièrement remaniée et mise à jour. Paris : Médecine sciences publications-Lavoisier, 2011, 529 p. (Atlas de poche).
- [134] HARPER H. A., MURRAY R. K., BENDER D. A., BOTHAM K. M., KENNELLY P. J., RODWELL V. W., WEIL P. A., DOMENJOUR L. *Biochimie de Harper*. 5e édition. Bruxelles : De Boeck, 2013, 848 p.
- [135] HARPER H. A., NICOLE L. *Précis de biochimie de Harper*. 8e édition. Québec : les Presses de l'Université Laval, 1995, 919 p.
- [136] LIKHODII S. S., BURNHAM W. M. « Ketogenic diet: does acetone stop seizures? » *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* août 2002. Vol. 8, n°8, p. HY19-24.
- [137] LIKHODII S. S., SERBANESCU I., CORTEZ M. A., MURPHY P., SNEAD O. C. 3rd, BURNHAM W. M. « Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet ». *Ann. Neurol.* août 2003. Vol. 54, n°2, p. 219-226.
- [138] RHO J. M., ANDERSON G. D., DONEVAN S. D., WHITE H. S. « Acetoacetate, Acetone, and Dibenzylamine (a Contaminant in L-(+)- $\beta$ -Hydroxybutyrate) Exhibit Direct Anticonvulsant Actions in Vivo ». *Epilepsia*. 2002. Vol. 43, n°4, p. 358–361.
- [139] GASIOR M., FRENCH A., JOY M. T., TANG R. S., HARTMAN A. L., ROGAWSKI M. A. « The Anticonvulsant Activity of Acetone, the Major Ketone Body in the Ketogenic Diet, Is Not Dependent on Its Metabolites Acetol, 1,2-Propanediol, Methylglyoxal, or Pyruvic Acid ». *Epilepsia*. 2007. Vol. 48, n°4, p. 793–800.
- [140] NYLEN K., LIKHODII S., BURNHAM W. M. « The ketogenic diet: proposed mechanisms of action ». *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* avril 2009. Vol. 6, n°2, p. 402-405.
- [141] SZOT P., WEINSHENKER D., RHO J. M., STOREY T. W., SCHWARTZKROIN P. A. « Norepinephrine is required for the anticonvulsant effect of the ketogenic diet ». *Dev. Brain Res.* 23 août 2001. Vol. 129, n°2, p. 211-214.
- [142] SZOT P., WEINSHENKER D., WHITE S. S., ROBBINS C. A., RUST N. C., SCHWARTZKROIN P. A., PALMITER R. D. « Norepinephrine-deficient mice have increased susceptibility to seizure-inducing stimuli ». *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 15 décembre 1999. Vol. 19, n°24, p. 10985-10992.
- [143] MARTILLOTTI J., WEINSHENKER D., LILES L. C., EAGLES D. A. « A ketogenic diet and knockout of the norepinephrine transporter both reduce seizure severity in mice ». *Epilepsy Res.* mars 2006. Vol. 68, n°3, p. 207-211.
- [144] LUTAS A., YELLEN G. « The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy ». *Trends Neurosci.* janvier 2013. Vol. 36, n°1, p. 32-40.
- [145] GARRIGA-CANUT M., SCHOENIKE B., QAZI R., BERGENDAHL K., DALEY T. J., PFENDER R. M., MORRISON J. F., OCKULY J., STAFSTROM C., SUTULA T., ROOPRA A. « 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure ». *Nat. Neurosci.* novembre 2006. Vol. 9, n°11, p. 1382-1387.
- [146] BOUGH K. « Energy metabolism as part of the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet ». *Epilepsia*. 2008. Vol. 49, p. 91–93.

- [147] NOH H. S., HAH Y.-S., NILUFAR R., HAN J., BONG J.-H., KANG S. S., CHO G. J., CHOI W. S. « Acetoacetate protects neuronal cells from oxidative glutamate toxicity ». *J. Neurosci. Res.* mars 2006. Vol. 83, n°4, p. 702-709.
- [148] NOH H. S., KIM Y. S., LEE H. P., CHUNG K. M., KIM D. W., KANG S. S., CHO G. J., CHOI W. S. « The protective effect of a ketogenic diet on kainic acid-induced hippocampal cell death in the male ICR mice ». *Epilepsy Res.* février 2003. Vol. 53, n°1-2, p. 119-128.
- [149] KWON Y. S., JEONG S.-W., KIM D. W., CHOI E. S., SON B. K. « Effects of the ketogenic diet on neurogenesis after kainic acid-induced seizures in mice ». *Epilepsy Res.* février 2008. Vol. 78, n°2-3, p. 186-194.
- [150] KOVÁCS R., SCHUCHMANN S., GABRIEL S., KANN O., KARDOS J., HEINEMANN U. « Free radical-mediated cell damage after experimental status epilepticus in hippocampal slice cultures ». *J. Neurophysiol.* décembre 2002. Vol. 88, n°6, p. 2909-2918.
- [151] RIBEIRO M. C. P., DE AVILA D. S., SCHNEIDER C. Y. M., HERMES F. S., FURIAN A. F., OLIVEIRA M. S., RUBIN M. A., LEHMANN M., KRIEGLSTEIN J., MELLO C. F. « alpha-Tocopherol protects against pentylenetetrazol- and methylmalonate-induced convulsions ». *Epilepsy Res.* septembre 2005. Vol. 66, n°1-3, p. 185-194.
- [152] MAALOUF M., SULLIVAN P. G., DAVIS L., KIM D. Y., RHO J. M. « Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation ». *Neuroscience.* 2 mars 2007. Vol. 145, n°1, p. 256-264.
- [153] JARRETT S. G., MILDER J. B., LIANG L.-P., PATEL M. « The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels ». *J. Neurochem.* 2008. Vol. 106, n°3, p. 1044-1051.
- [154] KOSSOFF E. H., ZUPEC-KANIA B. A., AMARK P. E., BALLABAN-GIL K. R., CHRISTINA BERGQVIST A. G., BLACKFORD R., BUCHHALTER J. R., CARABALLO R. H., HELEN CROSS J., DAHLIN M. G., DONNER E. J., KLEPPER J., JEHL R. S., KIM H. D., CHRISTIANA LIU Y. M., NATION J., NORDLI JR D. R., PFEIFER H. H., RHO J. M., STAFSTROM C. E., THIELE E. A., TURNER Z., WIRRELL E. C., WHELESS J. W., VEGGIOTTI P., VINING E. P. G., THE CHARLIE FOUNDATION AND THE P. C. OF THE C. N. S. « Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group ». *Epilepsia.* 1 février 2009. Vol. 50, n°2, p. 304-317.
- [155] KOSSOFF E. H., PYZIK P. L., FURTH S. L., HLADKY H. D., FREEMAN J. M., VINING E. P. G. « Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet ». *Epilepsia.* octobre 2002. Vol. 43, n°10, p. 1168-1171.
- [156] BAUMEISTER F. A. M., OBERHOFFER R., LIEBHABER G. M., KUNKEL J., EBERHARDT J., HOLTHAUSEN H., PETERS J. « Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet ». *Neuropediatrics.* août 2004. Vol. 35, n°4, p. 250-252.
- [157] BERGQVIST A. G. C., SCHALL J. I., GALLAGHER P. R., CNAAN A., STALLINGS V. A. « Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy ». *Epilepsia.* novembre 2005. Vol. 46, n°11, p. 1810-1819.

- [158] KIM D. W., KANG H. C., PARK J. C., KIM H. D. « Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet ». *Pediatrics*. décembre 2004. Vol. 114, n°6, p. 1627-1630.
- [159] DAHLIN M. G., BECK O. M. L., AMARK P. E. « Plasma levels of antiepileptic drugs in children on the ketogenic diet ». *Pediatr. Neurol.* juillet 2006. Vol. 35, n°1, p. 6-10.
- [160] COPPOLA G., VERROTTI A., D'ANIELLO A., ARCIERI S., OPERTO F. F., DELLA CORTE R., AMMENDOLA E., PASCOTTO A. « Valproic acid and phenobarbital blood levels during the first month of treatment with the ketogenic diet ». *Acta Neurol. Scand.* octobre 2010. Vol. 122, n°4, p. 303-307.
- [161] KANG H. C., CHUNG D. E., KIM D. W., KIM H. D. « Early- and Late-onset Complications of the Ketogenic Diet for Intractable Epilepsy ». *Epilepsia*. 2004. Vol. 45, n°9, p. 1116-1123.
- [162] KWITEROVICH P. O. Jr, VINING E. P. G., PYZIK P., SKOLASKY R. Jr, FREEMAN J. M. « Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children ». *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 20 août 2003. Vol. 290, n°7, p. 912-920.
- [163] BERGQVIST A. G. C. « Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts ». *Epilepsy Res.* juillet 2012. Vol. 100, n°3, p. 261-266.
- [164] PETERSON S. J., TANGNEY C. C., PIMENTEL-ZABLAH E. M., HJELMGREN B., BOOTH G., BERRY-KRAVIS E. « Changes in Growth and Seizure Reduction in Children on the Ketogenic Diet as a Treatment for Intractable Epilepsy ». *J. Am. Diet. Assoc.* mai 2005. Vol. 105, n°5, p. 718-724.
- [165] FRANÇOIS L. L., MANEL V., ROUSSELLE C., DAVID M. « Le régime cétoène à visée anti-épileptique : son utilisation chez 29 enfants épileptiques ». *Arch. Pédiatrie.* avril 2003. Vol. 10, n°4, p. 300-306.
- [166] KIELB S., KOO H. P., BLOOM D. A., FAERBER G. J. « NEPHROLITHIASIS ASSOCIATED WITH THE KETOGENIC DIET ». *J. Urol.* août 2000. Vol. 164, n°2, p. 464-466.
- [167] CHOI J. N., SONG J. E., SHIN J. I., KIM H. D., KIM M. J., LEE J. S. « Renal stone associated with the ketogenic diet in a 5-year old girl with intractable epilepsy ». *Yonsei Med. J.* mai 2010. Vol. 51, n°3, p. 457-459.
- [168] SCHMUTZ J.-L., TRECHOT P. « Risque de pellagre lors d'un régime cétoène chez un épileptique traité ». *Ann. Dermatol. Vénérologie.* octobre 2011. Vol. 138, n°10, p. 718-719.
- [169] BANK I. M., SHEMIE S. D., ROSENBLATT B., BERNARD C., MACKIE A. S. « Sudden Cardiac Death in Association With the Ketogenic Diet ». *Pediatr. Neurol.* décembre 2008. Vol. 39, n°6, p. 429-431.
- [170] DOKSÖZ O., GÜZEL O., YILMAZ U., İŞGÜDER R., CELEĞEN K., MEŞE T. « Dispersion Durations of P-Wave and QT Interval in Children Treated With a Ketogenic Diet ». *Pediatr. Neurol.* 10 décembre 2013. Vol. 50, n°4, p. 343-346.

- [171] SHARMA S., GULATI S. « The ketogenic diet and the QT interval ». *J. Clin. Neurosci.* janvier 2012. Vol. 19, n°1, p. 181-182.
- [172] HOYT C. S., BILLSON F. A. « Optic neuropathy in ketogenic diet. » *Br. J. Ophthalmol.* 3 janvier 1979. Vol. 63, n°3, p. 191-194.
- [173] KOSSOFF E. H., HENRY B. J., CERVENKA M. C. « Transitioning pediatric patients receiving ketogenic diets for epilepsy into adulthood ». *Seizure J. Br. Epilepsy Assoc.* juillet 2013. Vol. 22, n°6, p. 487-489.
- [174] « ALD n°9 - Epilepsies graves ». In : HAS. [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_586170/fr/ald-n9-epilepsies-graves](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_586170/fr/ald-n9-epilepsies-graves) > (consulté le 21 avril)
- [175] « Décision n°2014.0042/DC/SMACDAM du 5 mars 2014 du collège de la Haute Autorité de santé définissant les actes et prestations pour l'ALD n° 9 « Épilepsies graves » ». In : HAS. [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1279440/fr/decision-n20140042/dc/smacdam-du-5-mars-2014-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-definissant-les-actes-et-prestations-pour-lald-n-9-epilepsies-graves](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1279440/fr/decision-n20140042/dc/smacdam-du-5-mars-2014-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-definissant-les-actes-et-prestations-pour-lald-n-9-epilepsies-graves) > (consulté le 21 avril)
- [176] « Nutricia North America ». In : Nutricia advanced medical nutrition. [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.nutricia-na.com/pages/phlexy\\_vits.htm](http://www.nutricia-na.com/pages/phlexy_vits.htm) > (consulté le 21 avril 2014)
- [177] « KETO-DIASTIX® bandelettes réactives de Bayer ». In : *Eurekasante.fr Par Vidal* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/vidal/produits-vidal/2748-KETO-DIASTIX.html> > (consulté le 24 avril 2014)

## Table des annexes

Annexe 1. Classification des crises épileptiques [13].....	142
Annexe 2. Classification des syndromes épileptiques [13].....	143
Annexe 3. Indications et contre-indications des médicaments antiépileptiques chez l'enfant [85].....	144
Annexe 4. Formulation liquide : KetoCal® .....	145
Annexe 5. Index glycémique (IG) d'aliments courants [103] .....	149
Annexe 6. La glycolyse.....	150
Annexe 7. Efficacité du régime cétogène par syndrome épileptique et par maladies métaboliques ou génétiques associées à une épilepsie [92] .....	151
Annexe 8. Résultats de l'étude multicentrique italienne [113] .....	152
Annexe 9. Résultats de l'étude chinoise sur l'efficacité du régime cétogène en fonction de l'âge, de la durée de l'épilepsie lors de l'initiation du régime, de l'étiologie et du type de crises épileptiques [115] .....	153
Annexe 10. Recommandations pour la préparation du régime cétogène selon la Conférence de consensus internationale sur le régime cétogène de 2009 [154].....	154
Annexe 11. Protocole de mise en place du régime cétogène .....	155
Annexe 12. Recommandations pour le suivi du régime cétogène selon la Conférence de consensus internationale sur le régime cétogène de 2009 [154] .....	156
Annexe 13. Exemple de supplémentation : Phlexy Vits [176] .....	157
Annexe 14. Exemple de bandelette urinaire réactive permettant la surveillance de la cétose : KETO-DIASTIX® [177].....	158
Annexe 15. Descriptif des patients inclus dans l'étude sur la transition des enfants recevant le régime cétogène et passant à l'âge adulte [173].....	159
Annexe 16. Exemple de menu dans le cadre d'un régime cétogène « 3 sur 1 » pour une enfant de 6 ans et pesant 16 kg .....	160
Annexe 17. Exemple de menu dans le cadre d'un régime cétogène type « 4 sur 1 » pour un enfant de 1 an et 3 mois et pesant 9 kg.....	161
Annexe 18. Exemple de menu dans le cadre d'un régime cétogène type « 3 sur 1 » pour une enfant de 8 ans et pesant 39 kg .....	162
Annexe 19. Extrait des « Actes et prestations - ALD N°9 – Epilepsies graves » Mars 2014 [174].....	163

## Annexe 1. Classification des crises épileptiques [13]

### I. CRISES PARTIELLES

#### A. Crise partielles simples (conscience intacte)

- 1) Avec des signes moteurs :
  - a) focales motrices
  - b) focales avec marche jacksonienne
  - c) versives
  - d) posturales
  - e) phonatoires (vocalisation, arrêt de la parole)
- 2) Avec des symptômes sensitifs ou sensoriels (hallucinations élémentaires)
  - a) somato-sensitives
  - b) visuelles
  - c) auditives
  - d) olfactives
  - e) gustatives
  - f) vertigineuses
- 3) Avec des signes ou des symptômes végétatifs
- 4) Avec des symptômes psychiques (perturbation des fonctions supérieures), rarement sans altération de la conscience
  - a) dysphasiques
  - b) dysmnésiques (déjà vu...)
  - c) cognitives (état de rêve...)
  - d) affectives (peur, colère...)
  - e) illusionnelles
  - f) hallucinations structurées (musique, scène...)

#### B. Crises partielles complexes (avec altération de la conscience)

- 1) Début partiel simple suivi par une altération de la conscience :
  - a) Avec des signes partiels simples suivis par une altération de la conscience
  - b) Avec des automatismes
- 2) Début par une altération de la conscience
  - a) Avec seulement une altération de la conscience
  - b) Avec des automatismes

#### C. Crises partielles secondairement généralisées

- 1) Crises partielles simples évoluant vers une généralisation secondaire
- 2) Crises partielles complexes évoluant vers une généralisation secondaire
- 3) Crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis une généralisation secondaire

### II. CRISES GENERALISEES

#### A. Crises à type d'absence

- 1) Absences typiques
  - a) altération isolée de la conscience ;
  - b) avec des éléments cloniques ;
  - c) avec des éléments atoniques ;
  - d) avec des éléments toniques ;
  - e) avec des automatismes ;
  - f) avec des éléments autonomes.
- 2) Absences atypiques pouvant avoir :
  - a) des modifications toniques plus prononcées ;
  - b) un début et /ou une fin moins brusques

#### B. Crises myocloniques

#### C. Crises cloniques

#### D. Crises toniques

#### E. Crises tonico-cloniques

#### F. Crises atoniques

### III. CRISES INCLASSABLES

## **Annexe 2. Classification des syndromes épileptiques [13]**

- I. Epilepsies et syndromes épileptiques en relation avec une localisation (épilepsies partielles)
  - A. Idiopathiques
    - 1) Epilepsie bénigne de l'enfant avec pointes centrotemporales
    - 2) Epilepsie de l'enfant avec paroxysmes occipitaux
    - 3) Epilepsie primaire à la lecture
  - B. Symptomatiques
    - 1) Epilepsie du lobe temporal
    - 2) Epilepsie du lobe frontal
    - 3) Epilepsie du lobe occipital
    - 4) Epilepsie du lobe pariétal
    - 5) Epilepsie partielle continue progressive chronique de l'enfant (syndrome de Kojewnikow)
    - 6) Syndrome caractérisé par des crises provoquées par des modes de déclenchements spécifiques
  - C. Cryptogéniques
- II. Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés
  - A. Idiopathiques
    - 1) Convulsions néonatales familiales bénignes
    - 2) Convulsions néonatales bénignes
    - 3) Epilepsie myocloniques bénigne de l'enfance
    - 4) Epilepsie-absence de l'enfance (pycnolepsie)
    - 5) Epilepsie-absence juvénile
    - 6) Epilepsie myoclonique juvénile
    - 7) Epilepsie avec crises Grand Mal au réveil
    - 8) Epilepsie avec crises provoquées par des modes de déclenchements spécifiques
  - B. Cryptogéniques ou symptomatiques
    - 1) Syndrome de West
    - 2) Syndrome de Lennox-Gastaut
    - 3) Epilepsie myoclonono-astatique
    - 4) Epilepsie avec absences myocloniques
  - C. Symptomatiques
    - 1) Etiologie non spécifique
      - a) Encéphalopathie myoclonique précoce
      - b) Encéphalopathie épileptique infantile précoce avec burst suppressions
      - c) Autres épilepsies généralisées symptomatiques non définies ci-dessus
    - 2) Syndromes spécifiques
- III. Epilepsies et syndromes épileptiques dont la nature partielle ou généralisées reste indéterminée
  - A. Epilepsies avec crises généralisées et crises partielles
    - 1) Crises néonatales
    - 2) Epilepsie myoclonique sévère de l'enfance
    - 3) Epilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil
    - 4) Epilepsie-aphasie acquise (syndrome de Landau-Kleffner)
    - 5) Autres épilepsies indéterminées non définies ci-dessus
  - B. Epilepsies sans signe univoque, partiel ou généralisé
- IV. Syndromes spéciaux
  - A. Crises en relation avec une situation
    - 1) Convulsions fébriles
    - 2) Crises survenant uniquement lorsqu'il existe un événement métabolique ou toxique dû à des facteurs tels que l'alcool, les drogues, l'éclampsie ou l'hyperglycémie non cétosique
  - B. Crise isolée ou état de mal isolé

### **Annexe 3. Indications et contre-indications des médicaments antiépileptiques chez l'enfant [85]**

DCI	Spécialités	Indications	Risque d'aggravation ou manque d'effet
<b>Phénobarbital</b>	Gardéna <sup>®</sup>	Convulsions du nouveau-né	Épilepsies absences, épilepsies myocloniques, POCS*
<b>Phénytoïne</b>	Di-Hydan <sup>®</sup>	Epilepsies partielles	Épilepsies myocloniques, POCS
<b>Carbamazépine</b>	Tégréto <sup>®</sup>	Epilepsies partielles	Spasmes infantiles, épilepsies-absence, épilepsie myocloniques, POCS*
<b>Ethosuximide</b>	Zarontin <sup>®</sup>	Epilepsies-absences, épilepsies myocloniques, POCS*	Epilepsies généralisées tonico-cloniques
<b>Lamotrigine</b>	Lamictal <sup>®</sup>	Epilepsies partielles et généralisées	Epilepsies myocloniques
<b>Oxcarbazépine</b>	Trileptal <sup>®</sup>	Epilepsies partielles	Epilepsies généralisées
<b>Gabapentine</b>	Neurontin <sup>®</sup>	Epilepsies partielles et généralisées	Epilepsies-absences
<b>Vigabatrin</b>	Sabril <sup>®</sup>	Epilepsies partielles	Epilepsies myocloniques, épilepsies-absences, POCS*
<b>Clonazépan</b>	Rivotril <sup>®</sup>	Epilepsies partielles et généralisées, POCS*	Crises toniques
<b>Clobazam</b>	Urbanyl <sup>®</sup>	Epilepsies partielles et généralisées, POCS*	Crises toniques

\* POCS : Epilepsie avec pointes-ondes continues du sommeil



## Annexe 4. Formulation liquide : KetoCal®



Préparation cétogène nutritionnellement complète, destinée au traitement diététique de l'épilepsie réfractaire selon la méthode classique (4 :1) chez les personnes âgées de plus de un an.

---

### Caractéristiques

- Préparation cétogène complète
- Rapport 4 :1
- Préparation facile en une seule étape avec approche non-modulaire
- Formule dense en nutriments convenant aux enfants ayant de faibles besoins énergétiques
- Osmolalité : 197 mOsm/kg
- Répartition énergétique:

Lipides	90%
TCL	100%
Glucides	1.6 %
Protéines	8.4 %

---

### Indication(s)

- Épilepsie réfractaire

---

### Mode d'emploi

L'apport recommandé doit être déterminé par un professionnel de la santé, en fonction de l'âge du patient, de son poids et de son état pathologique.

Pour l'alimentation orale ou les gavages:

1. Mesurer la quantité requise d'eau tiède et la verser dans un contenant à bouchon vissé. Pour une dissolution complète de la poudre, utiliser de l'eau à 45-50 °C (113-122 °F).
2. Ajouter la quantité prescrite de poudre **KETOCAL**.
3. Couvrir et agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre.
4. Après reconstitution, conserver au réfrigérateur et consommer dans les 24 heures qui suivent.
5. Agiter avant de servir. Pour l'alimentation orale, la préparation **KETOCAL** est meilleure lorsque servie froide.

Pour obtenir la dilution recommandée de 4 mL d'eau pour 1 g de poudre, mélanger les quantités suivantes d'eau et de poudre:

Eau	Poudre	Volume final	kcal/mL
80 mL	20 g	100 mL	1,44
400 mL	100 g	500 mL	1,44
800 mL	200 g	1000 mL	1,44

Pour reconstituer la préparation de façon précise, utiliser une balance permettant une lecture en grammes.

---

### Mise en garde

- Utiliser seulement sous étroite surveillance médicale
- Ne pas administrer par voie parentérale
- Ne convient pas aux enfants âgés de moins de un an

---

### Conservation

- Garder la boîte non entamée à la température de la pièce. Couvrir la boîte ouverte et la ranger dans un endroit frais et sec, mais pas au réfrigérateur; utiliser dans le mois qui suit l'ouverture.

---

### Information nutritionnelle

Nutriments	Poudre/100 g	par 100 mL*
Énergie, kcal (kJ)	720 (2970)	144 (594)
Protéines, g	15	3
Glucides, g	3	0.6
Lipides, g	72	14.4
Saturés, g	15.9	3.2
Monoinsaturés, g	17.2	3.4
Polyinsaturés, g	10.8	2.2
Acides gras trans, g	24.9	5
Acide linoléique, g	11.1	2.2

<b>Vitamines</b>	<b>Poudre/100 g</b>	<b>par 100 mL *</b>
Aspartame, mg	50	10
Vitamine A, UI	1500	300
Vitamine D3, UI	208	41.6
Vitamine E, UI	11	2.2
Vitamine C, mg	60	12
Thiamine, mg	0.64	0.13
Riboflavine, mg	0.64	0.13
Niacine, mg	7.5	1.5
Vitamine B <sub>6</sub> , mg	0.64	0.13
Acide folique, mg	0.19	0.038
Vitamine B <sub>12</sub> , mg	0.0013	0.0003
Acide pantothénique, mg	2.6	0.52
Vitamine K, mg	0.04	0.008
Biotine, mg	0.0125	0.0025
Choline, mg	480	96
Inositol, mg	135	27

<b>Minéraux</b>	<b>Poudre/100 g</b>	<b>par 100 mL *</b>
Calcium, mg	800	160
Phosphore, mg	650	130
Magnésium, mg	110	22
Fer, mg	11	2.2
Zinc, mg	5.8	1.2
Iode, mg	0.082	0.0164
Manganèse, mg	1.6	0.32
Cuivre, mg	0.8	0.16
Molybdène, mg	0.026	0.0052
Chrome, mg	0.019	0.0038
Sélénium, mg	0.034	0.0068
Sodium, mg	300	60
Potassium, mg	1080	216
Chlorure, mg	500	100

\*Dilution recommandée de 4 mL d'eau pour 1 g de poudre

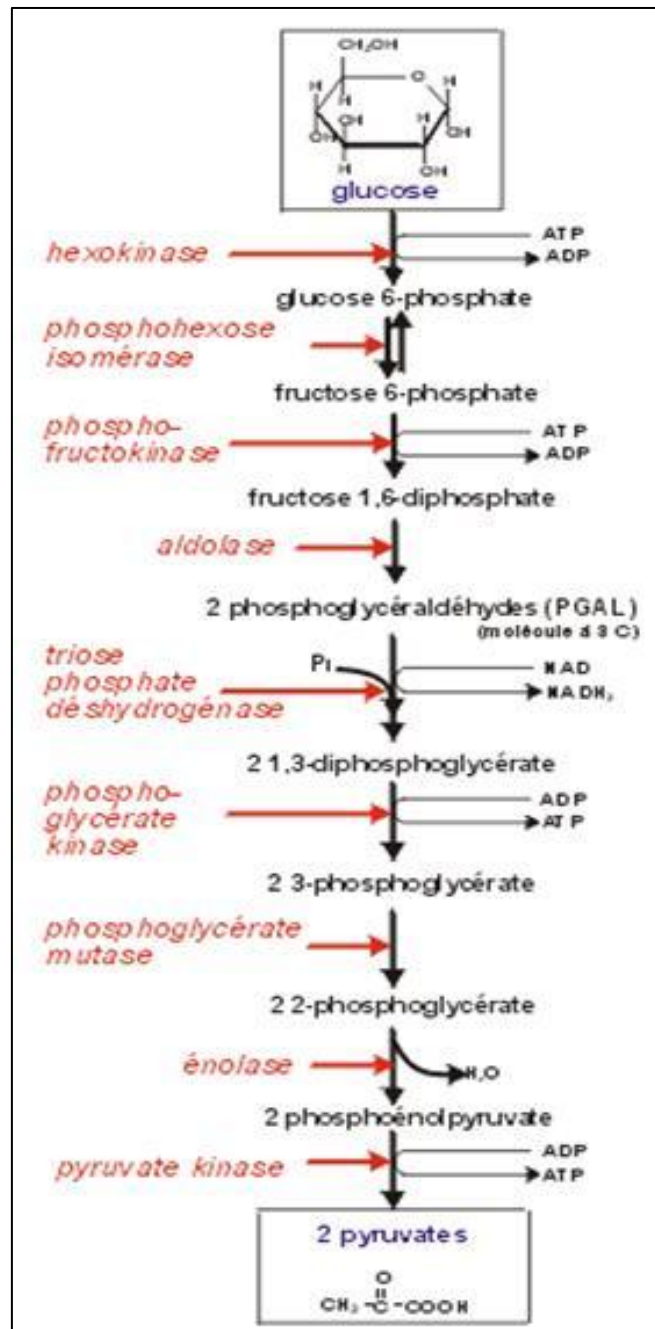
## Ingrédients

Huile de soja hydrogénée, lait entier sec, huile de soja raffinée, lécithine de soja, extraits secs de sirop de maïs, citrate tripotassique, citrate tricalcique, chlorure de potassium, phosphate tricalcique, tartrate acide de choline, biphosphate de magnésium, phosphate de calcium, acétate de magnésium, citrate trisodique, M-inositol, L-isoleucine, L-tryptophane, arôme artificiel (éthylvanilline), acide L-ascorbique, aspartame (contient de la phénylalanine), L-carnitine, sulfate ferreux, taurine, sulfate de zinc, acétate de DL-alpha tocophéryle, nicotinamide, sulfate de manganèse, D-pantothénate de calcium, sulfate de cuivre, colorant artificiel (bêta-carotène), iodure de potassium, chlorhydrate de thiamine, chlorhydrate de pyridoxine, sélénite de sodium, riboflavine, acétate de vitamine A, acide folique, chlorure de chrome, molybdate de sodium, phylloquinone, D-biotine, vitamine D<sub>3</sub>, cyanocobalamine.

## Annexe 5. Index glycémique (IG) d'aliments courants [103]

IG	Aliments courants
<b>IG &lt; 70</b>	Glucose Miel Soda sucré Barre chocolatée* Confiserie fantaisie* Pain blanc Céréales raffinées sucrées (corn flakes)* Biscuits, pâtisseries, viennoiseries*
<b>40 &lt; IG &lt; 70</b>	Riz blanc « sucre » ou saccharose Fruits secs Pommes de terre cuites dans leur peau (en purée IG > 70) Betteraves Banane, ananas, mangue, raisin Choux cuit, céleri cuit Pâtes cuites Pain complet Semoule
<b>IG &lt; 40</b>	Laitages Carottes crues (cuites IG > 70) Légumes secs, lentilles, haricots secs, pois chiches Fruits frais Soja Légumes verts Champignons
* index glycémique variable selon les marques	

## Annexe 6. La glycolyse



## Annexe 7. Efficacité du régime cétoène par syndrome épileptique et par maladies métaboliques ou génétiques associées à une épilepsie [92]

Syndrome épileptique	Nombre de patients	Tolérance	Efficacité	Références
Épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet)	20 patients (2 à 4 ans)	À 12 mois : 13/20	2/20 libres de crise 11/20 amélioration > 50 %	Caraballo et al., 2005
	16 patients	À 12 mois : 11/16	1/16 libre de crise 9/16 amélioration > 50 % 1/16 amélioration < 50 %	Kang et al., 2005
Épilepsie myoclonono-astatique (syndrome de Doose) Spasmes infantiles	11 patients (4 à 9 ans)	À 18 mois : 6/11	2/11 libres de crise 4/11 amélioration > 50 %	Caraballo et al., 2006
	23 patients (5 M à 2 ans)	À 6 mois : 18/23 À 12 mois : 13/23	3/23 libres de crise 10/23 amélioration > 50 % 5/23 amélioration < 50 % 3/23 libres de crise	Kossoff et al., 2002a
	43 enfants (6 M à 3 ans)	À 3 mois : 35/43 À 6 mois : 25/43	10/23 amélioration > 50 % 30/43 amélioration > 50 % 23/43 amélioration > 50 % dont 17/43 libres de crise	Eun et al., 2006c
	39 patients	À 12 mois : 14/39	13/39 libres de crises 1/39 amélioration > 50 %	Kang et al., 2005
Syndrome de Landau-Kleffner	4 patients	À 12 mois : 2/4	2/4 libres de crise	Kang et al., 2005
	3 patients (9 à 14 ans)	À 12 mois : 3/3	Diminution fréquence des crises	Bergqvist et al., 1999
Syndrome de Lennox-Gastaut	75 patients	À 12 mois : 33/75	22/75 libres de crise 8/75 amélioration > 50 % 3/75 amélioration < 50 %	Kang et al., 2005
Sclérose tubéreuse de Bourneville	12 patients (8 M à 18 ans)	À 6 mois : 11/12	3/12 libres de crise	Kossoff et al., 2005
Déficit en GluT1	3 patients (3,5 ans)	À 2 mois : 3/3	8/12 amélioration > 50 %	Coppola et al., 2006
	5 patients (11 M à 15 ans)	pas précisé	2/3 libres de crise Amélioration	Klepper et al., 2004
Maladie de De Vivo Déficit en complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale	14 patients (9 M à 11 ans)	À 6 mois : 12/14	6/14 libres de crise 4/14 amélioration > 50 % 2/14 amélioration < 50 %	Kang et al., 2007b
		À 12 mois : 9/14	6/14 libres de crise 2/14 amélioration > 50 % 1/14 amélioration < 50 %	
Syndrome de Rett	7 patients (5 à 10 ans)	À 3 mois : 5/7	1/7 libre de crise 3/7 amélioration > 50 % 1/7 amélioration < 50 %	Haas et al., 1986
Syndrome de Lafora	1 patient (8 ans)	4 ans	Amélioration > 70 %	Liebhaber et al., 2003
	5 patients	À 16 mois : 5/5	3/5 aggravations des myoclonies 2/5 nouvelles crises épileptiques	Cardinali et al., 2006
Pancéphalite subaiguë sclérosante	1 patient (9 ans)	À 3 mois : 1/1	Efficace pendant 3 mois, puis réapparition des myoclonies réfractaires	Bautista, 2003

## Annexe 8. Résultats de l'étude multicentrique italienne [113]

Outcome of the ketogenic diet and relationship between diet efficacy and number of associated AED, seizure etiology, compliance to treatment, adverse side effects										
Age (years)	Number initiating (n)	Seizure control and diet status	1 month	3 month	6 month	12 months	Mean number of baseline AED	Seizure etiology <sup>a</sup>	Poor compliance to treatment n(%)	Adverse side effects n(%)
<2	1	Seizure-free 50-90% <50% Unchanged	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	-	3	cl(1)	-	1/1 (100%)
2-5	12	Continue diet Seizure-free 50-90% <50% Unchanged	1 (100%) 3 (25%) 3 (25%) 2 (17%) 4 (33%)	1 (100%) 4 (7%) 3 (25%) 5 (42%)	1 (100%) 3 (25%) 2 (17%)	0 1 (8%)	2.7 3 3 2.8	- c(2), m(2) c(2), cl(1) cl(5)	2/12 (16.7%)	6/12 (50%)
5-8	12	Continue diet Seizure-free 50-90% <50% Unchanged	12 (100%) 5 (42%) 4 (33%) 2 (17%)	6 (50%) 5 (42%) 1 (8%) 1 (8%)	3 (25%) 3 (25%) 2 (17%)	1 (8.3%) 3 (25%) 3 (25%)	3 2.7 2 3	cl(3), m(2) cl(1) cl(1) c(1), m(1)	3/12 (25%)	9/12 (75%)
8-12	12	Continue diet Seizure-free 50-90% <50% Unchanged	11 (92%) 3 (25%) 3 (25%) 6 (50%)	6 (50%) 3 (25%) 2 (17%) 6 (50%)	5 (42%) 2 (17%) 1 (8%) 4 (33%)	1 (8%)	3 2.3 3 2.6	- c(1), m(2) cl(2) cl(2), c(4)	3/12 (25%)	4/12 (33.3%) 4/12 (33.3%)
>12	19	Continue diet Seizure-free 50-90% <50% Unchanged	5 (26%) 19 (100%) 9 (16%) 15 (26.8%) 12 (21.4%)	7 (37%) 18 (95%) 6 (11%) 15 (27%) 10 (18%)	4 (21%) 8 (42%) 4 (7.1%) 11 (19.6%) 7 (12.5%)	1 (5%) 2 (10%) 0 5 (8.9%) 1 (1.8%)	2.7 2.2 2.4	c(4), cl(2), m(1) c(3), m(1) c(4), cl(2), m(1)	4/19 (21%)	10/19 (52.6%)
Total	56	Continue diet Seizure-free 50-90% <50% Unchanged	54 (96.4%) 54 (96.4%) 20 (35.7%) 54 (96.4%)	42 (75%) 42 (75%) 20 (35.7%) 42 (75%)	21 (37.5%) 8 (42%) 4 (7.1%) 11 (19.6%) 7 (12.5%)	4 (7.1%) 2 (10%) 0 5 (8.9%) 1 (1.8%)	-	-	-	-

There was no statistically significant difference in outcome related to age at each of these follow-up points. At 3 months,  $P = 0.362$ ; at 6 months,  $P = 0.221$ ; at 12 months,  $P = 0.147$  (Fisher's exact test). Legend: c, cryptogenic; m, malformative, cl, elastic.



## Annexe 9. Résultats de l'étude chinoise sur l'efficacité du régime cétogène en fonction de l'âge, de la durée de l'épilepsie lors de l'initiation du régime, de l'étiologie et du type de crises épileptiques [115]

Efficacy data at 12 months after the KD initiation according to different ages and duration of epilepsy at the start of the KD.				
	0-2 years (n=147)	2-5 years (n=102)	5-10 years (n=50)	≥10 years (n=18)
<b>Outcome with regard to starting age</b>				
Seizure-free	17 (11.6%)	11 (10.8%)	5 (10.0%)	1 (5.6%)
Reduction 90-99%	3 (2.0%)	4 (3.9%)	3 (6.0%)	0 (0.0%)
Reduction 50-90%	7 (4.8%)	5 (4.9%)	2 (4.0%)	1 (5.6%)
Reduction <50%	2 (1.4%)	1 (1.0%)	2 (4.0%)	1 (5.6%)
No change	4 (2.7%)	4 (3.9%)	3 (6.0%)	1 (5.6%)
Retention	33 (22.4%)	25 (24.5%)	15 (30.0%)	4 (22.2%)
	0-1 years (n=113)	1-2 years (n=73)	2-5 years (n=79)	≥5 years (n=37)
<b>Outcome with regard to duration of epilepsy</b>				
Seizure-free	14 (12.4%)	10 (13.7%)	7 (8.9%)	1 (2.7%)
Reduction 90-99%	1 (0.9%)	1 (1.4%)	6 (7.6%)	1 (2.7%)
Reduction 50-90%	6 (5.3%)	5 (6.8%)	2 (2.5%)	1 (2.7%)
Reduction <50%	1 (0.9%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	3 (8.1%)
No change	2 (1.8%)	3 (4.1%)	4 (5.1%)	3 (8.1%)
Retention	24 (21.2%)	20 (27.4%)	19 (24.1%)	9 (24.3%)

Comparison of efficacy of the KD by different ages or duration of epilepsy at the start of the diet.					
	Age starting the KD		Duration of epilepsy <sup>a</sup>		p-Value
	<10 years	≥10 years	<5 years	≥5 years	
3 months					
Responder <sup>b</sup>	109	2	92	10	0.4584
Non-responder	190	16	173	27	
6 months					
Responder	81	2	69	8	0.6886
Non-responder	218	16	196	29	
12 months					
Responder	57	2	52	3	0.1115
Non-responder	242	16	213	34	

<sup>a</sup> 15 cases with no duration of epilepsy data are excluded from analysis.  
<sup>b</sup> Here and afterwards, responders refer to patients with at least 50% reduction in seizure frequency, the rest are non-responders.

Retention rate and seizure outcomes at 12 months after the KD initiation according to different aetiologies and seizure types.								
Cases	Overall		Idiopathic		Cryptogenic		Symptomatic	
Seizure-free	34 (10.7%)	12 (8.3%)	19 (11.8%)	144 (9.7%)	157 (11.5%)	39 (10.3%)	7 (14.3%)	7 (14.3%)
Reduction 90-99%	10 (3.2%)	2 (1.6%)	4 (2.5%)	4 (2.8%)	2 (1.3%)	2 (5.1%)	-	0 (0%)
Reduction 50-90%	15 (4.7%)	1 (8.3%)	6 (3.7%)	8 (5.6%)	5 (3.2%)	1 (2.6%)	-	0 (0%)
Reduction <50%	6 (1.9%)	1 (8.3%)	4 (2.5%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (5.1%)	-	0 (0%)
No change	12 (3.8%)	0 (0%)	6 (3.7%)	6 (4.2%)	7 (4.5%)	2 (5.1%)	-	0 (0%)
Retention	77 (24.3%)	5 (41.7%)	39 (24.2%)	33 (22.9%)	34 (21.7%)	11 (28.2%)	0 (0%)	1 (14.3%)

## **Annexe 10. Recommandations pour la préparation du régime cétogène selon la Conférence de consensus internationale sur le régime cétogène de 2009 [154]**

<b>Recommandations relatives à la préparation du régime cétogène</b>	
<b>Conseils :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Discuter de la réduction des crises, des médicaments et de l'amélioration cognitive</li> <li>- Identifier les barrières psychosociales potentielles à l'utilisation du régime</li> <li>- Passer en revue les médicaments antiépileptiques et les autres médicaments utilisés pouvant contenir du glucose</li> <li>- Recommander de la documentation sur le régime à la famille</li> </ul>
<b>Evaluation nutritionnelle :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids de base, taille</li> <li>- Indice de masse corporelle (IMC)</li> <li>- Historique de la consommation nutritionnelle : repas des 3 derniers jours, préférences alimentaires, aversions, allergies, intolérances</li> <li>- Décision du type de régime : formule liquide, voie orale, entérale ou mixte</li> <li>- Calculs des calories, du ratio du régime cétogène</li> </ul>
<b>Examens de laboratoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS avec plaquettes</li> <li>- Electrolytes : bicarbonates, protéines, calcium, zinc, sélénium, magnésium, phosphate</li> <li>- Foie et rein : albumine, AST, ALT urée, créatinine</li> <li>- Profil lipidique et profil des acylcarnitines plasmatiques</li> <li>- Analyse d'urine, calcium et créatinine urinaire</li> <li>- Taux des médicaments antiépileptiques</li> </ul>
<b>Examens complémentaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consultations en néphrologie (si antécédents)</li> <li>- EEG, IRM</li> <li>- Analyse du LCR (liquide céphalorachidien)</li> <li>- ECG (si antécédents cardiaques)</li> </ul>

## Annexe 11. Protocole de mise en place du régime cétogène

### Protocole du régime cétogène

#### ➤ Consultation médicale :

- explication du régime cétogène au patient et/ou à leur famille

#### ➤ Consultation diététique :

- évaluation des habitudes alimentaires et des goûts du patient,
- détermination du type de régime et du ratio

#### ➤ J-1 à domicile :

- suppression des glucides (féculents, pain, produits et boissons sucrés)

#### ➤ Hospitalisation (environ 5 jours) :

- utilisation de formes galéniques sans sucre pour les médicaments,
- supplémentation en vitamines et minéraux
- surveillance clinique et biologique
  - bandelette urinaire : 1 x par jour (objectif 3 croix de cétose)
  - glycémie toutes les 3 heures durant la journée : risque d'hypoglycémie
  - contrôle de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de la température : 3 fois / jour
  - ionogramme tous les jours
  - surveillance du poids : 1 fois par jour
  - relevé des prises alimentaires et des vomissements
  - évaluation de la tolérance (nausées, vomissements, constipation...) et de l'efficacité (relevé des crises épileptiques)
- mise en place du régime
  - **1<sup>er</sup> jour :**
    - Initiation de la diète cétogène
    - Bilan sanguin complet notamment LDH, cholestérol total, triglycérides, gaz du sang
    - Explication du principe du régime cétogène aux parents
  - **2<sup>ème</sup> - 4<sup>ème</sup> jour :**
    - Pesée de chaque aliment et calcul des quantités
    - Education diététique des parents (réalisation de menus avec les diététiciens...)
  - **5<sup>ème</sup> jour :**
    - Réponses aux dernières questions des parents
    - Sortie si bonne compréhension des parents et acceptabilité de l'enfant

#### ➤ Retour à domicile : poursuite du régime

- surveillance de la cétonurie (bandelettes urinaires réactives délivrées en pharmacie : 1 fois par jour pendant 2 à 3 semaines puis une fois par semaine)
- ionogramme régulier
- relevé des crises épileptiques (afin d'évaluer l'efficacité du régime)
- surveillance du poids
- supplémentation en vitamines et minéraux

## **Annexe 12. Recommandations pour le suivi du régime cétogène selon la Conférence de consensus internationale sur le régime cétogène de 2009 [154]**

<b>Recommandations relatives au suivi du régime cétogène*</b>	
<b>Evaluation nutritionnelle :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation du poids, de la taille, du poids idéal en fonction de la taille, de la croissance et de l'IMC si nécessaire</li> <li>- Passer en revue la prescription du régime (calories, protéines...)</li> <li>- Passer en revue la supplémentation en vitamines et minéraux</li> <li>- Evaluer la compliance du régime</li> <li>- Ajustement du régime si nécessaire pour augmenter la compliance et optimiser le contrôle des crises</li> </ul>
<b>Evaluation médicale :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation de l'efficacité du régime (le régime correspond-il aux espérances des parents ?)</li> <li>- Réduction des antiépileptiques (si envisageable)</li> <li>- Le régime doit-il être poursuivi ?</li> </ul>
<b>Examens de laboratoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS avec plaquettes</li> <li>- Electrolytes : bicarbonates, protéines, calcium, zinc, magnésium, phosphate</li> <li>- Foie et rein : albumine, AST, ALT urée, créatinine</li> <li>- Profil lipidique et profil des acylcarnitines plasmatiques</li> <li>- Analyse d'urine, calcium et créatinine urinaire</li> <li>- Taux des médicaments antiépileptiques</li> </ul>
<b>Examens complémentaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux sanguins de <math>\beta</math>-hydroxybutyrate</li> <li>- Taux de zinc et de sélénium</li> <li>- Echographie rénale</li> <li>- Densité minérale osseuse</li> <li>- EEG</li> </ul>

\*Les visites devront avoir lieu au moins tous les 3 mois durant la première année du régime cétogène.

## Annexe 13. Exemple de supplémentation : Phlexy Vits [176]

### Phlexy Vits

A concentrated, powdered vitamin, mineral and trace element preparation designed to meet the micronutrient requirements of older children (from approximately 11 years) and adults.



#### Main Features:

- One 7 g packet supplies the majority of vitamins and minerals needed to meet the DRI of individuals 11 years and older

#### Indications:

- Restrictive therapeutic diets

#### Nutrition Information:

Nutrients	Per 7 g dose
Calories	0.2
Protein, g	0.02
Fat, g	None
Carbohydrate, g	0.04
<b>Vitamins</b>	
Vitamin A, IU (mcg R.E.)	2664 (800)
Vitamin D, IU (mcg)	400 (10)
Vitamin E, IU (mg α T.E.)	13.5 (9)
Vitamin K, mcg	70
Thiamine, mg	1.2
Riboflavin, mg	1.4
Vitamin B <sub>6</sub> , mg	1.6
Vitamin B <sub>12</sub> , mcg	5
Niacin, mg	20
Folic Acid, mcg	700
Pantothenic Acid, mg	5
Biotin, mcg	150
Vitamin C, mg	50
<b>Minerals</b>	
Calcium, mg	1000
Phosphorus, mg	775
Magnesium, mg	300
Iron, mg	15.1
Zinc, mg	11.1
Manganese, mg	1.5
Copper, mcg	1505
Iodine, mcg	150
Molybdenum, mcg	70
Chromium, mcg	30
Selenium, mcg	75
Sodium, mg	8.8
Potassium, mg	<1.4
Chloride, mg	<0.35

#### Ingredients:

Calcium Phosphate Dibasic, Magnesium Acetate, Guar Gum, L-Ascorbic Acid, Ferrous Sulfate, Dextrose, Zinc Sulfate, Nicotinamide, DL-Alpha Tocopheryl Acetate, Copper Gluconate, Calcium D-Pantothenate, Manganese Sulfate, Pyridoxine Hydrochloride, Thiamine Mononitrate, Riboflavin, Vitamin A Acetate, Folic Acid, Potassium Iodide, Sodium Molybdate, Sodium Selenite, D-Biotin, Chromium Chloride, Phylloquinone, Vitamin D<sub>3</sub>, Cyanocobalamin.

#### Dosage and Administration:

- Mix one sachet of Phlexy-Vits with one sachet of dry powdered Phlexy-10 Drink Mix. Add a small amount of water and mix to a smooth paste. Add the remaining water to give a final volume of approximately 100 mL. Alternatively, mix one sachet of Phlexy-Vits to a smooth paste with a small amount of lemonade or fruit juice (approx. 1.5 fl oz). Dilute to a final volume of 150 mL (5 fl oz). The amount of lemonade/juice and water used will vary according to taste.

#### Storage:

- Store in a cool, dry place. Once opened, a sachet should be stored in an airtight container and used within 2-3 days.

## **Annexe 14. Exemple de bandelette urinaire réactive permettant la surveillance de la cétose : KETO-DIASTIX® [177]**

### **KETO-DIASTIX®**

**bandelettes réactives de Bayer**

Domaines d'utilisation : Test urinaire multiparamétrique

### **Formes, Présentations**

Bandelettes réactives :

Flacon de 50 (ACL 7 : 6157180 ; ACL 13 : 3401061571800).



### **Propriétés, Indications**

Bandelettes réactives destinées à la surveillance de la présence et de la concentration du glucose et des cétones (acide acétylacétique) dans les urines par les patients diabétiques et les professionnels de santé.

#### **Détermination du glucose :**

Échelle de 0 à 2000 mg/dl.

Résultat en 30 secondes après l'imprégnation de la bandelette dans les urines pour la détermination du glucose.

#### **Détermination des corps cétoniques :**

Échelle de 0 à 160 mg/dl.

Résultat en 15 secondes après l'imprégnation de la bandelette dans les urines pour la détermination des corps cétoniques.

### **Mode d'emploi**

- Sortir la bandelette réactive du flacon et le reboucher immédiatement.
- Recueillir des urines fraîches dans un récipient propre et sec.
- Passer l'extrémité de la zone de test de la bandelette sous le jet d'urine ou la plonger brièvement dans le récipient.
- Résultat en 15 secondes pour les corps cétoniques, et en 30 secondes pour le glucose.
- Utiliser dans les 6 mois après ouverture du flacon.

#### **BAYER SANTÉ**

220, av de la Recherche. 59120 Loos  
**Division Bayer Healthcare Medical Care**  
13, rue Jean-Jaurès. 92807 Puteaux cdx  
Tél Standard : 01 49 06 56 00  
N° Vert Espace Diabète : 08 00 34 22 38  
(appel gratuit depuis un poste fixe)  
Site web : [www.bayerhealthcare.fr](http://www.bayerhealthcare.fr)

## **Annexe 15. Descriptif des patients inclus dans l'étude sur la transition des enfants recevant le régime cétoène et passant à l'âge adulte [173]**

Patients who reached adulthood still receiving dietary therapy.

Patient	Gender	Etiology	Age at diet (years)	Age at transition (years)	Current age (years)	Current diet (ratio)	Transition option	Seizure control over baseline at transition (%)
1	Female	Mitochondrial complex 1, 3	6	18	20	KD (4:1)	AEDC	90
2	Female	JME	16	18	20	MAD	AEDC	100
3	Male	Mitochondrial complex 3	7	20	21	MAD	AEDC	50
4	Male	LGS	10	20	25	Off	Adult neurologist	50
5	Male	HIE	14	21	23	Off	AEDC	50
6	Male	HIE	6	23	25	Off	Adult neurologist	50
7	Male	Tuberous sclerosis	6	26	33	KD (3:1)	AEDC	99
8	Male	LGS	12	43	44	KD (4:1)	AEDC	100
9	Female	HIE	11	N/A (not transitioned)	26	KD (4:1)	Continue with pediatrics	90
10	Female	None (idiopathic partial)	15	N/A (not transitioned)	30	Off	Continue with pediatrics	50

**Annexe 16. Exemple de menu dans le cadre d'un régime cétogène  
« 3 sur 1 » pour une enfant de 6 ans et pesant 16 kg**

PETIT-DEJEUNER et GOUTER

2 petits-suisses à 40 %  
60 g de crème fraîche 30 %  
± stevia ou sirop 0 % sucre ou 5 g de cacao amer sans sucre

**ou**

50 g de compote tout fruits sans sucre ajouté (sauf pomme-pruneaux)  
60 g de crème fraîche à 30 %  
± stevia ou sirop 0 % sucre ou 5 g de cacao amer sans sucre

DEJEUNER

100 g de légumes cuits + 15 g de beurre + 10 g d'huile  
30 g de viande à 10 % de MG  
2 crèmes de gruyère (type Vache qui rit)  
± 1 dessert 3 : 1

DINER

50 g de légumes cuits + 15 g de beurre + 10 g d'huile  
30 g de viande à 10 % de MG  
2 crèmes de gruyère (type Vache qui rit)  
50 g de compote sans sucre ajouté (sauf pomme-pruneaux) + 60 g de crème fraîche à 30 %



## **Annexe 17. Exemple de menu dans le cadre d'un régime cétogène type « 4 sur 1 » pour un enfant de 1 an et 3 mois et pesant 9 kg**

### PETIT-DEJEUNER et GOUTER

100 ml de crème fraîche fluide 30 % de matières grasses  
+ eau pour obtenir le volume de biberon désiré  
+/- 1 cac de cacao sans sucre  
+/- édulcorant

**ou**

1 biberon de KetoCal® (à reconstituer selon les indications de la boîte\*)

### DEJEUNER et DINER

130 g (= 1 pot) Naturenes carottes ou haricots vert ou courgettes ou potiron  
+ 30 g de beurre (1 beurre = 15 g)  
+ 20 ml d'huile  
1 Chanteneige ou 1 carré Président ou 1 Fraidou ou 1 Cantafrais

#### **Remarque :**

Possibilité de donner 1 à 2 autres biberons dans la journée si l'enfant le souhaite, toujours en suivant l'une ou l'autre recette comme ci-dessous :

100 ml de crème fraîche fluide 30 % de matières grasses  
+ eau pour obtenir le volume de biberon désiré  
+/- 1 cac de cacao sans sucre  
+/- édulcorant

**ou**

1 biberon de KetoCal® (à reconstituer selon les indications de la boîte\*)

#### **\* UTILISATION DU KETOCAL® :**

- pour un biberon de 100 ml → 20 g de poudre de KetoCal® + 80 ml d'eau
- pour un biberon de 250 ml → 50 g de poudre de KetoCal® + 200 ml d'eau

**Annexe 18. Exemple de menu dans le cadre d'un régime cétogène type « 3 sur 1 » pour une enfant de 8 ans et pesant 39 kg**

PETIT-DEJEUNER et GOUTER

100 g de crème fraîche liquide + stevia et/ou cacao sans sucre ou sirop 0 %  
100 g de fromage blanc à 40 %  
20 g de beurre  
10 g de pain de mie

DEJEUNER

30 g de viande  
150 g de légumes  
20 g de beurre  
20 g d'huile  
50 g de crème fraîche épaisse à 30 %  
1 Vache qui rit

DINER

30 g de viande  
200 g de légumes  
1 Kiri (20 g)  
50 g de fruit frais  
20 g de beurre  
20 g d'huile  
50 g de crème fraîche épaisse entière

## Annexe 19. Extrait des « Actes et prestations - ALD N°9 – Epilepsies graves » Mars 2014 [174]

### 4. Biologie

Examens	Situations particulières
<b>Recours selon besoin</b>	
Hémogramme y compris plaquettes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Carbamazépine</i> : 1 fois par semaine le premier mois</li> <li>• <i>Éthosuximide</i> : surveillance périodique</li> <li>• <i>Felbamate</i> : toutes les 2 semaines</li> <li>• <i>Valproate de sodium</i> : avant une chirurgie</li> </ul> Dans le cadre d'un bilan spécifique ou en cas d'effet indésirable
Ionogramme sanguin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Oxcarbazépine</i> : natrémie à 2 semaines, puis tous les mois les 3 premiers mois de traitement</li> </ul>
INR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Valproate de sodium</i> : surveillance périodique les 6 premiers mois de traitement</li> </ul>
Glycémie veineuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si régime cétogène</li> </ul>
ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Carbamazépine</i> : 1 fois par semaine le premier mois</li> <li>• <i>Felbamate</i> : toutes les 2 semaines</li> <li>• <i>Lamotrigine, phénobarbital, vigabatrine, topiramate</i> : surveillance périodique</li> <li>• <i>Valproate de Sodium</i> : surveillance périodique les 6 premiers mois</li> </ul>
CDTect (transferrine désialylée), gamma-GT, VGM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance de la consommation chronique d'alcool</li> </ul>

### 6. Traitements

#### 6.1 Traitements pharmacologiques

Traitements pharmacologiques <sup>(1)</sup>	Situations particulières
<b>Traitement médicamenteux</b>	
Antiépileptiques <i>carbamazépine</i> <i>clobazam</i> <i>clonazépan</i> <i>diazépan</i> <i>eslicarbazépine</i> <i>éthosuximide</i> <i>felbamate</i> <i>fosphénytoïne</i> <i>gabapentine</i> <i>lacosamide</i> <i>lamotrigine</i> <i>levetiracetam</i> <i>midazolam</i> <i>oxcarbazépine</i> <i>phénobarbital</i> <i>phénytoïne</i> <i>pregabaline</i> <i>primidone</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans le cadre de l'épilepsie grave, le traitement par antiépileptique doit être adapté par un spécialiste</li> </ul>

retigabine rufinamide stiripentol tiagabine topiramate valproate de sodium vigabatrin zonisamide	
Corticoïdes prednisone tétracosactide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sur avis spécialisé</li> <li>• Traitement spécifique des spasmes en flexion du nourrisson</li> </ul>
Antidépresseurs Psychotropes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas de syndrome dépressif (ou autres troubles psychiatriques)</li> </ul>
Vitaminothérapie D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si polythérapie, en particulier avec mobilité du patient réduite</li> </ul>

Traitements pharmacologiques <sup>(1)</sup>	Situations particulières
Calcium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si régime cétogène</li> <li>• Si polythérapie, en particulier avec mobilité du patient réduite</li> </ul>
Potassium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si régime cétogène</li> </ul>
Acide folique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si grossesse</li> </ul>
Solutions pour nutrition parentérale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée</li> </ul>

## 7. Dispositifs médicaux

Dispositifs	Situations particulières
Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) régis par l'arrêté du 20/09/2000 (liste actualisée chaque année)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement de la dénutrition par voie orale et entérale</li> </ul>
Dispositifs d'administration et prestations associées	
Comprimés réactifs aux corps cétoniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si régime cétogène</li> </ul>
Dispositifs contraceptifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si patiente en âge de procréer</li> </ul>
Casque	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si risque important de traumatisme crânien</li> </ul> <p><b>Prestation remboursée chez l'enfant</b></p>
Stimulateur du nerf vague	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sur indication spécialisée</li> </ul>

## Table des illustration

Figure 1 : Classification simplifiée des crises épileptiques.....	19
Figure 2 : Incidence spécifique en fonction de l'âge .....	22
Figure 3 : Principales causes des crises épileptiques.....	28
Figure 4 : Stratégie de traitement de l'épilepsie .....	44
Figure 5 : Chronologie de l'histoire du régime cétogène .....	58
Figure 6 : Régime cétogène « 4 à 1 ».....	60
Figure 7 : Comparaison des différents régimes. ....	68
Figure 8 : Délai d'efficacité du régime cétogène .....	74
Figure 9 : Le devenir du pyruvate .....	79
Figure 10 : Pathways of fuel metabolism and oxidative phosphorylation .....	80
Figure 11 : La chaîne respiratoire mitochondriale (MMI : membrane mitochondriale interne, MME membrane mitochondriale externe, EIM : espace intermembranaire, CPT I : carnitine palmitoyltransférase I, CPT II : carnitine palmitoyltransférase II, ATPs : ATP synthétase).....	83
Figure 12 : Transport transmembranaire mitochondrial des acides gras et $\beta$ -oxydation.....	85
Figure 13 : Métabolisme mitochondrial des acides gras au cours d'un régime classique. ....	87
Figure 14 : Métabolisme mitochondrial des acides gras au cours d'un régime cétogène .....	88
Figure 15 : Formation des corps cétoniques.....	89
Figure 16 : Formation, utilisation et excrétion des corps cétoniques .....	90
Figure 17 : Les mécanismes hypothétiques du régime cétogène .....	91
Figure 18 : Les métabolites de l'acétone. ....	92
Figure 19 : Biosynthèse de la Noradrénaline et de l'Adrénaline.....	94
Figure 20 : Synapse noradrénergique chez les souris Dbh -/- (en rouge) et chez les souris NET -/- (en vert) .....	95
Figure 21 : Inhibition par les corps cétoniques des transporteurs vésiculaires du glutamate.....	97
Figure 22 : Complications du régime cétogène à court terme (< 4 semaines) et à long terme (> 4 semaines) .....	111

## Table des tableaux

Tableau 1 : Mortalité observée (SMR) dans les enquêtes épidémiologiques (enfants) .....	24
Tableau 2 : Ratio standardisé de mortalité (SMR) en fonction de l'âge (enfant) .....	24
Tableau 3 : Bilan d'une première crise chez l'enfant.....	34
Tableau 4 : Classification chronologique des médicaments antiépileptiques .....	37
Tableau 5 : Evaluation des crises postopératoires.....	45
Tableau 6 : Les différentes définitions proposées de la pharmacorésistance .....	49
Tableau 7 : Efficacité du jeûne .....	56
Tableau 8 : Efficacité du régime cétogène dans les années 1970 .....	57
Tableau 9 : Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) pour les enfants de 2 à 9 ans en fonction du Niveau d'Activité Physique (NAP) [95].....	59
Tableau 10 : Pourcentage de la portion de « gras » et de « non gras » selon le type de régime cétogène.....	61
Tableau 11 : Apports nutritionnels conseillés (ANC) en protéines et lipides pour la population française [95].....	62
Tableau 12 : Calcul de l'Unité Diététique (UD) .....	63
Tableau 13 : Les différentes catégories d'index glycémique .....	69
Tableau 14 : Résultats du régime cétogène après 3, 6 et 12 mois au cours de l'étude américaine menée chez 51 enfants de 1 à 8 ans.....	71
Tableau 15 : Résultats du régime cétogène après 3, 6 et 12 mois au cours de l'étude chinoise menée chez 317 enfants entre 2004 et 2011.....	72
Tableau 16 : Contre-indications du régime cétogène selon les recommandations du consensus international sur le régime cétogène [154].....	102

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :*

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

**Tiphaine PINET**

## **Le régime cétogène, une alternative thérapeutique dans les épilepsies pharmacorésistantes**

Résumé :

Le régime cétogène est principalement indiqué dans les épilepsies pharmacorésistantes. Il repose sur une réduction massive des apports en glucides et en protéines et une augmentation très importante de la portion lipidique. Conçu au début du XX<sup>e</sup> siècle, ce régime très strict et rigoureusement calculé permet la production de corps cétoniques constituant des substrats énergétiques alternatifs au glucose. Utilisé majoritairement dans les épilepsies pharmacorésistantes de l'enfant, ses indications s'élargissent à certaines maladies du métabolisme énergétique. Bien que son action antiépileptique soit reconnue, ses mécanismes d'action font l'objet de nombreuses recherches. Différentes hypothèses sont ainsi avancées : propriétés anticonvulsivantes des corps cétoniques, modulations de la neurotransmission, action neuroprotectrice... Sa mise en œuvre est extrêmement encadrée et nécessite une éducation diététique et un suivi stricts. Le régime cétogène est contraignant, son observance et sa tolérance sont difficiles et de nombreux effets indésirables peuvent survenir.

Mots-clés : Régime cétogène – épilepsie pharmacorésistante – épilepsie de l'enfant – cétose – corps cétoniques

Abstract :

The ketogenic diet is mainly indicated in the intractable epilepsy. It is based on a massive restriction of carbohydrates and proteins and a very important increase of the lipid portion. Created in the early 20<sup>th</sup> century, this very strict and calculated diet allows the production of ketone bodies constituting an alternative energy substrate of glucose. Used mainly for children intractable epilepsies, its indications widen in some troubles concerning energy metabolism. Although its antiepileptic action is recognized, researches about its mechanisms of action remains in progress. Various hypotheses are advanced : anticonvulsivant properties of ketone bodies, modulations of the neurotransmission, the neuroprotective actions... Its introduction is very supervised and required a dietary education and strict monitoring. The ketogenic diet is constraining, compliance and safety are difficult and many adverse effects may occur.

Keywords : Ketogenic diet – intractable epilepsy – childhood epilepsy – ketosis – ketone bodies