

2021

RECUEIL D'ÉTUDES CLINIQUES  
**LE RÉGIME CÉTOGÈNE  
CHEZ L'ADULTE**



**NUTRICIA**

- 1. KETOGENIC DIET FOR TREATMENT OF INTRACTABLE EPILEPSY IN ADULTS: A META-ANALYSIS OF OBSERVATIONAL STUDIES**  
p. 1  
Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, Zhao Y. *Epilepsia Open*. 2018 Feb 19;3(1):9-17.
- 2. EFFICACY OF AND PATIENT COMPLIANCE WITH A KETOGENIC DIET IN ADULTS WITH INTRACTABLE EPILEPSY: A META-ANALYSIS**  
p. 2-3  
Ye F, Li XJ, Jiang WL, Sun HB, Liu J. *J Clin Neurol*. 2015 Jan;11(1):26-31.
- 3. COGNITIVE BENEFITS OF THE KETOGENIC DIET IN PATIENTS WITH EPILEPSY: SYSTEMATIC OVERVIEW.**  
p. 4  
Van Berkel AA, IJff DM, Verkuyl JM. *Epilepsy Behav*. 2018 Oct;87:69-77.
- 4. SYSTEMATIC REVIEW OF KETOGENIC DIET USE IN ADULT PATIENTS WITH STATUS EPILEPTICUS**  
p. 5  
Mahmoud SH, Ho-Huang E, Buhler J. *Epilepsia Open*. 2019 Nov 24;5(1):10-21.
- 5. MODIFIED ATKINS DIET IN ADULT WITH REFRACTORY EPILEPSY: A CONTROLLED RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**  
p. 7  
Zare M, Okhovat AA, Esmailzadeh A, Mehvari J, Najafi MR, Saadatnia M. *Iran J Neurol*. 2017 Apr 4;16(2):72-77.
- 6. EFFECT OF MODIFIED ATKINS DIET IN ADULTS WITH DRUG-RESISTANT FOCAL EPILEPSY: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**  
p. 8-9  
Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer KK, Nakken KO. *Epilepsia*. 2018 Aug;59(8):1567-1576.
- 7. IMPROVING COMPLIANCE IN ADULTS WITH EPILEPSY ON A MODIFIED ATKINS DIET: A RANDOMIZED TRIAL**  
p. 10-11  
McDonald TJW, Henry-Barron BJ, Felton EA, Gutierrez EG, Barnett J, Fisher R, Lwin M, Jan A, Vizthum D, Kossoff EH, Cervenka MC. *Seizure*. 2018 Aug;60:132-138.
- 8. THE EFFECT OF KETOGENIC DIET ESCALATION IN ADOLESCENTS AND ADULTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY: A PROSPECTIVE STUDY**  
p. 12-13  
Kishk NA, Yousof HZ, Ebraheim AM, Elkholy TAFA, Soliman SH, Mohammed RA, Shamloul RM. *Nutr Neurosci*. 2021 May 20:1-10.

# 1. KETOGENIC DIET FOR TREATMENT OF INTRACTABLE EPILEPSY IN ADULTS: A META-ANALYSIS OF OBSERVATIONAL STUDIES

Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, Zhao Y. *Epilepsia Open.* 2018 Feb 19;3(1):9-17.

## OBJECTIF

Le but de cette méta-analyse est de déterminer l'efficacité du régime cétoène dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante en complément aux médicaments antiépileptiques chez l'adulte à partir d'études observationnelles.

## DESIGN

La revue de la littérature a été menée jusqu'au 10 Janvier 2017 dans les bases de données électroniques PubMed, EMBASE et COCHRANE. Elle inclut 16 études observationnelles prospectives (338 patients au total, âgés de 16 à 86 ans ayant une épilepsie focale, généralisée ou idiopathique généralisée avec au moins 2-3 crises par mois). Dans ces études, le régime majoritairement utilisé était le régime modifié d'Atkins (MAD ; 8 études, soit 209 patients) et le niveau d'observance global était de 68%.

## CRITÈRES DE L'ÉTUDE

### Critère de jugement principal

L'efficacité thérapeutique (pourcentage des répondeurs présentant une diminution de crises  $\geq 50\%$ , une diminution de crises  $< 50\%$ , ou une disparition de crises).

### Critère de jugement secondaire

La tolérance au régime.

## STATISTIQUES

L'efficacité a été calculée pour chaque étude avec le nombre de patients ayant atteint le succès thérapeutique par rapport au nombre de patients ayant terminé l'étude. La méta-analyse a été réalisée par la suite pour déterminer l'efficacité combinée.

L'hétérogénéité des études a été analysée avec le test d'hétérogénéité  $I^2$ .

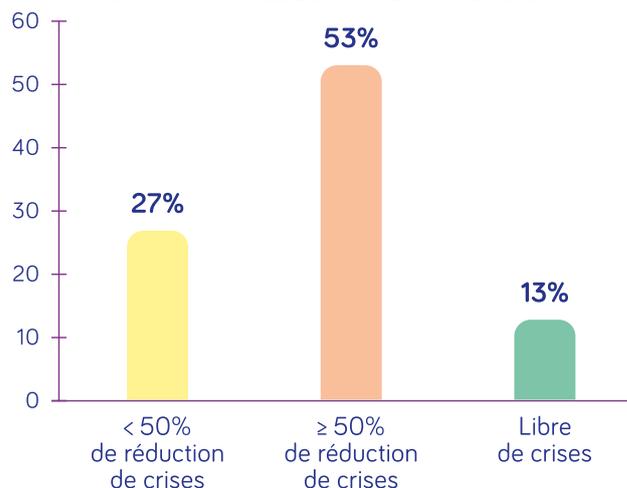
## CONCLUSION

Cette méta-analyse suggère que le régime cétoène peut être une solution thérapeutique efficace et bien tolérée en complément des antiépileptiques dans le traitement de l'épilepsie réfractaire chez l'adulte.

## PRINCIPAUX RÉSULTATS

- ▮ Cette méta-analyse montre que, lors du traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante de l'adulte par régime cétoène, le taux combiné de réduction de crises  $\geq 50\%$  est de 53%, ( $p < 0,05$ , IC à 95% [0,42 ; 0,63], hétérogénéité  $I^2 = 57,4\%$ ).
- ▮ Le taux combiné de patients étant libre de crises est de 13%, ( $p < 0,05$ , hétérogénéité  $I^2 = 80,2\%$ ).
- ▮ Les effets indésirables les plus communs sont la perte de poids ( $n=63$ ), l'augmentation des taux du LDL-cholestérol ( $n=27$ ) et l'hypercholestérolémie ( $n=20$ ).

MÉTA-ANALYSE DU TAUX DE RÉDUCTION DES CRISES AVEC UN RC CHEZ LES PATIENTS ADULTES



## 2. EFFICACY OF AND PATIENT COMPLIANCE WITH A KETOGENIC DIET IN ADULTS WITH INTRACTABLE EPILEPSY: A META-ANALYSIS

Ye F, Li XJ, Jiang WL, Sun HB, Liu J. J Clin Neurol. 2015 Jan;11(1):26-31.

### OBJECTIF

Le but de cette méta-analyse est déterminer l'efficacité et l'observance du régime cétoène dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante en complément aux médicaments antiépileptiques chez l'adulte, et cela pour les deux principaux types de régime cétoène utilisés dans la pratique clinique : le régime cétoène classique CKD et le régime modifié d'Atkins MAD.

### DESIGN

La revue de la littérature a été menée jusqu'au 10 Juin 2014 dans plusieurs bases de données électroniques : PubMed, EMBASE, Google Scholar et le ISI web of science. Elle inclut 12 études observationnelles (11 prospectives et une rétrospective avec 270 patients au total âgés de  $\geq 18$  ans et atteints d'épilepsie pharmaco-résistante). Dans toutes ces études, le régime cétoène a été utilisé en complément au traitement pharmacologique. Le CKD a été utilisé dans 6 études (n=168 patients) et le MAD dans 5 études (n=87), et une étude utilisait le régime cétoène classique supplémenté avec des acides gras à chaîne moyenne (n=15).

### CRITÈRES DE L'ÉTUDE

#### Critère de jugement principal

L'efficacité thérapeutique est définie par le nombre de répondeurs présentant une diminution de la fréquence des crises  $\geq 50\%$ .

#### Critère de jugement secondaire

L'observance du régime.

### STATISTIQUES

Pour chaque étude, l'efficacité thérapeutique a été calculée avec le nombre de patients ayant atteint le succès thérapeutique (une diminution de crises  $\geq 50\%$ ) en fin d'étude par rapport au nombre de patients inclus en début d'étude. La méta-analyse a été réalisée par la suite pour déterminer l'efficacité combinée.

Une mesure combinée de l'observance au régime a été calculée pour 11 études. Elle a été estimée avec le nombre de patients complétant la totalité de l'étude par rapport au nombre de patients inclus en début d'étude.

Une analyse de sous-groupe a été réalisée selon le type de régime (CKD, MAD ou le régime cétoène avec les acides gras à chaîne moyenne) et le test Chi square a été utilisé pour comparer les résultats combinés de deux sous-groupes (CKD, MAD).

L'hétérogénéité des études a été analysée avec le teste d'hétérogénéité  $I^2$ .

### PRINCIPAUX RÉSULTATS

Le taux d'efficacité du régime cétoène pour le traitement de l'épilepsie réfractaire chez l'adulte variait entre 13 et 70% selon les études. La méta-analyse a révélé un taux combiné de 42%, hétérogénéité  $I^2=68,7\%$ ,  $p=0,000$ .

L'efficacité combiné du CKD était de 52% vs 34% pour le MAD et l'analyse statistique indique une différence significative de l'efficacité entre les deux types de régime avec deux fois plus de chance de succès thérapeutique avec le CKD vs le MAD (OR=2,04, P=0,009).

Le taux combiné de l'observance dans les 11 études est de 45%, hétérogénéité  $I^2=76,3\%$ ,  $p<0,001$ .

L'observance combiné du CKD était de 38% vs 56% pour le MAD et l'analyse statistique indique une différence significative de l'observance entre les deux types de régime avec deux fois moins de chance d'observance avec le CKD vs le MAD (OR=0.48, P=0,006).

Basé sur une seule étude, le régime cétoène classique supplémenté avec des acides gras à chaîne moyenne présente une efficacité thérapeutique de 27% et un taux d'observance de 33%.

## MÉTA-ANALYSE DU SUCCÈS THÉRAPEUTIQUE (% PATIENTS ATTEIGNANTS ≥50% DE RÉDUCTION DE CRISE)

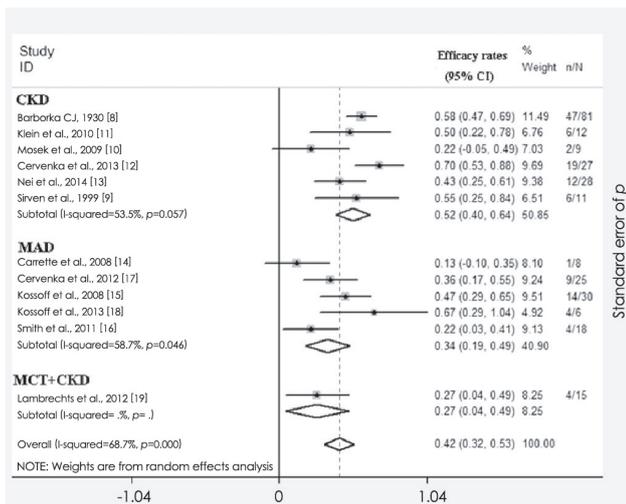
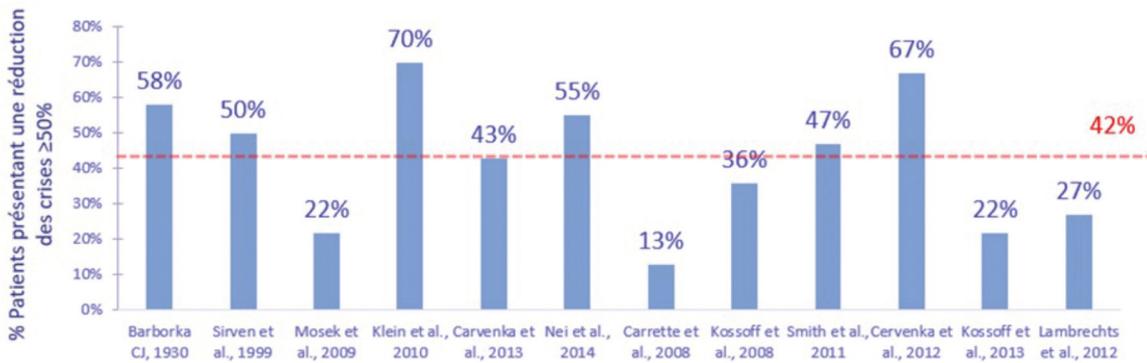


Figure 1 : Taux d'efficacité combiné du Régime cétogène.  
(figure issue de la publication)

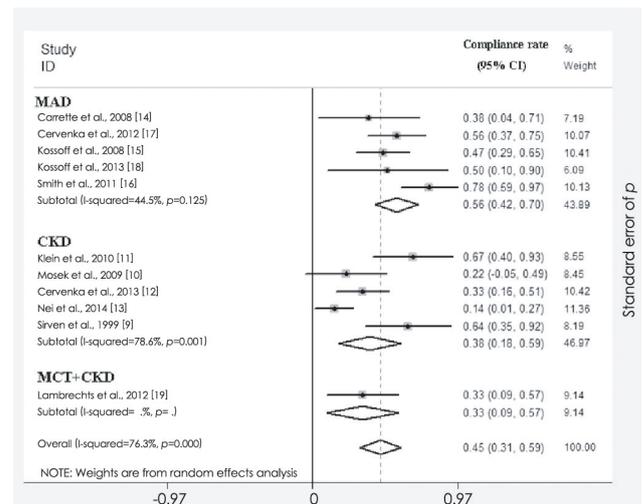


Figure 2 : Taux d'observance au régime cétogène  
(figure issue de la publication)

CI : Intervalle de confiance. CKD : Classical ketogenic diet. MAD : Modified Atkins Diet. MCT : medium-chain triglycérides diet. N : Nombre total de sujets. N : nombre de patients complétant l'étude. %weight : % de chaque étude dans le résultat global de la méta-analyse.

## CONCLUSION

Cette méta-analyse suggère que le régime cétogène peut être une approche thérapeutique prometteuse dans le traitement de l'épilepsie réfractaire chez l'adulte en complément aux traitements pharmacologiques. Elle fournit une comparaison indirecte entre les deux types de régime cétogène les plus utilisés en clinique indiquant que le MAD, bien qu'il soit moins efficace que le CKD, présente un meilleur taux d'observance chez les patients. Il serait donc conseillé de commencer le traitement chez l'adulte avec un régime cétogène de type MAD, puis faire la transition vers le CKD plus restrictif si un contrôle plus strict des crises est requis.

# 3. COGNITIVE BENEFITS OF THE KETOGENIC DIET IN PATIENTS WITH EPILEPSY: A SYSTEMATIC OVERVIEW

Van Berkel AA, IJff DM, Verkuyl JM. *Epilepsy Behav.* 2018 Oct;87:69-77.

## OBJECTIF

Les études sur le régime cétogène sont majoritairement centrées sur l'effet du régime sur la diminution des crises chez les patients atteints d'épilepsie réfractaire. Le but de cette revue systématique est de présenter une vision panoramique des bénéfices cognitifs du régime cétogène chez les patients adultes et enfants atteints d'épilepsie réfractaire.

## DESIGN

La recherche bibliographique a été réalisée dans les bases de données électroniques MEDLINE, M-base et Cab-abstract jusqu'au septembre 2017. Elle inclut 33 études : 5 rapports de parents, 12 études rétrospectives, 15 études prospectives et une étude contrôlée randomisée. Les effets du régime cétogène ont été rapportés dans ces études dans 8 domaines cognitifs : l'attention, la vigilance, l'adaptabilité, l'apprentissage & mémoire, le langage, la cognition globale et le développement cognitif.

## PRINCIPAUX RÉSULTATS

- | Cette étude descriptive rapporte une amélioration chez l'enfant et chez l'adulte des fonctions cognitives subjectives (expérience du patient) après traitement par régime cétogène : principalement la vigilance, l'attention, la concentration et la cognition globale. L'évaluation objective des fonctions cognitives au moyen de tests neuropsychologiques standardisés rapporte une amélioration sur l'attention chez l'enfant et l'adulte.
- | Concernant la population adulte, cette revue cite quatre études rapportant des améliorations des fonctions cognitives chez l'adulte avec le traitement de l'épilepsie réfractaire par régime cétogène chez environ 60% des patients (amélioration de la vigilance dans 3 études et de la concentration dans 1 étude).

## CONCLUSION

Cette revue systématique souligne les bénéfices du régime cétogène sur les améliorations neuropsychologiques et cognitives des patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante. Une étude supplémentaire non incluse dans cette revue systématique (publiée en 2019) appuie ces données\*. Elle rapporte une amélioration de la qualité de vie chez 95% des patients d'une cohorte d'adultes atteints d'épilepsie réfractaire et traités avec le régime cétogène (critères subjectifs rapportés par le patient concernant l'humeur, la vigilance, la mémoire, le sommeil ou l'attention), en plus d'une amélioration de la fréquence et de la sévérité des crises chez 64% et 85% des patients respectivement. Une autre étude récente prospective de cohorte décrit également les bénéfices psychiatriques du régime cétogène chronique (durée médiane de 2 ans de régime) dans le traitement de l'épilepsie chez les adultes avec des améliorations de scores d'anxiété et de dépression significativement corrélées à la durée du régime\*\*. Ces études soulignent un bénéfice supplémentaire non négligeable de la thérapie par régime cétogène au-delà de la réduction de la fréquence des crises dans le cadre du traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante chez l'adulte.

\*Roehl, K. et al. Modified ketogenic diets in adult with refractory epilepsy: Efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life. *Epilepsy & Behav* **93**, 113-118 (2019).

\*\*Shegelman A, Carson KA, McDonald TJW, Henry-Barron BJ, Diaz-Arias LA, Cervenka MC. The psychiatric effects of ketogenic diet therapy on adults with chronic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021 Apr;117:107807.

# 4. SYSTEMATIC REVIEW OF KETOGENIC DIET USE IN ADULT PATIENTS WITH STATUS EPILEPTICUS

Mahmoud SH,  
Ho-Huang E, Buhler J.  
Epilepsia Open.  
2019 Nov 24;5(1):10-21.

## OBJECTIF

Le but de cette revue systématique est de résumer les preuves concernant l'efficacité et l'innocuité du régime cétogène dans le traitement de l'état de mal épileptique chez l'adulte.

## DESIGN

Une recherche bibliographique a été réalisée dans les bases de données MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library et CINAHL jusqu'au septembre 2019. Elle inclut 17 études : 4 études observationnelles, 10 rapports de cas et 3 séries de cas.

## PRINCIPAUX RÉSULTATS

- | Le régime cétogène avec un ratio 4 :1 est le régime le plus utilisé pour le traitement de l'état de mal épileptique, avec une durée variable pour atteindre une cétogénèse stable chez ces patients (de 0,5 à 37 jours).
- | Sur la base des études observationnelles (menées sur 38 patients au total ayant un état de mal réfractaire ou super réfractaire), le régime cétogène a conduit à un arrêt de l'état de mal épileptique chez 31 patients, soit un succès thérapeutique de 82%.
- | 13 rapports de cas sur 17 patients dans un état de mal réfractaire et super réfractaire confirment les résultats des études observationnelles avec un succès thérapeutique du régime cétogène de 82% (14 patients).
- | Les principaux effets secondaires rapportés dans ces études sont l'acidose métabolique, l'hyperlipidémie et l'hypoglycémie.
- | Une attention particulière doit être portée lors de l'utilisation du régime cétogène chez les patients sous propofol. Cela est dû au risque d'amplification du syndrome de perfusion au propofol (SPP) par le régime cétogène (lié à l'altération de l'oxydation des acides gras).
- | Il existe deux études qui décrivent des algorithmes détaillés pour le traitement de l'état de mal épileptique par le régime cétogène, incluant les tests requis avant l'initiation du traitement, les contre-indications, le régime et ses modalités d'administration, et le suivi des patients\*.

## CONCLUSION

Il existe un intérêt grandissant pour l'utilisation du régime cétogène dans le traitement de l'état de mal épileptique réfractaire et super réfractaire. Les résultats rapportés dans cette revue systématique suggèrent que le régime cétogène pourrait être une option thérapeutique prometteuse pour le traitement de cette population particulière de patients.

\* Francis BA, et al. Safety and Effectiveness of a Ketogenic Diet for Refractory Status Epilepticus in Adults in the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care*. 2019 Jun;30(3):652-657.  
Cervenka MC, et al. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult super refractory status epilepticus. *Neurology*. 2017 Mar 7;88(10):938-943.



# 5. MODIFIED ATKINS DIET IN ADULT WITH REFRACTORY EPILEPSY: A CONTROLLED RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Zare M, Okhovat AA, Esmailzadeh A, Mehvari J, Najafi MR, Saadatnia M. Iran J Neurol. 2017 Apr 4;16(2):72-77.

## OBJECTIF

Evaluer l'efficacité et l'innocuité du régime cétogène modifié d'Atkins (MAD) dans le traitement des patients adultes atteints d'épilepsie réfractaire par rapport à une alimentation normale.

## POPULATION ÉTUDIÉE

66 patients adultes âgés de 18 à 57 ans atteints d'épilepsie réfractaire focale ou généralisée, manifestant au moins deux crises par mois malgré un traitement pharmacologique avec deux médicaments antiépileptiques ou plus.

## DESIGN

Etude contrôlée randomisée en ouvert à deux groupes parallèles (Iran).

Les patients ont été randomisés en un groupe « témoin » : sous traitement pharmacologique + régime normale (n=32), et un groupe « intervention » : sous traitement pharmacologique + régime MAD (n=34). Ils ont été suivis pour une durée d'intervention de deux mois.

Composition du régime MAD utilisé dans l'étude : les glucides étaient limités à 15 gr/ jour sans limitation de l'apport calorique globale (4-6% glucides, 20-30% protéines, 60-70% lipides)

## CRITÈRES DE L'ÉTUDE

### ■ Critère de jugement principal

Le pourcentage des répondeurs (présentant une diminution  $\geq 50\%$  de la fréquence des crises) après 2 mois de régime chez les deux groupes.

### ■ Critère de jugement secondaire

L'effet du régime sur le poids et la production des corps cétoniques.

## CONCLUSION

Cette étude contrôlée randomisée montre que le régime modifié d'Atkins peut être une thérapie efficace contre l'épilepsie réfractaire chez l'adulte en association avec les traitements pharmacologiques. Vu le taux élevé d'attrition avec le régime cétogène dans cette étude (35%) et sa durée limitée, des études plus larges et plus longues sont requise pour confirmer ces données.

## STATISTIQUES

12 patients du groupe intervention ont arrêté le régime MAD courant l'étude (taux d'attrition de 35%). L'analyse s'est portée sur 22 patients pour le groupe intervention et 32 patients pour le groupe témoin.

L'inférence statistique est mesurée par le test-t, test-t apparié et le test chi-square.

## PRINCIPAUX RÉSULTATS

■ Après 2 mois de régime, 35% des patients du groupe intervention (12/35) présentait une réduction de crises  $\geq 50\%$  contre une absence de réduction de crise chez le groupe témoin (0%),  $p=0,001$ . Le co-traitement (MAD + médicaments antiépileptiques) était associé à une diminution de crises 2,19 fois supérieure au traitement pharmacologique seul. Aucun patient n'est devenu libre de crises avec le régime MAD.

■ Une diminution non significative de l'indice de masse corporelle a été notée chez le groupe intervention par rapport au groupe témoin.

■ Les patients du groupe intervention présentent une augmentation des taux de cholestérol de 20% par rapport au basal, contre une absence de changement chez le groupe témoin (0%),  $p<0,004$ .

■ Le régime MAD s'associe à une augmentation des concentrations des cétones dans les urines.

# 6. EFFECT OF MODIFIED ATKINS DIET IN ADULTS WITH DRUG-RESISTANT FOCAL EPILEPSY: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer KK, Nakken KO. Epilepsia. 2018 Aug;59(8):1567-1576.

## OBJECTIF

Evaluer l'efficacité du régime céto-gène modifié d'Atkins (MAD) dans le traitement des patients adultes atteints d'épilepsie réfractaire focale par rapport à une alimentation normale.

## POPULATION ÉTUDIÉE

75 patients adultes âgés de 32 à 41 ans et atteints d'épilepsie réfractaire focale ou multi-focale manifestant au moins trois crises par mois malgré un traitement pharmacologique avec trois médicaments antiépileptiques ou plus.

## DESIGN

Etude contrôlée randomisée en ouvert à deux groupes parallèles (Norvège).

Les patients étaient suivis pendant une période de 12 semaines avant le début de l'intervention pour enregistrer la fréquence basale des crises, puis randomisés en un groupe « témoin » sous traitement pharmacologique et régime normal (n=38), et un groupe « intervention » sous traitement pharmacologique plus le régime MAD (n=37). Ils ont été suivis pour une durée d'intervention de 12 semaines.

Composition du régime MAD utilisé dans l'étude : les glucides étaient limités à 16 gr/ jour hors fibres sans limitation de l'apport calorique globale ou de l'apport protidique. La consommation des lipides était fortement encouragée.

## CRITÈRES DE L'ÉTUDE

### Critère de jugement principal

Le changement de la fréquence de crises entre la période basale et la fin de l'intervention (12 semaines) chez le groupe intervention vs le groupe témoin.

### Critère de jugement secondaire

La proportion des patients présentant >50% et >25% de réduction de crises à 12 semaines d'intervention.

Le changement de la sévérité de crise selon l'échelle LSSS « revised Liverpool Seizure Severity Scale » à 12 semaines d'intervention.

### Critère de tolérance

Effets secondaires, changement du poids, changement de taux de biomarqueurs métaboliques (transaminases, carnitine, hémoglobine glyquée, cholestérol, LDL, HDL, triglycérides), changement des concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques.

## STATISTIQUES

L'analyse statistique a été effectuée sur tous les patients randomisés ayant débuté l'intervention (24/ 37 dans le groupe intervention, 32/ 38 dans le groupe témoin).

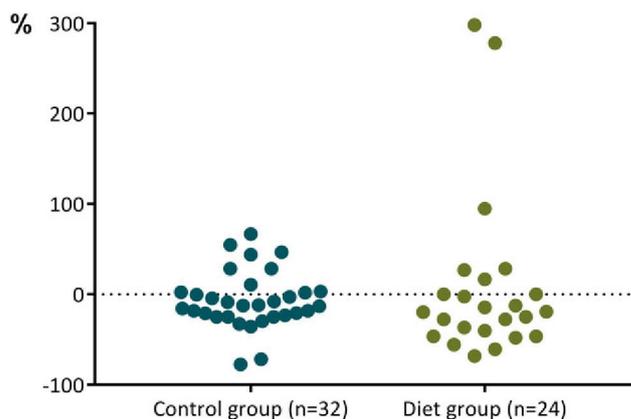
Pour les critères de jugement principal et secondaire, la fréquence des crises a été comparée avec une analyse de covariance (ANCOVA) après ajustement aux valeurs de la période basales.

Les tests de Fisher et de Chi square ont été utilisés pour tester la différence entre les deux groupes de l'étude quant à la réduction de la fréquence des crises de >50% et de >25%.

## PRINCIPAUX RÉSULTATS

- | Après 12 semaines de régime MAD, il n'existe pas de différence significative sur la réduction de nombre de crises entre les deux groupes de l'étude,  $p=0.21$ .
- | Une réduction significative de la fréquence des crises (pour un cut-off de réduction de crises de 25-50%,  $p=0,03$ ) a été notée en comparant les patients qui ont terminé l'étude dans les deux groupes (24 patients dans le groupe MAD et 32 patients dans le groupe témoin).
- | Une amélioration non significative de la sévérité de crises mesurée selon l'échelle LSSS « revised Liverpool Seizure Severity Scale » a été notée chez le groupe traité avec le MAD comparé au groupe témoin ( $p=0.10$ ).
- | Au niveau de la tolérance, le régime MAD s'accompagne d'une diminution significative du poids corporel et de l'hémoglobine glyquée, et une augmentation significative des taux du cholestérol total et du LDL cholestérol.
- | Le régime MAD était associé à une diminution significative de 16% des concentrations circulantes des médicaments antiépileptiques,  $p<0,001$ . Toutefois, il n'existe pas de corrélation entre cette diminution et la réduction de crises avec le MAD.

% CHANGEMENT DE LA FRÉQUENCE DE CRISES ENTRE LA PÉRIODE BASLE ET LA FIN DE L'INTERVENTION



## CONCLUSION

Cette étude n'a pas réussi à démontrer une amélioration significative du nombre de crises chez le groupe traité avec le régime MAD par rapport au groupe témoin. La grande variabilité individuelle de la réponse au traitement (figure) et la variation des concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques avec le régime MAD pourrait expliquer en partie ce résultat négatif. Il est à noter également que les patients inclus dans cette étude étaient particulièrement réfractaires avec une durée d'épilepsie de plus de 20 ans, une fréquence médiane de 15 crises par mois et ayant essayé en moyenne 9-10 médicaments antiépileptiques ce qui pourrait également expliquer le faible niveau de réponse dans cette étude.

Cette étude montre cependant que le traitement de l'épilepsie réfractaire focale chez l'adulte avec le MAD en association avec les traitements pharmacologiques diminue significativement la fréquence des crises chez les patients observants avec une efficacité modérée (réduction de crises de 25-50%). Des études randomisées plus larges sont requises pour valider ces résultats.

# 7. IMPROVING COMPLIANCE IN ADULTS WITH EPILEPSY ON A MODIFIED ATKINS DIET: A RANDOMIZED TRIAL

McDonald TJW, Henry-Barron BJ, Felton EA, Gutierrez EG, Barnett J, Fisher R, Lwin M, Jan A, Vizthum D, Kossoff EH, Cervenka MC. Seizure. 2018 Aug;60:132-138.

## OBJECTIF

Evaluer l'efficacité d'une prise journalière d'une formule cétogène liquide (KetoCal®) pendant le premier mois d'un régime MAD dans la réduction de nombre de crises et l'amélioration de l'observance chez des patients adultes atteints d'épilepsie pharmaco-résistante par rapport à l'utilisation du régime MAD seule.

## POPULATION ÉTUDIÉE

80 patients adultes atteints d'épilepsie réfractaire présentant au moins 4 crises épileptiques par mois malgré un traitement adapté avec au moins 2 médicaments antiépileptiques.

## DESIGN

Etude contrôlée randomisée monocentrique en ouvert avec un design croisé (Etats-Unis).

Les patients ont été randomisés en un groupe « intervention » : sous traitement pharmacologique + régime MAD + un Tetra Pack® de KetoCal® liquide par jour (237ml) pendant le premier mois du régime seulement (n=40), et un groupe « témoin » : sous traitement pharmacologique + MAD + un tetrapack de KetoCal pendant le deuxième mois du régime (n=40). Après la fin du deuxième mois, les deux groupes de l'étude avait le choix de continuer ou pas l'utilisation de KetoCal en association au régime MAD et ont été suivis jusqu'à 6 mois après l'intervention pour les patients qui ont choisi de continuer le régime MAD.

Composition du régime MAD utilisé dans l'étude : les glucides étaient limités à 20 gr/ jour hors fibres sans limitation de l'apport calorique globale ou de l'apport protidique en encourageant la consommation des lipides. Un tetrapack de KetoCal apporte 356 calories, 7,32 gr de protéines, 4,1 gr de glucides et 35,1 gr de lipides.

## CRITÈRES DE L'ÉTUDE

### Critère de jugement principal

Le taux de répondeurs défini par la proportion de patients ayant  $\geq 50\%$  de réduction de la fréquence des crises à 1,2 et 6 mois

### Critère de jugement secondaire

La cétogénèse évaluée par mesure des corps cétoniques plasmatiques ou dans les urines.

L'observance du régime à 1, 2, 6 mois (rapportée par le patient à travers un registre personnel).

La facilité d'emploi de KetoCal et du MAD évaluée par le patient en termes de convenance, goût et texture, tolérance sur un échelle à 10 points (1 correspondant à médiocre et 10 à excellent).

## STATISTIQUES

Le taux d'attrition dans cette étude était de 30% chez le groupe témoins (15/40) et de 23% chez le groupe intervention (9/40) après seulement 1 mois de régime. La comparaison et l'analyse statistique ont inclus à chaque fois tous les patients pour lesquels l'information est disponible.

La comparaison entre les groupes, au départ et au suivi, a été effectuée pour les variables catégorielles à l'aide du test exact de Fisher et pour les données non appariées du test t de Student ou du test non paramétrique de Mann Whitney selon la normalité de la distribution ( $p < 0,05$ ).

Les mesures répétées du poids ont été évaluées à l'aide de test ANOVA et les mesures répétées de la fréquence des crises et des taux de lipides ont été évaluées à l'aide d'ANOVA bidirectionnelle de Friedman avec des tests de classement de Wilcoxon avec ajustement de Bonferroni pour les comparaisons par paires.

## PRINCIPAUX RÉSULTATS

- | Concernant le critère de jugement principal, cette étude ne montre pas de différence significative entre les deux groupes quant au taux de répondeurs ou la réduction de nombre de crises à 1, 2 ou 6 mois.
- | Aucun effet significatif de l'ajout de KetoCal pendant le premier mois du régime MAD a été noté sur l'augmentation de la concentration des corps cétoniques, le temps médian pour atteindre la cétose, et la proportion des patients qui atteignent la cétose à 1, 2 ou 6 mois par rapport au groupe témoin.
- | L'utilisation du KetoCal pendant le premier mois en parallèle au régime MAD était associée avec une tendance à une meilleure observance du régime comparé au bras témoins, même après 6 mois du régime,  $P=0,07$ .
- | L'ensemble des patients des deux groupes ont rapporté une bonne tolérance et une meilleure praticité avec l'utilisation de KetoCal liquide comparé au régime MAD seul (avec un score médian de 9-9,5/10 pour KetoCal contre 6-7/10 pour le MAD).

## CONCLUSION

Cette étude n'a pas réussi à démontrer un bénéfice clinique de l'ajout d'une formule cétogène liquide (KetoCal) pendant le premier mois d'un régime MAD quant à la réduction de nombre de crise ou l'augmentation de la cétogénèse. En revanche, une tendance à une meilleure observance au régime a été notée avec l'utilisation de cette formule en début de régime. Cette amélioration pourrait être liée à l'aspect pratique de cette formule prête à l'emploi et sa bonne tolérance soulignée par les deux groupes de l'étude.

# 8.

## THE EFFECT OF KETOGENIC DIET ESCALATION IN ADOLESCENTS AND ADULTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY: A PROSPECTIVE STUDY

Kishk NA, Yousof HZ, Ebraheim AM, Elkholy Tafa, Soliman SH, Mohammed RA, Shamloul RM. Nutr Neurosci. 2021 May 20:1-10.

### OBJECTIF

Evaluer l'efficacité et de l'innocuité du régime cétoène en co-traitement avec les antiépileptiques et l'effet de l'intensification du ratio du régime cétoène (passage du ratio 2 :1 au 3 :1) chez les patients adolescents et adultes atteints d'épilepsie réfractaire, et ceci par rapport à une alimentation standard.

### POPULATION ÉTUDIÉE

80 patients âgés de  $\geq 12$  ans et atteints d'épilepsie réfractaire présentant au moins 4 crises épileptiques par semaine.

### DESIGN

Etude interventionnelle randomisée contrôlée monocentrique en ouvert à groupes parallèles (Egypte).

En début d'étude, les patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe « intervention » sous traitement pharmacologique + régime cétoène classique avec un ratio 2 :1 (n=40), et un groupe « témoin » sous traitement pharmacologique + régime témoin (50-60% glucides, 30% protéines, 20-25% lipides). Après 1 mois d'intervention, les patients du groupe intervention avaient le choix de continuer sous régime à ratio 2 :1 (18 patients) ou passer à un régime avec un ratio 3 :1 (11 patients), le régime était maintenu pendant 2 mois supplémentaires. La durée totale du régime cétoène était de 3 mois.

### CRITÈRES DE L'ÉTUDE

#### Critère d'efficacité

La fréquence hebdomadaire de crises après 3 mois d'intervention par rapport à la période basale.

La sévérité des crises après 3 mois d'intervention par rapport à la période basale.

L'amélioration de la qualité de vie évaluée avec le questionnaire validé (Short Form Survey 36 SF-36).

#### Critère de tolérance

Transaminases, profil lipidique, glycémie, fonctions hépatique et rénale, électrolytes

### STATISTIQUES

Le taux d'attrition dans cette étude était de 27,5% chez le groupe intervention (11/40). La comparaison et l'analyse statistique ont inclus à chaque fois tous les patients qui ont terminé l'intervention dans chaque groupe (groupe témoin n=40, groupe intervention à 3 mois n=29, groupe régime cétoène 2 :1 à 3 mois n=18, groupe régime cétoène 3 :1 à 3 mois n=11).

Le test non paramétrique de Mann Whitney a été utilisé pour comparer les deux groupes principaux de l'étude (témoin et intervention).

Les tests ANOVA et Kruskal-Wallis étaient utilisés pour les comparaisons entre plusieurs groupes.

Les tests de Chi square et Fisher ont été employés pour comparer les deux sous-groupes de régime cétoène (2 :1 vs 3 :1).

Pour les variables quantitatives, les comparaisons ont été effectuées avec le test-t et le test de Wilcoxon.

## PRINCIPAUX RÉSULTATS

- | A la fin du premier mois du régime, 29% des patients sous régime cétogène présentaient une réduction de la fréquence des crises >50%, ce pourcentage s'est élevé à 82,7% des patients à la fin du troisième mois sans différence significative entre les deux types de régime cétogène.
- | Après 3 mois de régime, les deux groupes sous régime cétogène présentaient une réduction significative de la fréquence et la sévérité des crises par rapport aux valeurs basales de chaque groupe ( $p=0,001$ ), et par rapport au groupe témoin ( $p=0,001$ ).
- | Les deux groupes sous régime cétogène présentaient également une amélioration significative des scores de qualité de vie par rapport à leurs scores basals, que ce soit pour les scores de fonctions physiques, sociales ou la santé générale ( $p=0,001$ ).
- | La comparaison entre les deux groupes d'intervention (2 :1 vs 3 :1) n'a pas révélé d'effet significatif de l'intensification du régime sur la réduction de la fréquence de crises, la sévérité des crises, ou les paramètres de qualité de vie, hormis un avantage significatif pour l'intensification du régime sur le score de « santé générale » ( $p=0,007$ ).
- | Les deux types de régime cétogène utilisés dans cette étude sont associés à une augmentation des transaminases hépatiques, des lipides circulants et une diminution de la glycémie. L'augmentation des taux de triglycérides, du HDL cholestérol et des VLDL cholestérol était significativement supérieur avec l'intensification du régime au ratio 3 :1, tout en restant dans des taux acceptables.

## CONCLUSION

Cette étude contrôlée randomisée montre que le régime cétogène peut être une thérapie efficace contre l'épilepsie réfractaire chez l'adulte en association avec les traitements pharmacologiques. Elle suggère également que l'augmentation du ratio cétogène du régime ne s'associe pas à un bénéfice clinique sur la diminution de la fréquence des crises ou de leur sévérité au détriment d'une augmentation faible mais significative des taux de cholestérol et des triglycérides circulant.

# NUTRICIA

LIFE-TRANSFORMING NUTRITION\*

*\*La nutrition au service de la qualité de vie*

Ketocal® est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales. À utiliser sous contrôle médical.

