

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Le régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé



Le régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire

Rédaction

Éric Plante

Valérie Garceau

Collaboration

Éric Shink

Coordination scientifique

Mélanie Tardif

Direction

Sylvie Bouchard



Le présent produit de connaissances a été soumis au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Éric Plante, Ph. D.

Valérie Garceau, Ph. D.

Collaborateur interne

Éric Shink, Ph. D.

Adjointe à la direction

Ann Lévesque, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordages, révision linguistique

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-87051-7 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le régime cétoïque dans le traitement de l'épilepsie réfractaire (État de connaissances), rédigé par Éric Plante et Valérie Garceau. Québec, QC : INESSS; 2020. 140 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r David Duchesne, M.D., FRCPC, neurologue pédiatrique, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

D^{re} Rachel Laframboise, M.D., FRCPC, médecin généticienne, CHUL-CHU de Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Philippe Major, M.D., FRCPC, neurologue pédiatrique, CHU Sainte-Justine, Montréal

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Marie-Claude Aubin, Ph. D., INESSS

M^{me} Stéphanie Benoit, DtP, nutritionniste spécialisée en neurologie, CHU Sainte-Justine, Montréal

M^{me} Geneviève Bigras, Ph. D., INESSS

M^{me} Catherine Boileau, Ph. D., INESSS

M. Patrick Dufort, Ph. D., INESSS

D^{re} Sylviane Forget, M.D., M. Sc., FRCPC, CAGF, gastroentérologue pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, présidente du CSEMI

Mme Mélanie Gagnon, membre citoyenne du CSEMI

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal, membre du CSEMI

D^r Bradley Osterman, M.D., FRCPC, neurologue, Hôpital de Montréal pour Enfants, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

M^{me} Anne-Marie Lemieux, M. Sc., INESSS

M. Frédéric St-Pierre, Ph. D., INESSS

Déclaration d'intérêts

Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS déclarent n'avoir aucun conflit de rôle ou d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce projet. Le lecteur externe qui a déclaré avoir des conflits de rôle ou d'intérêts est mentionné ci-dessous.

D^r David Dufresne : directeur représentant l'Est du Canada de l'Association canadienne de neurologie pédiatrique (fonction non rémunérée), cette dernière soutenant l'utilisation de thérapies diététiques en épilepsie.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	V
GLOSSAIRE	VII
INTRODUCTION	1
1. LES RÉGIMES CÉTOGÈNES	4
1.1. Effet anticonvulsivant.....	4
1.2. Variantes du régime cétoène.....	5
1.3. Formules nutritionnelles cétoènes commerciales	6
2. MÉTHODOLOGIE.....	7
2.1. Questions d'évaluation	7
2.2. Recherche et méthodes de synthèse des données scientifiques, des informations et des recommandations cliniques	8
2.2.1. Stratégie de recherche d'information	8
2.2.2. Processus de mise à jour des stratégies de recherche de la littérature	9
2.3. Sélection des documents	9
2.4. Évaluation de la qualité méthodologique.....	12
2.5. Extraction.....	12
2.6. Analyse et synthèse	12
2.7. Validation par les pairs	13
2.7.1. Respect de la confidentialité et du code d'éthique.....	13
2.7.2. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs.....	13
3. DESCRIPTION DES PUBLICATIONS.....	14
3.1. Aspects thérapeutiques	14
3.1.1. Revues systématiques	14
3.1.2. Études primaires	15
3.2. Aspects cliniques.....	16
4. ASPECTS THÉRAPEUTIQUES	19
4.1. Efficacité chez l'enfant.....	19
4.1.1. Toutes variantes du régime cétoène comparées aux soins habituels	19
4.1.2. Le régime cétoène classique comparé à tout autre traitement	34
4.2. Efficacité chez l'adulte	60
4.2.1. Toutes variantes du régime cétoène comparées aux soins habituels	60
4.2.2. Le régime cétoène classique comparé à tout autre traitement	65
4.3. Innocuité chez l'enfant.....	68
4.3.1. Toutes variantes du régime cétoène.....	68
4.3.2. Régime cétoène classique	76

4.4.	Innocuité chez l'adulte	93
4.4.1.	Toutes variantes du régime cétogène.....	93
4.5.	Observance et persistance chez l'enfant	98
4.5.1.	Toutes variantes du régime cétogène.....	98
4.5.2.	Régime cétogène classique	100
4.6.	Observance et persistance chez l'adulte.....	106
4.6.1.	Toutes variantes du régime cétogène.....	106
4.6.2.	Régime cétogène classique	108
5.	ASPECTS CLINIQUES	110
5.1.	Indication	110
5.1.1.	Types d'épilepsie.....	111
5.1.2.	Populations.....	112
5.2.	Contre-indications.....	113
5.3.	Précautions et appréciation des critères d'admissibilité au régime cétogène.....	114
5.3.1.	Caractérisation du contexte étiologique	114
5.3.2.	Repérage des contre-indications et des carences préexistantes	115
5.3.3.	Analyses de laboratoire préliminaires	115
5.3.4.	Évaluation des comorbidités et des risques de complications.....	116
5.3.5.	Évaluation nutritionnelle et sociale	117
5.4.	Composition du régime cétogène.....	118
5.4.1.	Suppléments nutritionnels	118
5.4.2.	Variantes et ratios du régime cétogène	119
5.4.3.	Détermination des apports nutritionnels.....	121
5.4.4.	Méthodes d'introduction et d'administration du régime cétogène.....	122
5.5.	Paramètres de suivi et fréquence.....	124
5.5.1.	Durant la phase d'introduction du régime	124
5.5.2.	Durant la phase de traitement.....	124
5.6.	Durée et achèvement du traitement	126
5.6.1.	Méthodes de sevrage	126
5.6.2.	Transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes.....	127
5.7.	Gestion des effets indésirables	127
5.8.	Régime cétogène en contexte de soins critiques.....	128
	DISCUSSION.....	130
	CONCLUSION	135
	RÉFÉRENCES	136

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Modèle de recherche PICO pour les questions relatives à l'efficacité d'un régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire ainsi qu'à la tolérabilité et à l'innocuité d'un tel régime	9
Tableau 2	Modèle de recherche PIPOH pour les questions d'évaluation relatives à l'aspect des modalités de bonnes pratiques cliniques.....	11

RÉSUMÉ

Introduction

L'épilepsie se définit comme un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques, lesquelles se manifestent par la présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau. Les deux tiers des personnes épileptiques peuvent contrôler les crises en utilisant une médication anticonvulsive. Ceux pour qui deux médicaments ne réussissent pas à contrôler les crises ont une épilepsie dite réfractaire ou pharmacorésistante et doivent se tourner vers d'autres options thérapeutiques comme la chirurgie, la neuromodulation ou la thérapie nutritionnelle cétogène. Cette dernière consiste en un régime riche en lipides, adéquat en protéines et faible en glucides, dont la version originale classique a été développée il y a un siècle pour traiter l'épilepsie, mais dont diverses variantes (p. ex. le régime Atkins modifié ou le régime aux triglycérides à chaînes moyennes) ont été élaborées par la suite afin d'en améliorer la palatabilité, la tolérance et l'acceptabilité. En effet, le régime cétogène nécessite un suivi médical serré parce qu'il n'est pas sans effets indésirables, mais également un suivi par un nutritionniste, car la préparation des repas est complexe et laborieuse. Quelques formules cétogènes sont disponibles commercialement au Canada et ailleurs dans le monde. Avec leurs ratios « lipides : non-lipides » prédéterminés, elles facilitent l'alimentation par un régime cétogène, notamment chez les bébés et les personnes nourris par voie parentérale, améliorant ainsi l'innocuité et l'observance du régime.

Pour soutenir la délibération lors de l'évaluation en vue d'inscrire ou non les formules nutritionnelles cétogènes à la Liste des médicaments du RPAM afin qu'elles soient remboursées pour les enfants atteints d'épilepsie réfractaire, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) a réalisé une revue systématique (RS) de la littérature scientifique sur l'efficacité et l'innocuité du régime cétogène comme complément au traitement pharmacologique, ainsi que sur l'observance et la persistance d'un tel régime, de même qu'une RS des guides de pratique clinique.

Méthodologie

Conformément aux normes de l'INESSS, une RS a été réalisée dans le but d'obtenir un portrait plus juste de l'efficacité, de l'innocuité et de l'adhésion associées au régime cétogène en comparaison du traitement habituel sans régime particulier. Comme la demande concerne des formules commerciales ayant des ratios lipides : non-lipides de 4:1 et 3:1 typiques du régime cétogène classique, des données sur celui-ci comparées à celles d'autres variantes du régime ont également été recensées. À cela s'est ajoutée une RS des lignes directrices et recommandations de bonnes pratiques cliniques. La recherche de littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) et Evidence-Based Medical Reviews (Ovid), couvrant la période allant de la date de création des bases de données jusqu'en octobre 2019. La bibliographie des articles sélectionnés a été consultée pour y repérer davantage de publications pertinentes.

Résultats

L'analyse des données scientifiques a révélé qu'un régime cétogène utilisé en complément au traitement antiépileptique diminue davantage la fréquence et la sévérité des crises épileptiques que ne le font les soins habituels sans régime particulier, tant chez la population pédiatrique que la population adulte. Cependant, les résultats des études comparant le régime cétogène classique à d'autres variantes sont mitigés et ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité de celui-ci comparativement à un régime moins strict comme le régime Atkins modifié et le régime avec triglycérides à chaînes moyennes (TCM), les trois régimes étant tous efficaces pour réduire la fréquence des crises. Par ailleurs, les données disponibles ne semblent pas indiquer une efficacité supérieure du régime cétogène classique 4:1 par rapport à des ratios lipides : non-lipides plus faibles. Quant à l'efficacité des formules cétogènes commerciales, il n'existe pas suffisamment d'études permettant de faire une comparaison avec celle des autres régimes cétogènes.

Les données concernant l'innocuité du régime cétogène révèlent que les troubles gastro-intestinaux, dont la constipation, la diarrhée, les vomissements et les difficultés alimentaires, sont les effets indésirables les plus communément rencontrés. Toutefois, les études n'étant pas conçues pour avoir la puissance statistique nécessaire à la détection d'une différence de fréquence dans l'occurrence des effets indésirables, l'innocuité n'a pu être comparée entre les diverses variantes de régimes cétogènes. Certains facteurs du bilan lipidique, comme le cholestérol total et le niveau de LDL, semblent être affectés par un régime cétogène, possiblement de façon transitoire, mais l'impact clinique de ces changements n'a pas été étudié.

Les taux d'observance du régime cétogène semblent diminuer avec le temps et dénotent l'existence d'un enjeu à ce sujet. Les formules nutritionnelles commerciales pourraient améliorer l'observance de ce régime.

Selon les guides de pratique clinique (GPC) retenus portant sur la prise en charge des personnes atteintes d'épilepsie réfractaire, l'utilisation du régime cétogène chez celles qui sont non admissibles à un traitement neurochirurgical ou en attente de celui-ci devrait être une approche recommandée, sans égard à l'âge. Les contre-indications absolues à l'adoption d'un régime cétogène se résument aux troubles du transport et d'oxydation mitochondriale des acides gras, alors que les contre-indications relatives touchent plusieurs aspects devant faire l'objet de nombreux examens cliniques, analyses de laboratoire et évaluations afin de déterminer l'admissibilité de la personne à une thérapie par régime cétogène. Il est recommandé d'individualiser la composition nutritionnelle de la diète et d'appliquer les divers principes du régime Atkins modifié, du traitement à faible indice glycémique et du régime aux TCM afin de rendre la thérapie nutritionnelle moins coûteuse, plus agréable, et de favoriser ainsi l'observance, la persistance et même l'efficacité du traitement. En effet, les preuves de corrélation entre le niveau de cétose et l'efficacité du régime sont très limitées. Selon les GPC retenus, trois mois d'essai et d'ajustement minutieux devraient s'être écoulés avant de considérer la cessation du régime si celui-ci ne s'est pas avéré objectivement efficace. Lorsque des bénéfices cliniques sont observés, il est souligné que le régime devrait être poursuivi pendant au moins deux ans, période pendant laquelle les doses d'anticonvulsivants peuvent être prudemment réduites si désiré.

Conclusions

Les travaux réalisés ont mis en perspective les données d'efficacité et d'innocuité concernant le régime cétogène dans un contexte de traitement de l'épilepsie réfractaire ainsi que le caractère déterminant du niveau d'observance et de persistance du régime pour en retirer les bénéfices cliniques. Bien que les données actuelles ne permettent pas de se prononcer sur la supériorité de l'une ou l'autre des variantes du régime cétogène, l'analyse effectuée confirme les bénéfices de ce type de régime, en complément du traitement pharmacologique, dans la réduction des fréquences des crises comparativement à une alimentation standard. Outre les limites méthodologiques des études cliniques, la diversité dans la composition du régime cétogène utilisé dans les essais de même que la multitude de types de crises et symptômes épileptiques étudiés génèrent un niveau d'hétérogénéité considérable, ce qui a freiné la réalisation de méta-analyses. Néanmoins, cet état des connaissances a permis d'éclairer le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'INESSS quant à la valeur du régime cétogène dans cette pathologie, et ce, afin de lui permettre de faire des [recommandations au ministre](#) au regard de l'inscription de formules nutritives conformes à ce régime.

SUMMARY

Traduction du titre de la publication

(À venir)

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation</i>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ANR	Apport nutritionnel recommandé
ANREF	Apports nutritionnels de référence
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransférase
AST	Aspartate aminotransférase
BC	British Columbia
BHB	β -hydroxybutyrate
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CSWS	<i>Continuous spike and wave during slow wave sleep</i>
ECG	Électrocardiogramme
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
EBM reviews	Evidence-based Medicine Reviews
EEG	Électroencéphalogramme
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FIRES	<i>Febrile infection–related epilepsy syndrome</i>
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i>
G-I-N	Guidelines International Network
GLUT-1	<i>Glucose transporter type 1</i>
GPC	Guide de pratique clinique
HARCES	<i>Hague Restrictions in Childhood Epilepsy Scale</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HQO	Health Quality Ontario
ICES	Institute for Clinical Evaluative Sciences
ILAE	International League Against Epilepsy
IMC	Indice de masse corporelle
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec

KATP	Canaux potassiques ATP-dépendants
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council of Australian Government
NHS	National Health Service
NHS3	<i>National Hospital Seizure Severity Scale</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NZ	New Zealand
OHTAC	Ontario Health Technology Advisory Committee
OMS	Organisation mondiale de la santé
PDHD	<i>Pyruvate dehydrogenase deficiency</i>
POMS	<i>Profile of Mood States</i>
R-AMSTAR	<i>Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RS	Revue systématique
SEV	<i>Social Emotional Questionnaire</i>
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SRSE	<i>Super-refractory status epilepticus</i>
TCM	Triglycérides à chaînes moyennes
TOP	<i>Toward Optimized Practice</i>
U.S.	United States

GLOSSAIRE

Cétones (corps cétoniques)

Une des trois substances (l'acétone, l'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate) produites au cours du processus de dégradation des graisses par le foie au niveau des mitochondries [Collectif, 2012].

Crise épileptique

Présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau [Fisher *et al.*, 2014].

Enfant

Personne âgée de moins de 18 ans.

Épilepsie

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 deux crises non provoquées à plus de 24 heures d'intervalle, une crise non provoquée et une probabilité de nouvelle crise similaire au risque de récurrence générale, ou le diagnostic d'un syndrome épileptique [Fisher *et al.*, 2014].

Épilepsie réfractaire

Incapacité de deux essais adéquats (qu'il s'agisse de monothérapies ou de thérapies combinées) de provoquer un soulagement prolongé de l'occurrence de crises épileptiques. Le terme « épilepsie pharmacorésistante » est parfois préféré [Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

Nourrisson

Enfant âgé de 1 à 24 mois.

Régime Atkins modifié

Régime créé au début des années 2000 dans le but de développer un régime cétogène plus acceptable et moins restrictif pour les patients et leur famille. Il consiste à apporter des lipides et des protéines sans restriction calorique, mais l'apport journalier de glucides est limité : 10 à 15 g par jour pour les enfants et 20 g par jour pour les adultes. Des ratios lipides : glucides-protéines aussi élevés que 3:1 peuvent être atteints, mais sont typiquement de 2:1 [Roehl et Sewak, 2017].

Régime à triglycérides à chaînes moyennes

Modification proposée en 1971 pour permettre des apports en protéines et en glucides plus importants et ainsi pallier les difficultés de préparation des repas d'un régime cétogène classique. Dans ce régime, 70 à 90 % des apports énergétiques quotidiens proviennent des lipides, dont 60 % sont apportés par les triglycérides à chaînes

moyennes (TCM) sous forme d'huile. Ceux-ci sont plus rapidement absorbés au niveau gastro-intestinal et présentent une plus haute valeur calorique par gramme. [Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

Régime cétogène

Régime avec une teneur fortement réduite en glucides, adéquate en protéines et riche en matières grasses, imitant un état de jeûne qui permet de produire des cétones qui constituent des substrats énergétiques alternatifs au glucose. Il existe différentes versions du régime cétogène, mais les principes de base sont les mêmes [Fabe, 2015].

Régime cétogène classique

Ce régime est le plus restrictif, exigeant que tous les aliments et boissons soient soigneusement pesés avec précision. Le calcul consiste en approximativement 1 g de protéines/kg de poids corporel, 10 à 15 g de glucides/jour et les calories restantes proviennent des lipides (soit 70 à 90 % de la ration calorique totale). Il est prescrit sous forme de ratio de grammes de matières grasses par rapport aux grammes combinés de glucides et de protéines, généralement 4:1 ou 3:1, mais peut être aussi bas que 2:1 ou 1:1 [Roehl et Sewak, 2017].

Traitement à faible indice glycémique

Régime qui vise à réduire le glucose sanguin en modifiant la qualité et les types de glucides ingérés. Son principe reposerait sur le fait qu'une variabilité moindre de la glycémie au cours d'une journée pourrait avoir un effet anticonvulsivant. En général, ce régime consiste en 60 à 70 % de lipides, 20 à 30 % de protéines et 10 % de glucides à faible indice glycémique, soit inférieur à 50. L'apport quotidien en glucides se situe habituellement autour de 40 ou 60 g [Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

INTRODUCTION

Problématique

L'épilepsie est un trouble neurologique causé par une décharge anormale d'activité électrique dans un groupe de cellules nerveuses du cortex cérébral. Elle se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par des épisodes de tremblements involontaires ou raideurs musculaires touchant l'ensemble du corps et pouvant être accompagnés d'une perte de conscience ou par des symptômes affectant une partie du corps [OMS, 2018]. Au Canada, chaque année, une épilepsie est diagnostiquée chez plus de 15 000 personnes, dont 80 % ont moins de 18 ans [Epilepsie Canada, 1996]. Le nombre de Canadiens souffrant d'épilepsie est évalué à environ 260 000 selon une estimation de la prévalence de 7,46 pour 1 000 habitants [Alliance canadienne de l'épilepsie]. Bien que l'incidence de l'épilepsie se stabilise après l'adolescence et soit généralement plus faible pendant les années d'âge adulte, elle augmente par la suite chez les personnes de plus de 60 ans [Banerjee *et al.*, 2009].

À l'épilepsie s'ajoutent souvent des troubles associés qui se manifestent par des atteintes cognitives. Chez les enfants souffrant d'épilepsie, des troubles du sommeil peuvent aussi avoir des conséquences cognitives [WHO, 2019].

L'épilepsie peut avoir des conséquences sur le plan de la santé et sur le plan social. Grâce à des soins adéquats, il est possible de gérer l'épilepsie et de limiter, voire de prévenir les crises. Ainsi, l'épilepsie peut être traitée de façon efficace à l'aide d'une ou plusieurs médications anticonvulsivantes. Néanmoins, dans certains cas, les crises demeurent incontrôlables malgré la prise de plusieurs médicaments. Une épilepsie est alors considérée comme réfractaire lorsque les crises continuent de se produire à la suite de l'essai de deux médicaments antiépileptiques différents, bien choisis, utilisés à dose adéquate et pour une durée suffisante. Près du tiers des personnes épileptiques reçoivent un diagnostic d'épilepsie réfractaire, pour laquelle un régime cétogène peut être proposé comme traitement complémentaire pour réduire la fréquence de ces crises [Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Le jeûne étant connu depuis très longtemps pour prévenir les crises d'épilepsie, le concept de régime cétogène a été développé dans les années 1920 pour imiter l'état physiologique d'un jeûne prolongé et traiter cette condition chez les enfants [Wilder, 1921]. Depuis, des données scientifiques ont démontré que cette thérapie nutritionnelle est bénéfique pour les crises épileptiques associées à un déficit en transporteur de glucose 1 (GLUT1), à un déficit en pyruvate déshydrogénase (PDHD), à des spasmes infantiles, à l'absence épileptique, à l'épilepsie myoclonique atonique (syndrome de Doose), au syndrome de Dravet, à la sclérose tubéreuse, aux troubles mitochondriaux, au syndrome de Lennox-Gastaut, au syndrome de Sturge-Weber et au syndrome de Rett [Cervenka et Kossoff, 2013].

Le régime cétogène est une diète normocalorique caractérisée par un apport très élevé en lipides et très faible en glucides. L'alimentation à l'aide d'un régime cétogène entraîne donc une condition de déficit de glucose plasmatique [Fukao *et al.*, 2004]. En réaction, l'insuline plasmatique diminue et le glucagon augmente. Cela permet la lipolyse du tissu

adipeux et le transport des acides gras jusqu'au foie où la β -oxydation des acides gras se produira pour former des corps cétoniques par cétogenèse. Au bout de trois à quatre jours, les corps cétoniques deviendront les substrats énergétiques principaux pour le cerveau, le cœur, les muscles et autres organes, et ce, aussi longtemps que la période de carence en glucose sera maintenue. Toutefois, l'interruption ou un mauvais suivi de ce régime augmentera subséquemment l'insuline plasmatique qui inhibera la lipolyse et la cétogenèse. Un régime cétogène strict permet donc la cétogenèse sans jeûne et le maintien de celle-ci sur une période beaucoup plus longue que ne le permettrait le jeûne prolongé.

Contexte de l'amorce des travaux

Afin d'éviter toute carence nutritionnelle lors d'un régime cétogène, l'alimentation doit être contrôlée et les menus préférablement établis à l'aide de nutritionnistes qualifiés. Un régime cétogène classique est composé d'un rapport de lipides et de non-lipides (glucides + protéines) équivalent à 4:1 ou 3:1. Étant donné la complexité à respecter ces proportions de lipides et de glucides ainsi que l'apport en fibres, vitamines et minéraux contenus dans le menu alimentaire, l'utilisation de formules nutritionnelles cétogènes peut constituer une façon sécuritaire et efficace de maintenir un régime cétogène à long terme pour traiter l'épilepsie réfractaire. Ces formules s'avèrent également intéressantes pour les nourrissons et les enfants nourris par voie entérale. Ketocal^{MD} de Nutricia et Ketovie^{MD} de Ajinomoto Cambrooke sont des formules thérapeutiques cétogènes disponibles commercialement au Canada. Elles sont actuellement utilisées dans plusieurs hôpitaux pour enfants pour tenter un meilleur contrôle des crises chez ceux souffrant d'épilepsie réfractaire. La poursuite à domicile de ce régime peut en revanche poser un enjeu économique pour les familles en absence d'une contribution de leur assureur.

Actuellement, la Liste des médicaments remboursés par le Régime public d'assurance médicaments (RPAM) ne contient pas les formules nutritionnelles cétogènes. Or, pour les maladies héréditaires métaboliques, le ministère de la Santé et des Services sociaux couvre certains produits nutritionnels à visée thérapeutique, dont les formules nutritionnelles cétogènes¹, par l'intermédiaire du programme alimentaire québécois dans la prise en charge de ces maladies. Cependant, les personnes souffrant d'épilepsie réfractaire sans composante d'une maladie héréditaire métabolique ne sont pas admissibles à ce programme. Différentes formules nutritionnelles sont néanmoins inscrites sur la liste des médicaments d'exception, dont une des indications est l'alimentation des enfants nourris par gastrostomie. Les patients épileptiques nourris par gastrostomie obtiennent un remboursement des formules nutritionnelles standards, mais perdent le remboursement lorsque l'introduction d'un régime cétogène par voie orale requiert ces formules spécifiques.

¹ <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-923-01W.pdf> (site Web consulté le 18 septembre 2019).

Afin que puissent être inscrites les formules nutritionnelles cétogènes à la Liste des médicaments du RPAM, un regroupement de médecins pratiquant auprès d'une clientèle pédiatrique souffrant d'épilepsie réfractaire a récemment fait une demande à l'INESSS. Celle-ci a été priorisée et des démarches ont été entreprises pour inviter les fabricants à soumettre une demande pour que leurs produits soient évalués à des fins d'inscription.

Livvable

Afin de soutenir la délibération lors de l'évaluation de formules nutritionnelles cétogènes à des fins d'inscription, un état des connaissances a été produit, comprenant une revue systématique (RS) sur l'efficacité du régime cétogène — en général ou spécifiquement pour les régimes cétogènes classiques 4:1 et 3:1 — comme complément au traitement pharmacologique de l'épilepsie réfractaire, ainsi que sur l'innocuité, l'observance et la persistance d'un tel régime. Une RS des guides de pratique clinique et autres documents contenant des recommandations sur la place de cette thérapie nutritionnelle dans l'épilepsie réfractaire a également été effectuée.

Aspects exclus

Pour réaliser ces travaux, l'INESSS n'a pas effectué de méta-analyse sur les résultats d'efficacité et d'innocuité. Par ailleurs, la littérature scientifique portant sur les aspects organisationnels, économiques et éthiques n'a pas été consultée. Les modalités de remboursement des formules nutritives cétogènes dans les autres juridictions n'ont pas fait l'objet d'une revue. Enfin, aucune donnée expérientielle ni information contextuelle tirées de consultations avec des parties prenantes n'ont été recueillies.

1. LES RÉGIMES CÉTOGÈNES

1.1. Effet anticonvulsivant

Malgré son utilisation depuis une centaine d'années, les mécanismes antiépileptiques du régime cétoène ne sont pas à ce jour encore entièrement élucidés. Plusieurs hypothèses ont été avancées et sont décrites dans la littérature.

Le premier mécanisme qui a été proposé concernait l'action directe des corps cétoniques produits, soit l'acétone, l'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate (BHB). Bien que de nombreuses études aient tenté d'établir un lien de causalité entre le niveau de BHB dans le sang et l'efficacité anticonvulsivante du régime cétoène, aucune corrélation significative n'a pu être démontrée [Bough et Rho, 2007]. Cependant, il est connu que les corps cétoniques mènent à la production d'une plus grande quantité d'énergie par les mitochondries des cellules du cerveau que le glucose, et qu'en outre le régime cétoène provoque une forte augmentation du nombre de mitochondries dans le cerveau. Cette augmentation de la capacité énergétique permettrait de stabiliser la transmission synaptique en situation de crise et de rehausser le seuil épileptogène [Barzegar *et al.*, 2019].

Un autre mécanisme considéré serait lié à la réduction de l'utilisation du glucose dans le cerveau, ce qui peut entraîner l'activation des canaux potassiques ATP-dépendants (canaux KATP). L'ouverture de ces canaux largement répandus dans le système nerveux central mène à l'hyperpolarisation de la membrane neurale, réduisant ainsi l'excitabilité électrique dans le cerveau et rehaussant le seuil épileptogène [Bough et Rho, 2007].

La modulation de différents systèmes de neurotransmission est par ailleurs suspectée de faire partie du mécanisme d'action du régime cétoène, notamment ceux des monoamines, du glutamate et de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). En effet, il a été observé que les concentrations de dopamine et de sérotonine sont abaissées dans le liquide céphalorachidien d'enfants épileptiques traités avec le régime cétoène [Dahlin, 2012]. Quant au glutamate, qui est le principal neurotransmetteur excitateur impliqué dans l'état d'hyperexcitabilité rencontré dans l'épilepsie, sa libération par les neurones serait diminuée par l'acétoacétate qui aurait un effet inhibiteur sur le transporteur vésiculaire VGLUT2 [Lutas et Yellen, 2013]. À l'inverse, la concentration extracellulaire de GABA, qui est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux, pourrait être augmentée par le régime cétoène grâce à une altération de l'activité d'enzymes de synthèse et de dégradation de GABA [Barzegar *et al.*, 2019].

D'autres mécanismes, associés par exemple à une action neuroprotectrice du régime cétoène, sont également étudiés. Toutefois, comme une thérapie basée sur l'alimentation est susceptible de provoquer un large éventail de changements biochimiques, moléculaires et cellulaires, il est fort probable que les effets systémiques découlant d'un régime cétoène ne soient pas dus à un seul mécanisme [Simeone *et al.*, 2018].

1.2. Variantes du régime cétogène

Les restrictions sévères en glucides et l'intolérance au régime cétogène constituent les principaux enjeux liés au bon déroulement et au maintien de cette thérapie nutritionnelle. Pour faciliter l'introduction du régime, la préparation des repas ainsi que l'observance et la persistance du régime cétogène, différentes variantes se sont développées au cours des dernières années.

Le régime cétogène dit classique est principalement basé sur des triglycérides à chaînes longues et est le plus restrictif puisque toute nourriture ou boisson doit être calculée et pesée de façon précise, puis préparée selon des recettes préétablies avec un nutritionniste. Il est prescrit à divers ratios de grammes de lipides par rapport aux grammes de protéines et glucides combinés, habituellement 4:1 ou 3:1, mais des ratios aussi bas que 2:1 et 1:1 sont utilisés [Roehl et Sewak, 2017]. En général, les lipides y représentent 70 à 90 % des apports énergétiques totaux alors que les protéines et les glucides représentent plutôt 10 à 30 % de ceux-ci.

Pour pallier les difficultés de préparation des repas rencontrées par les familles, Huttenlocher a proposé en 1971 un régime modifié à base de triglycérides à chaînes moyennes (TCM). Ce type de triglycérides est rapidement absorbé au niveau gastro-intestinal et présente une haute valeur calorique par gramme. Dans ce régime, 60 % des apports énergétiques quotidiens sont apportés par les TCM, ce qui permet des apports en protéines et en glucides plus importants que dans le régime cétogène classique. Des quantités moindres de TCM sont plutôt incorporées dans d'autres variantes de régimes cétogènes pour améliorer la cétogenèse [Roehl et Sewak, 2017].

Le régime Atkins modifié a été créé à l'hôpital Johns Hopkins de Baltimore dans le but de développer un régime cétogène moins contraignant que le régime cétogène classique. Ce régime consiste à apporter des lipides et des protéines sans restriction calorique tout en limitant l'apport journalier de glucides à 10 g par jour pour les enfants et entre 16 et 20 g par jour pour les adultes. De façon typique, le régime Atkins modifié procure un ratio approximatif de 1:1 ou 1,5:1, mais certaines personnes peuvent atteindre des ratios aussi élevés que 4:1 [Kossoff *et al.*, 2018].

Enfin, le traitement à faible indice glycémique est un régime qui vise à réduire le glucose sanguin en modifiant la qualité et les types de glucides ingérés. Son principe reposerait sur le fait que les glucides à faible indice glycémique produisent une plus petite élévation du taux de glucose dans le sang, et donc une variabilité moindre de celui-ci au cours d'une journée, ce qui pourrait avoir un effet anticonvulsivant. En général, ce régime consiste en 60 à 70 % de lipides, 20 à 30 % de protéines et 10 % de glucides à faible indice glycémique, soit inférieur à 50 g. L'apport quotidien en glucides se situe habituellement autour de 40 ou 60 g [Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

1.3. Formules nutritionnelles cétogènes commerciales

Des formules nutritionnelles cétogènes sont disponibles pour les enfants en bas âge ou les enfants nourris par une sonde gastrique, mais elles peuvent être utilisées chez l'adulte si nécessaire. Ces formules complètes se présentent sous forme de liquide prêt à l'emploi ou de poudres à reconstituer avec de l'eau, et sont aromatisées ou non. Elles peuvent être utilisées seules ou administrées en complément d'un régime solide. Au Canada, Ketocal^{MD} de Nutricia et Ketovie^{MD} de Ajinomoto Cambrooke sont des formules complètes qui sont disponibles entre autres avec des ratios de 4:1 et 3:1.

2. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour réaliser cet état des connaissances respecte les normes de qualité pour la réalisation d'une revue systématique de l'INESSS.

2.1. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation concernant l'efficacité, l'innocuité ainsi que l'observance et la persistance d'un régime cétogène ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO, soit la population à l'étude, l'intervention ou le mode d'intervention, les comparateurs, les paramètres évalués (*outcomes*). Les questions d'évaluation concernant les modalités de bonnes pratiques cliniques ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PIPOH, soit la population à laquelle s'adresse l'intervention, l'intervention, les professionnels auxquels s'adressent les travaux, les paramètres d'intérêt (*outcomes*) et le contexte clinique de l'intervention où elles s'appliquent (*healthcare setting*).

Aspects cliniques

Efficacité

1. Est-ce que les bénéfices associés à l'usage d'un régime cétogène en complément du traitement pharmacologique surpassent ceux d'une alimentation standard ou de tout autre régime dans la prise en charge de l'épilepsie réfractaire chez les populations pédiatrique et adulte ?
2. Est-ce que les bénéfices associés à l'usage du régime cétogène classique en complément du traitement pharmacologique surpassent ceux de tout autre traitement, y compris les diverses variantes du régime cétogène, dans la prise en charge de l'épilepsie réfractaire chez les populations pédiatrique et adulte ?

Innocuité

3. Quels sont les effets indésirables associés à l'usage d'un régime cétogène, et ceux-ci sont-ils similaires pour toutes les variantes du régime cétogène, chez les populations pédiatrique et adulte ?

Observance et persistance

4. Est-ce que l'observance et la persistance du régime cétogène dans la prise en charge de l'épilepsie réfractaire en complément au traitement pharmacologique sont comparables entre les différentes compositions ou formulations chez les populations pédiatrique et adulte ?

Modalités de bonnes pratiques

5. Quelles sont les modalités de bonnes pratiques cliniques de l'usage d'un régime cétoène en soutien au traitement pharmacologique de l'épilepsie réfractaire concernant :
 - les indications ?
 - les contre-indications et précautions ?
 - la composition d'un tel régime ?
 - les paramètres de suivi (cliniques et analytiques) ?
 - la durée ?

2.2. Recherche et méthodes de synthèse des données scientifiques, des informations et des recommandations cliniques

2.2.1. Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche de l'information scientifique a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire), lequel a documenté le processus de recherche de la littérature (voir l'annexe A). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed (National Library of Medicine), Embase (Ovid), Evidence-Based Medicine Reviews (EBM review; Ovid), Cochrane, PsycINFO et CINAHL. La recherche documentaire a couvert la période depuis le début des bases de données jusqu'en octobre 2019, et seules les publications en français ou en anglais ont été retenues. Une recherche spécifique a également été menée par un professionnel scientifique en utilisant le moteur de recherche Google afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques consultés. L'objectif de la recherche documentaire était de repérer une revue systématique de qualité méthodologique jugée suffisante et répondant à l'ensemble des questions d'évaluation et des paramètres d'intérêt pour la mettre à jour. Dans un tel cas, les études primaires publiées dans l'intervalle de temps non couvert par la revue systématique ont été recherchées. Dans le cas où les revues systématiques repérées ne présentaient pas l'ensemble des informations recherchées, elles ont été utilisées pour recenser des études primaires d'intérêt.

En outre, une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée par un professionnel scientifique en consultant les sites Internet des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'autres juridictions, de sociétés savantes, d'associations ou ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux, dont les suivants : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Campbell Collaboration, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Health and Medical Research Council of Australian Government (NHMRC), Health Quality Ontario (HQA), Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC), Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), National Guideline Clearinghouse (NGC), National

Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Haute Autorité de Santé (HAS), European Medicines Agency (EMA), Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES), Organisation mondiale de la santé (OMS), BC (British Columbia) Guidelines, Ministry of Health — New Zealand (NZ), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), Guidelines International Network (G-I-N), Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), United States (U.S.) Preventive Services, Toward Optimized Practice (TOP), Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et National Health Service (NHS).

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, ont été consultés de même que les bibliographies des publications retenues afin de répertorier d'autres documents pertinents. Cependant, les études cliniques en cours et non publiées n'ont pas été recherchées.

2.2.2. Processus de mise à jour des stratégies de recherche de la littérature

Une mise à jour de la recension de la littérature a été faite avant la publication de l'état des connaissances. Pour ce faire, l'équipe de projet a sollicité l'appui du spécialiste en information scientifique de l'INESSS pour effectuer la recherche d'information. Le professionnel scientifique a analysé les résultats de cette mise à jour et, lorsque nécessaire, les a intégrés dans le document.

2.3. Sélection des documents

La sélection des documents répertoriés par la recherche de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques selon les critères présentés aux tableaux 1 et 2. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'un troisième professionnel. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente sera retenue pour l'analyse. La gestion des informations manquantes utiles pour la sélection des documents a été accomplie en contactant, si possible, les auteurs des publications concernées; en absence de réponse, les publications ont été exclues. Les raisons de l'exclusion sont présentées à l'annexe B avec la qualification des références.

Tableau 1 **Modèle de recherche PICO pour les questions relatives à l'efficacité d'un régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire ainsi qu'à la tolérabilité et à l'innocuité d'un tel régime**

PICO	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Population	Efficacité : Personnes souffrant d'épilepsie réfractaire Innocuité et tolérabilité : Toutes indications	Ø

PICO	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Intervention	Alimentation par un régime cétogène en complément à un traitement pharmacologique ou non	Traitement à faible indice glycémique
Comparateur	Efficacité : - Traitement pharmacologique seul (avec alimentation standard) ou en combinaison avec un autre régime Innocuité et observance/persistance : - Traitement pharmacologique seul (avec alimentation standard) ou en combinaison avec un autre régime - Alimentation standard sans traitement pharmacologique - Autre régime sans traitement pharmacologique	Sans groupe comparateur (p. ex. : avant-après)
Paramètres évalués (Outcomes)	Efficacité : - Taux de réduction des crises d'épilepsie de 100 % (élimination complète des crises) - Taux de réduction des crises d'épilepsie > 90 % - Taux de réduction des crises d'épilepsie > 50 % - Effet sur la fréquence des crises - Effet sur la sévérité des crises - Amélioration de la qualité de vie - Amélioration des capacités cognitives et comportementales Innocuité : - Effets indésirables, y compris les effets sur le profil lipidique Observance et persistance : - Taux d'adhésion	Efficacité d'un régime cétogène en soutien au traitement pharmacologique de l'épilepsie non réfractaire à la médication
Types de publications	RS, essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA), études de cohorte et études cas-témoin	Éditorial, thèse, mémoire, lettre à l'éditeur, résumé de congrès, études cliniques non publiées
Qualité méthodologique	Jugée adéquate en priorisant la rigueur d'élaboration et le risque de biais	Jugée inadéquate

Tableau 2 Modèle de recherche PIPOH pour les questions d'évaluation relatives à l'aspect des modalités de bonnes pratiques cliniques

PIPOH	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Population	Personnes souffrant d'épilepsie réfractaire	Ø
Intervention	Prise en charge de personnes souffrant d'épilepsie réfractaire pour lesquelles la place du régime cétogène est abordée	Ø
Professionnels auxquels s'adressent les travaux	Tout intervenant et professionnel de la santé dans la prise en charge de patients souffrant d'épilepsie réfractaire (médecins, infirmières, diététistes)	Ø
Objectifs (<i>Outcomes</i>)	Recommandations sur la place du régime cétogène (dans la prise en charge de l'épilepsie réfractaire) ou sa mise en œuvre comme complément au traitement pharmacologique Modalités de pratique : ▪ Indications d'utilisation d'un régime cétogène pour traiter l'épilepsie réfractaire (à quel moment de la prise en charge, type d'épilepsie) ▪ Contre-indications absolues et relatives d'un régime cétogène ▪ Précautions ▪ Composition du régime (variante, ratio, suppléments) ▪ Paramètres de suivi (cliniques et analytiques) ▪ Durée du régime cétogène et cessation ▪ Gestion des effets indésirables	Ø
Milieu et contexte clinique (<i>Healthcare setting and context</i>)	Hôpitaux, consultations externes, cliniques médicales, cabinets, groupes de médecine familiale, unités de médecine familiale, super cliniques, soins ambulatoires	Ø
Année de publication	Publié dans les cinq dernières années	Publié avant 2015
Qualité méthodologique	Jugée adéquate en priorisant la rigueur d'élaboration	Jugée inadéquate

2.4. Évaluation de la qualité méthodologique

Les documents ont été évalués indépendamment par deux professionnels scientifiques. En présence d'une divergence importante relativement à l'évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l'avis d'un troisième professionnel a été sollicité. La qualité méthodologique des études primaires retenues tirées des revues systématiques jugées de bonne qualité méthodologique n'a pas été évaluée.

Les outils et grilles d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés sont les suivants :

- AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2012];
- R-AMSTAR (*Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews*) pour évaluer la qualité des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010];
- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour les essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) et les études observationnelles (cohorte, cas-témoins) [Agence de la santé publique du Canada (ASPC), 2014].

2.5. Extraction

Les informations issues des documents présentant des recommandations ont été extraites par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis précisant entre autres l'organisme, les auteurs, l'année de publication, les recommandations, la force, la preuve d'appui, l'argumentaire et les conclusions des auteurs. Les données extraites des guides de pratique clinique (GPC) retenus ont par la suite été validées par un deuxième professionnel scientifique. Lorsque des données pertinentes pour l'analyse étaient absentes de la version publiée, les auteurs de cette publication ont été contactés.

Concernant les données et les résultats issus des études primaires, des tableaux présentant les caractéristiques ainsi que d'autres présentant les résultats des paramètres évalués (*outcomes*) ont été produits. Dans le cas des RS, des tableaux présentant à la fois les caractéristiques et les conclusions, si applicables, ont été créés. Il est à noter qu'aucun tableau de caractéristiques n'a été généré pour les études primaires qui étaient décrites dans la revue systématique retenue pour la mise à jour. Les données provenant des études primaires et des RS ont été extraites par un premier professionnel scientifique, puis validées par un deuxième.

2.6. Analyse et synthèse

L'ensemble des données répondant aux questions d'évaluation a été analysé et résumé sous la forme d'une synthèse narrative textuelle, présentée en fonction des paramètres de résultats d'intérêt, le cas échéant.

2.7. Validation par les pairs

Pour ces travaux, il a été jugé pertinent de solliciter un neurologue pédiatrique pour valider, dès l'étape du plan de réalisation, la méthodologie proposée.

En ce qui concerne la validation de l'état des connaissances, trois lecteurs externes ont été invités à le commenter, y compris celui qui avait validé la méthodologie proposée à l'étape du plan de réalisation. Les lecteurs externes avaient le mandat d'évaluer la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale du document. Ils ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné; leur nom ainsi que leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document. Le rapport a été transmis à titre informatif aux membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) et ces derniers ont été invités à transmettre leurs commentaires, au besoin, à l'équipe de projet.

Les commentaires des lecteurs externes, ainsi que ceux des membres du CSEMI qui ont été reçus, ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans l'état des connaissances, s'il y avait lieu.

2.7.1. Respect de la confidentialité et du code d'éthique

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet de même que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS ainsi que les collaborateurs qui ont participé aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

2.7.2. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs

Toutes les personnes qui ont collaboré à ce dossier ont au préalable déclaré leurs intérêts personnels susceptibles de les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts — commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles ont également été dévoilés. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, lequel a déterminé les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires du présent document, par souci de transparence pour les lecteurs et les utilisateurs.

3. DESCRIPTION DES PUBLICATIONS

La recherche de l'information scientifique selon la stratégie établie (voir l'annexe A) a permis de repérer 1693 publications. Le processus de sélection des études est présenté en annexe sous forme d'un diagramme de flux (voir la figure B-1 de l'annexe B). À la suite de la lecture des titres et des résumés, 1550 des publications repérées ont été exclues. Parmi les 143 publications sélectionnées qui ont été lues dans leur intégralité, 38 ont été retenues pour répondre aux questions d'évaluation. Certaines de ces publications permettaient de répondre à plusieurs questions d'évaluation. La liste complète des publications retenues est présentée à l'annexe B, de même que celle des publications exclues lors de la deuxième sélection ainsi que les raisons de leur exclusion.

3.1. Aspects thérapeutiques

3.1.1. Revues systématiques

Parmi les 38 documents retenus, 7 étaient des RS.

La RS de Martin-McGill et ses collaborateurs [Martin-McGill *et al.*, 2018], jugée de bonne qualité méthodologique, examine la plupart des paramètres d'évaluation analysés dans le présent état des connaissances. Cette RS fait une description narrative de l'efficacité (diminution des crises, développement cognitif et comportemental, qualité de vie), de l'innocuité ainsi que de l'observance et de la persistance d'un régime cétogène en complément au traitement pharmacologique de l'épilepsie réfractaire chez des enfants et des adultes. Elle compare le régime cétogène à l'alimentation sans régime particulier ainsi que différentes variantes du régime cétogène entre elles. Elle recense les résultats de 11 ECRA ayant généré 15 publications entre 2007 et 2017 (dont 12 ont été retenues pour le présent état des connaissances). Compte tenu de sa qualité méthodologique jugée adéquate et du fait que la plupart des paramètres d'évaluation ciblés y étaient présentés, cette RS a servi d'assise à ce présent état des connaissances. Ainsi, la description et l'évaluation méthodologique faites par Martin-McGill et ses collaborateurs de ces 12 articles d'ECRA communs ont été considérées intégralement et n'ont pas été reprises dans le présent ouvrage. L'évaluation de la qualité méthodologique des autres documents abordés dans la section des résultats est présentée à l'annexe C. Les caractéristiques des autres publications d'études primaires retenues sont présentées à l'annexe D et celles des RS, à l'annexe F.

Les six autres RS ont notamment servi à repérer d'autres études primaires puis à apprécier les principaux constats et conclusions formulés par les auteurs.

La RS de Rezaei et ses collaborateurs [Rezaei *et al.*, 2019], jugée de qualité méthodologique moyenne, compare les taux d'efficacité à court et à long terme d'un régime cétogène classique et d'un régime Atkins modifié à diminuer les crises chez des enfants et des adolescents atteints d'épilepsie réfractaire. Cette RS avec méta-analyse a groupé les résultats de 4 ECRA, 23 études de cohortes prospectives et 29 études de

cohortes rétrospectives rapportant des résultats concernant le régime cétogène classique chez 3350 sujets, ainsi que de 3 ECRA, 8 études de cohortes prospectives et 4 études de cohortes rétrospectives rapportant des résultats concernant le régime Atkins modifié chez 449 sujets, tous publiés entre 1998 et 2016. Les études incluses ne sont toutefois pas toutes comparatives.

La RS de Zhang et ses collaborateurs [Zhang *et al.*, 2018], jugée de qualité méthodologique moyenne, examine l'efficacité d'un régime cétogène à diminuer les crises chez des enfants avec épilepsie réfractaire, en complément du traitement pharmacologique antiépileptique habituel, comparé à une alimentation sans régime particulier. Cette RS avec méta-analyse a groupé les résultats de 3 ECRA publiés entre 2008 et 2016, constituant une analyse groupée de 295 sujets.

La RS de Liu et ses collaborateurs [Liu *et al.*, 2018], jugée de bonne qualité méthodologique, examine l'efficacité à diminuer les crises ainsi que l'innocuité d'un régime cétogène chez des adultes avec épilepsie réfractaire, en complément du traitement pharmacologique antiépileptique habituel. Cette RS avec méta-analyse a groupé les résultats de 16 études prospectives publiées entre 1999 et 2016, avec un total de 338 sujets. Cette méta-analyse n'est toutefois pas comparative.

La RS de van Berkel et ses collaborateurs [van Berkel *et al.*, 2018] examine l'efficacité d'un régime cétogène chez des enfants et des adultes atteints d'épilepsie en rapportant des résultats cognitifs subjectifs et objectifs. Pour ce faire, 33 études ont été recensées dont 1 ECRA, 15 études de cohortes prospectives, 12 études de cohortes rétrospectives et 5 rapports de parents, tous publiés entre 1992 et 2017. Cette RS a été jugée de faible qualité méthodologique.

La RS de Cai et ses collaborateurs [Cai *et al.*, 2017], jugée de qualité méthodologique moyenne, examine l'innocuité ainsi que l'observance et la persistance de la prise d'un régime cétogène comme intervention thérapeutique chez des enfants atteints d'épilepsie réfractaire. Elle rapporte les résultats de 45 études prospectives, dont 7 ECRA, publiées entre 1998 et 2015. Les études incluses ne sont toutefois pas toutes comparatives.

La RS de Ye et ses collaborateurs [Ye *et al.*, 2015], jugée de qualité méthodologique moyenne, examine l'efficacité d'un régime cétogène à diminuer les crises ainsi que l'observance et la persistance de ce régime chez des adultes avec épilepsie réfractaire, en complément du traitement pharmacologique antiépileptique habituel. Cette RS avec méta-analyse compare aussi l'efficacité à diminuer les crises du régime cétogène classique à celle du régime Atkins modifié. Elle a groupé les résultats de 270 sujets provenant de 12 études prospectives ou rétrospectives.

3.1.2. Études primaires

Parmi les 38 documents retenus, 25 publications sont issues d'études primaires. Toutes comparatives, ces études ont été analysées relativement à un ou plusieurs des paramètres de résultats cliniques d'intérêt. Parmi ces 25 publications, 15 décrivent des ECRA. Il est à noter que les articles publiés par de Kinderen, Ijff et Lambrechts décrivent des résultats obtenus lors d'une même étude clinique [Lambrechts *et al.*, 2017; de

Kinderen *et al.*, 2016; IJff *et al.*, 2016]. Cela est également le cas pour les deux articles publiés par Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2009; Neal *et al.*, 2008]. Une attention a donc été portée pour éviter de dupliquer les résultats. Parmi les articles d'études primaires retenus, 12 publications [Lambrechts *et al.*, 2017; Zare *et al.*, 2017; de Kinderen *et al.*, 2016; IJff *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2016; Sharma *et al.*, 2016; El-Rashidy *et al.*, 2013; Sharma *et al.*, 2013; Raju *et al.*, 2011; Neal *et al.*, 2009; Neal *et al.*, 2008; Seo *et al.*, 2007] provenaient d'ECRA qui avaient également été sélectionnés dans la RS Cochrane de Martin-McGill et ses collaborateurs [Martin-McGill *et al.*, 2018]. En complément des 12 publications, 3 ECRA récents de qualité méthodologique moyenne selon la grille d'évaluation utilisée [Karimzadeh *et al.*, 2019; Kverneland *et al.*, 2018] ou élevée [Dressler *et al.*, 2019], 3 études de cohortes prospectives de qualité méthodologique faible [[Ghazavi *et al.*, 2014; Miranda *et al.*, 2011; Schwartz *et al.*, 1989]], et 7 études de cohortes rétrospectives de qualité méthodologique moyenne [McDonald *et al.*, 2018; Kossoff *et al.*, 2008] ou faible [Anon, !!! INVALID CITATION !!!] font partie des documents retenus.

Les études primaires recensées comportent un certain nombre de limites et de biais. Tous les ECRA retenus n'ont pas pu être menés en double insu puisqu'il était impossible de cacher le traitement aux enfants, à leurs parents ou aux nutritionnistes, et ne présentent pas une évaluation masquée des paramètres cliniques évalués. Globalement, un biais de détection et de performance est donc possible dans ces études. Concernant le paramètre de l'efficacité, un risque d'erreurs subjectives des parents était présent. En effet, la documentation des crises était probablement incomplète ou inexacte (p. ex. : crises nocturnes). Dans le cas des enfants avec de nombreuses crises quotidiennes, il est difficile pour les parents de compter toutes ces crises. Quant aux autres études retenues, s'ajoutent aux limites précédemment mentionnées la non-randomisation de ces dernières, qui peut générer un biais de sélection. Les études de nature rétrospective peuvent également introduire un biais de sélection et impliquer l'obtention de données incomplètes provenant des dossiers médicaux, des médecins, des sujets ou de leurs parents.

3.2. Aspects cliniques

La recherche de l'information a également permis de répertorier des GPC afin de répondre aux questions d'évaluation concernant les aspects cliniques liés à l'utilisation du régime cétogène. Puisque plusieurs études cliniques d'importance ont été réalisées depuis 2015, seuls les GPC ayant été publiés dans les cinq dernières années ont été considérés lors de la sélection pour s'assurer que les recommandations émises avaient pris en compte les résultats de ces études.

Les six documents sélectionnés sont les suivants :

- Provincial Guidelines for the Management of Medically-Refractory Epilepsy in Adults and Children Who are not Candidates for Epilepsy Surgery [Epilepsy Implementation Task Force, 2016];
- Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics [Wilmshurst *et al.*, 2015];
- Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy [van der Louw *et al.*, 2016];
- Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy [Roehl et Sewak, 2017];
- Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group [Kossoff *et al.*, 2018];
- Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide [van der Louw *et al.*, 2019].

Tous les GPC retenus ont été jugés de qualité méthodologique adéquate² pour leur utilisation selon la grille AGREE II, sauf celui réalisé par Critical Care Services Ontario [Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. La note plus faible obtenue par ce dernier est due à l'absence de description de la méthodologie employée pour la recherche d'information. Bien que la personne-ressource contactée au sein de cette organisation gouvernementale n'ait pas été en mesure de fournir dans un délai adéquat tous les détails de la méthodologie d'élaboration utilisée par le groupe de travail de l'Epilepsy Implementation Task Force, elle a toutefois confirmé qu'une approche standardisée établie est appliquée pour l'élaboration de tous les guides provinciaux. En outre, la proximité de l'Ontario avec le Québec a contribué à la décision de conserver ce GPC malgré ses résultats d'évaluation de la qualité méthodologique.

Les six GPC retenus concernent des populations précises et ont des objectifs très variables, allant de la prise en charge générale de l'épilepsie réfractaire aux modalités cliniques liées à l'utilisation du régime cétogène en contexte aigu. Les particularités de chacun des GPC sont brièvement énoncées dans les paragraphes qui suivent.

Le guide provincial ontarien [Epilepsy Implementation Task Force, 2016] traite de la prise en charge de l'épilepsie réfractaire chez les adultes et les enfants qui ne sont pas des candidats au traitement chirurgical de l'épilepsie, et couvre donc les différentes approches thérapeutiques possibles, y compris le régime cétogène. En outre, le document contient plusieurs annexes consacrées spécifiquement au régime cétogène, fournissant des informations et des recommandations précises sur l'organisation des soins et les pratiques cliniques qui entourent son utilisation.

² Jugement basé principalement sur la rigueur d'élaboration.

Le GPC produit par l'International League Against Epilepsy (ILAE) [Wilmschurst *et al.*, 2015] traite, quant à lui, de la prise en charge de l'épilepsie chez les nourrissons exclusivement. La prise en charge de l'épilepsie chez cette population est particulière, et le GPC vise à standardiser les pratiques relatives aux investigations effectuées et aux traitements utilisés, en se basant sur les données probantes spécifiques aux nourrissons. Ce GPC évalue la place du régime cétogène dans la prise en charge de l'épilepsie chez cette population.

Le GPC publié par van der Louw et ses collaborateurs en 2016 [van der Louw *et al.*, 2016] porte également sur la population âgée entre 0 et 2 ans, mais les recommandations cliniques de ce groupe international d'experts détaillent plutôt les modalités précises d'utilisation du régime cétogène chez les nourrissons atteints d'épilepsie réfractaire. Les aspects discutés incluent entre autres le choix de la variante du régime cétogène, sa composition nutritionnelle, l'évaluation clinique avant et pendant la thérapie, la gestion des effets indésirables et le processus de cessation du régime.

Le guide produit par l'Academy of Nutrition and Dietetics [Roehl et Sewak, 2017] s'adresse aux nutritionnistes agréés, qui constituent le pilier des équipes de soins assurant l'administration du régime cétogène et le suivi nécessaire dans un contexte de traitement de l'épilepsie réfractaire. Les recommandations et principes formulés traitent sensiblement des mêmes aspects que ceux abordés par van der Louw et ses collaborateurs, mais concernent les populations adulte et pédiatrique.

Le GPC de l'International Ketogenic Diet Study Group qui a été retenu [Kossoff *et al.*, 2018] est une mise à jour des recommandations du groupe émises 10 ans auparavant pour encadrer la prise en charge des enfants suivant un régime cétogène pour contrôler leur épilepsie. Cette version révisée se limite encore à la population pédiatrique, mais a permis d'incorporer les plus récentes études cliniques et les opinions d'un plus grand nombre d'experts dans l'élaboration des lignes directrices. Celles-ci ont d'ailleurs pour objet les mêmes aspects que ceux décrits dans les GPC de van der Louw et ses collaborateurs en 2016 et de Roehl et ses collaborateurs en 2017, avec en outre une analyse plus poussée des différents types de crises ou de syndromes épileptiques pour lesquels le régime cétogène est le plus efficace, mettant donc l'accent sur la sélection des candidats.

Enfin, le GPC publié par van der Louw et ses collaborateurs en 2019 [van der Louw *et al.*, 2019] porte sur l'administration du régime cétogène chez les enfants par voie parentérale en contexte de soins critiques. En plus de décrire les indications, contre-indications et risques relatifs à l'utilisation du régime cétogène, ce GPC décrit également ceux relatifs à une nutrition parentérale. La composition nutritionnelle suggérée est détaillée notamment en fonction des dépenses d'énergie au repos, et les paramètres de suivi recommandés reflètent le contexte de soins critiques.

4. ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

Rappel des questions d'évaluation

Efficacité

- Est-ce que les bénéfices associés à l'usage d'un régime cétogène en complément du traitement pharmacologique surpassent ceux d'une alimentation standard ou de tout autre régime dans la prise en charge de l'épilepsie réfractaire chez les populations pédiatrique et adulte ?
- Est-ce que les bénéfices associés à l'usage du régime cétogène classique en complément du traitement pharmacologique surpassent ceux de tout autre traitement, y compris les diverses variantes du régime cétogène, dans la prise en charge de l'épilepsie réfractaire chez les populations pédiatrique et adulte ?

Innocuité

- Quels sont les effets indésirables associés à l'usage d'un régime cétogène, et ceux-ci sont-ils similaires pour toutes les variantes du régime cétogène, chez les populations pédiatrique et adulte ?

Observance et persistance

- Est-ce que l'observance et la persistance du régime cétogène dans la prise en charge de l'épilepsie réfractaire en complément au traitement pharmacologique sont comparables entre les différentes compositions ou formulations chez les populations pédiatrique et adulte ?

4.1. Efficacité chez l'enfant

4.1.1. Toutes variantes du régime cétogène comparées aux soins habituels

Dans huit publications retenues, qui proviennent de six études, l'efficacité d'un régime cétogène (classique, avec TCM ou Atkins modifié) en complément au traitement antiépileptique courant a été comparée à celle d'une alimentation sans régime particulier chez des enfants [Lambrechts *et al.*, 2017; de Kinderen *et al.*, 2016; IJff *et al.*, 2016; Sharma *et al.*, 2016; El-Rashidy *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2013; Sharma *et al.*, 2013; Neal *et al.*, 2008]. Dans l'ECRA mené par El-Rashidy et ses collaborateurs, une formule commerciale cétogène a été utilisée comme apport nutritionnel [El-Rashidy *et al.*, 2013]. Cette étude est d'ailleurs la seule de ce groupe à mesurer les résultats d'un régime cétogène strictement classique caractérisé par un ratio lipides : non-lipides de 3:1 ou 4:1. Les sujets inclus dans l'ensemble de ces études avaient une épilepsie réfractaire à la médication antiépileptique, à l'exception d'une étude où il n'est pas clair que l'épilepsie de tous les participants était réfractaire [Kang *et al.*, 2013]. Dans l'ensemble, les huit

publications comportent un ou plusieurs des paramètres d'évaluation suivants : le taux de diminution de la fréquence des crises de plus de 50 %, le taux de diminution de la fréquence des crises de plus de 90 %, le taux d'élimination complète des crises, le changement moyen de la fréquence des crises et le changement moyen ou taux d'amélioration de la sévérité des crises. Par ailleurs, trois des RS retenues, dont une RS avec méta-analyse, rapportent des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'efficacité évalués d'un régime cétogène en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire en établissant une comparaison avec une alimentation sans régime particulier [Rezaei *et al.*, 2019; Martin-McGill *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2018].

4.1.1.1. Diminution de plus de 50 % des crises

Quatre études rapportent des résultats montrant un taux de diminution des crises d'épilepsie de plus de 50 % chez des sujets enfants épileptiques suivant un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier.

L'étude de Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2008] est un ECRA qui compare 73 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1, 3:1 ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 72 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la diminution de la fréquence des crises. Selon l'analyse les données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène a permis à 38 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 6 % des sujets dans le groupe contrôle, et cette différence observée est statistiquement significative ($p < 0,0001$). Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude de Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare 50 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique à 52 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de l'étude était l'évaluation du contrôle des crises à 3 mois d'intervention. Selon l'analyse des données en intention de traitement après cette période, l'utilisation du régime cétogène a permis à 52 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 12 % des sujets dans le groupe contrôle, et cette différence observée est statistiquement significative ($p < 0,0001$). Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

Une autre étude de Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2016] compare 41 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique à 40 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de l'étude était l'évaluation de la diminution de la fréquence des crises. Selon l'analyse des données en

intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène a permis à 56 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 8 % des sujets du groupe contrôle, et cette différence observée est statistiquement significative ($p < 0,0001$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles qui sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

Les données publiées par de Kinderen et ses collaborateurs [de Kinderen *et al.*, 2016] et par de Lambrechts et ses collaborateurs [Lambrechts *et al.*, 2017] sont issues d'un même ECRA qui compare 26 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 22 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la diminution de la fréquence des crises à 4 mois d'intervention. Selon l'analyse des données en intention de traitement après cette période, les deux publications présentent des données sur l'utilisation du régime cétogène qui a permis à 50 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 18 % des sujets dans le groupe contrôle. Cette différence observée en faveur du régime cétogène n'est toutefois pas statistiquement significative ($p = 0,07$). Dans la publication de Lambrechts et ses collaborateurs [Lambrechts *et al.*, 2017], des résultats intermédiaires après 1 mois, 6 semaines, 2 mois et 3 mois sont également présentés, soit respectivement des taux de diminution de plus de 50 % des crises de 35 %, 27 %, 39 % et 50 % dans le groupe recevant le régime cétogène et des taux de 23 %, 18 %, 23 % et 23 % dans le groupe contrôle. Seuls les résultats obtenus à 6 semaines de suivi montrent une différence statistiquement significative en faveur du régime cétogène ($p = 0,006$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). Les auteurs soulignent également que les doses d'anticonvulsivants n'ont pas pu être gardées constantes tout au long du protocole. Les enfants candidats pour la chirurgie étaient aussi exclus de l'étude, ce qui peut avoir favorisé un meilleur taux de réponse. De plus, des taux de réponse plus élevés peuvent être expliqués par la conception de l'étude qui permettait de remplacer les patients n'ayant pas effectué un premier suivi à 6 semaines.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, quatre études présentent des résultats concernant le taux d'efficacité d'un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique à diminuer la fréquence des crises épileptiques de plus de 50 % après 3 ou 4 mois d'intervention, en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier :

- un ECRA [Neal *et al.*, 2008] montre un effet statistiquement significatif en faveur d'un régime cétogène classique ou avec TCM à 3 mois (taux de 38 % vs 6 %, $p < 0,0001$);
- un ECRA montre, par l'entremise de deux publications [Lambrechts *et al.*, 2017; de Kinderen *et al.*, 2016], un effet plus important en faveur d'un régime

cétogène classique ou avec TCM, mais non statistiquement significatif, à 4 mois (taux de 50 % vs 18 %, $p = 0,07$);

- deux ECRA [Sharma *et al.*, 2016; Sharma *et al.*, 2013] montrent un effet statistiquement significatif en faveur d'un régime Atkins modifié à 3 mois (taux de 56 % vs 8 %, $p < 0,0001$ et taux de 52 % vs 12 %, $p < 0,0001$, respectivement);
- aucune étude n'a abordé ce paramètre d'évaluation à l'aide d'une formule nutritionnelle.

4.1.1.2. Diminution de plus de 90 % des crises

Quatre études rapportent des résultats montrant un taux de diminution des crises d'épilepsie de plus de 90 % chez des enfants épileptiques suivant un régime céto­gène en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier.

L'étude de Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2008] est un ECRA qui compare 73 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime céto­gène classique 4:1, 3:1 ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 72 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire était l'évaluation de la diminution de la fréquence des crises. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime céto­gène a permis à 7 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 90 % comparativement à 0 % des sujets dans le groupe contrôle, et cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,0582$). Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude de Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare 50 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique à 52 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire était d'évaluer le contrôle des crises à 3 mois d'intervention. Selon l'analyse des données en intention de traitement après cette période, l'utilisation du régime céto­gène a permis à 30 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 90 % comparativement à 8 % des sujets dans le groupe contrôle, et cette différence observée est statistiquement significative ($p = 0,003$). Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

Une autre étude de Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2016] compare 41 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique à 40 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de l'étude était l'évaluation de la diminution de la fréquence des crises. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime céto­gène a permis à 20 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 90 %

comparativement à 5 % des sujets du groupe contrôle, mais cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,09$). Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude de Lambrechts et ses collaborateurs [Lambrechts *et al.*, 2017] est un ECRA qui compare 26 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 22 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la diminution de la fréquence des crises à 4 mois d'intervention. Les auteurs ont présenté les données d'une efficacité d'intervention menant à la diminution de 90 % des crises, mais sans toutefois en rapporter les résultats statistiques comparatifs. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 4 mois, l'utilisation du régime cétogène a permis à 24 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 90 % comparativement à 14 % des sujets dans le groupe contrôle. Des résultats intermédiaires après 1 mois, 6 semaines, 2 mois et 3 mois sont également présentés, soit respectivement des taux de 8 %, 8 %, 15 % et 19 % dans le groupe recevant le régime cétogène et des taux de 9 %, 0 %, 9 % et 5 % dans le groupe contrôle. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). Les auteurs soulignent également que les doses d'anticonvulsivants n'ont pas pu être gardées constantes tout au long du protocole. Les enfants candidats pour la chirurgie étaient aussi exclus de l'étude, ce qui peut avoir favorisé un meilleur taux de réponse au régime cétogène. De plus, des taux de réponse plus élevés peuvent être expliqués par la conception de l'étude qui permettait de remplacer les patients n'ayant pas effectué un premier suivi à 6 semaines.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, quatre études présentent des résultats concernant le taux d'efficacité d'un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique à diminuer la fréquence des crises épileptiques de plus de 90 % après 3 ou 4 mois d'intervention, en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier :

- un ECRA [Sharma *et al.*, 2013] montre un effet statistiquement significatif en faveur d'un régime Atkins modifié à 3 mois (taux de 30 % vs 7 %, $p = 0,003$);
- deux ECRA [Sharma *et al.*, 2016; Neal *et al.*, 2008] montrent un effet plus important en faveur d'un régime Atkins modifié à 3 mois, mais rapportent une différence non statistiquement significative (taux de 7 % vs 0 %, $p = 0,0583$ et taux de 20 % vs 5 %, $p = 0,09$, respectivement);
- un ECRA [Lambrechts *et al.*, 2017] montre un effet plus important en faveur d'un régime cétogène classique ou avec TCM à 4 mois (taux de 24 % vs 14 %), mais ne présente aucune analyse statistique;

- aucune étude n'a abordé ce paramètre d'évaluation avec uniquement un régime cétogène classique;
- aucune étude n'a abordé ce paramètre d'évaluation en utilisant une formule nutritionnelle cétogène.

4.1.1.3. Élimination complète des crises

Cinq études rapportent des résultats montrant une élimination complète des crises d'épilepsie chez des sujets enfants épileptiques suivant un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier.

L'étude de Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2008] est un ECRA qui compare 73 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1, 3:1 ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 72 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire était l'évaluation de la diminution de la fréquence des crises. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'élimination complète des crises n'est observée que chez 1 % des sujets du groupe recevant le régime cétogène et chez aucun sujet du groupe contrôle. Aucune analyse statistique comparative n'est rapportée. Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude de Kang et ses collaborateurs [Kang *et al.*, 2013] est une étude de cohorte rétrospective qui rapporte des observations d'enfants atteints de spasmes infantiles avec dysplasie corticale focale, dont 21 sujets avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène de ratio non spécifié en complément au traitement antiépileptique et 51 sujets recevant des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier. Un des objectifs était d'évaluer l'efficacité des interventions à éliminer complètement les crises, ce qui a été observé chez 33 % des sujets recevant un régime cétogène et chez 16 % des sujets recevant des médicaments antiépileptiques sans régime particulier. Aucune analyse statistique comparative n'est rapportée. Il est à noter que les durées d'intervention au moment de l'évaluation de ce paramètre ne sont pas rapportées par les auteurs. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles soulignées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, la population étudiée ne constitue qu'une fraction des différents cas d'épilepsie réfractaire, ce qui peut rendre les résultats d'efficacité moins représentatifs de ceux qui auraient été obtenus si les sujets avaient été atteints de divers types d'épilepsie réfractaire. Habituellement, un patient avec spasme épileptique réfractaire à la médication usuelle n'est pas un candidat à l'initiation d'un régime cétogène car d'autres options sont privilégiées telle l'ACTH, la chirurgie lors de spasme infantile lésionnel ou une thérapie ciblée en présence de certaines étiologies génétiques spécifiques.

L'étude de Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare 50 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique à 52 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs

médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de cette étude était le contrôle des crises à 3 mois d'intervention. Selon l'analyse des données en intention de traitement après cette période, l'utilisation du régime cétogène a permis à 10 % des sujets d'éliminer complètement les crises comparativement à aucun des sujets dans le groupe contrôle. Ces résultats ne sont toutefois accompagnés d'aucune analyse statistique. Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

Une autre étude de Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2016] compare 41 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique à 40 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de l'étude était l'évaluation de la diminution de la fréquence des crises. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène a permis à 15 % des sujets d'éliminer complètement les crises comparativement à 5 % des sujets du groupe contrôle, mais cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,26$). Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude de Lambrechts et ses collaborateurs [Lambrechts *et al.*, 2017] est un ECRA qui compare 26 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 22 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la diminution de la fréquence des crises à 4 mois d'intervention. Les auteurs ont présenté les données d'une efficacité d'intervention menant à l'élimination complète des crises, mais sans toutefois en rapporter les résultats statistiques comparatifs. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 4 mois, l'utilisation du régime cétogène a permis à 12 % des sujets d'éliminer complètement les crises comparativement à 9 % des sujets dans le groupe contrôle. Des résultats intermédiaires après 1 mois, 6 semaines, 2 mois et 3 mois sont également présentés, soit respectivement des taux de 8 %, 8 %, 8 % et 4 % dans le groupe recevant le régime cétogène et des taux de 5 %, 0 %, 9 % et 5 % dans le groupe contrôle. Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, cinq études présentent des résultats concernant le taux d'efficacité d'un régime cétogène, après 3 ou 4 mois d'intervention, à éliminer complètement les crises épileptiques en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards :

- deux ECRA [Lambrechts *et al.*, 2017; Neal *et al.*, 2008] montrent un effet plus important en faveur d'un régime cétogène classique ou avec TCM,

mais ne présentent aucune analyse statistique (taux de 12 % vs 9 % à 4 mois et taux de 1 % vs 0 % à 3 mois, respectivement);

- deux ECRA montrent un effet plus important en faveur d'un régime Atkins modifié. Une des études [Sharma *et al.*, 2016] rapporte un effet non statistiquement significatif à 3 mois (taux de 15 % vs 5 %, $p = 0,26$) alors que l'autre [Sharma *et al.*, 2013] ne présente aucune analyse statistique (taux de 10 % vs 0 % à 3 mois);
- une étude observationnelle [Kang *et al.*, 2013] montre un effet plus important en faveur d'un régime cétogène non défini (taux de 33 % vs 16 %), mais ne présente aucune analyse statistique;
- aucune étude n'a abordé ce paramètre d'évaluation à l'aide d'une formule nutritionnelle.

4.1.1.4. Effet sur la fréquence des crises

Cinq études rapportent des résultats montrant les changements moyens dans la fréquence des crises d'épilepsie chez des sujets enfants suivant un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier.

L'étude de Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2008] est un ECRA qui compare 73 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1, 3:1 ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 72 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire était l'évaluation de la diminution de la fréquence des crises. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène a permis de diminuer en moyenne la fréquence des crises de 58 % alors que l'effet observé chez les sujets sans régime particulier était une augmentation moyenne de 37 %. Cette différence observée est statistiquement significative ($p < 0,0001$). Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude publiée par El-Rashidy et ses collaborateurs [El-Rashidy *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare 10 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle (ketoCal^{MD} 4:1) en complément au traitement antiépileptique à 15 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). Un des objectifs était d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 en présence d'épilepsie réfractaire. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 a permis de diminuer en moyenne la fréquence des crises de 58 % alors que l'effet observé chez les sujets sans régime particulier était une augmentation moyenne de 6 %. Cette différence observée est statistiquement significative ($p < 0,000$). Après 6 mois d'intervention, l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 a permis de diminuer en moyenne la fréquence des crises de 71 % alors que l'effet observé chez les sujets sans régime particulier était une diminution moyenne de 8 %. Cette différence observée est

statistiquement significative ($p = 0,000$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles qui sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était limité.

L'étude de Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare 50 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique à 52 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire était le contrôle des crises à 3 mois d'intervention. Selon l'analyse des données en intention de traitement après cette période, l'utilisation du régime cétogène a permis de diminuer en moyenne la fréquence des crises de 41 % alors que l'effet observé chez les sujets sans régime particulier était une diminution moyenne de 4 %. Cette différence observée est statistiquement significative ($p = 0,003$). Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

Une autre étude de Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2016] compare 41 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique à 40 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de l'étude était l'évaluation de la diminution de la fréquence des crises. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène a permis de diminuer en moyenne la fréquence des crises de 52 % alors que l'effet observé chez les sujets sans régime particulier était une augmentation moyenne de 19 %. Cette différence observée est statistiquement significative ($p < 0,0001$). Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude de Lambrechts et ses collaborateurs [Lambrechts *et al.*, 2017] est un ECRA qui compare 26 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 22 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la diminution de la fréquence des crises à 4 mois d'intervention. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 4 mois, l'utilisation du régime cétogène a permis de diminuer en moyenne la fréquence des crises de 44 % alors que l'effet observé chez les sujets sans régime particulier était une diminution moyenne de 1 %. Cette différence observée est statistiquement significative ($p = 0,024$). Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, cinq études présentent des résultats concernant l'effet moyen sur la fréquence des crises d'un régime cétogène, après 3, 4 ou 6 mois d'intervention, en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards :

- deux ECRA [Sharma *et al.*, 2016; Sharma *et al.*, 2013] montrent un effet statistiquement significatif en faveur d'un régime Atkins modifié à 3 mois (effet moyen de -41 % vs -4 %, $p = 0,003$ et effet moyen de -52 % vs +19 %, $p = 0,024$, respectivement);
- deux ECRA [Lambrechts *et al.*, 2017; Neal *et al.*, 2008] montrent un effet statistiquement significatif en faveur d'un régime cétogène classique ou avec TCM (effet moyen de -44 % vs -1 %, $p = 0,024$ à 4 mois, et effet moyen de -58 % vs +37 %, $p < 0,0001$ à 3 mois, respectivement);
- une étude observationnelle [El-Rashidy *et al.*, 2013] montre un effet statistiquement significatif en faveur d'un régime cétogène classique à l'aide de la formule nutritionnelle ketoCal^{MD} 4:1 (effet moyen à 3 mois de -58 % vs +6 %, $p = 0,000$ et effet moyen à 6 mois de -71 % vs -8 %, $p = 0,000$, respectivement).

4.1.1.5. Effet sur la sévérité des crises

Deux études rapportent des résultats montrant les changements dans la sévérité des crises d'épilepsie chez des sujets enfants suivant un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier.

L'étude publiée par El-Rashidy et ses collaborateurs [El-Rashidy *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare 10 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle (ketoCal^{MD} 4:1) en complément au traitement antiépileptique à 15 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). Un des objectifs était d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 pour le traitement de l'épilepsie réfractaire en mesurant la sévérité des crises avec le score Chalfont. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 a permis de diminuer en moyenne la sévérité des crises de 32 % alors que l'effet observé chez les sujets sans régime particulier était une diminution moyenne de 0,5 %. Cette différence observée est statistiquement significative ($p < 0,000$). Après 6 mois d'intervention, l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 a permis de diminuer en moyenne la sévérité des crises de 36 % alors que l'effet observé chez les sujets sans régime particulier était une diminution moyenne de 2 %. Cette différence observée est statistiquement significative ($p = 0,000$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était limité.

Les articles publiés par IJff et ses collaborateurs [IJff *et al.*, 2016] et par Lambrechts et ses collaborateurs [Lambrechts *et al.*, 2017] sont issus d'un même ECRA. Elles comparent respectivement 28 et 26 enfants souffrant d'épilepsie réfractaire et recevant un régime cétogène classique ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 22 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). Un des objectifs secondaires de cet ECRA était d'évaluer l'effet des interventions sur la sévérité des crises. Dans leur

publication, Lambrechts et ses collaborateurs présentent des résultats concernant l'amélioration du score *National Hospital Seizure Severity Scale* (NHS3). Selon l'analyse des données en intention de traitement après 6 semaines, l'utilisation du régime cétogène a permis à 58 % des sujets d'améliorer le score de sévérité des crises comparativement à 18 % des sujets du groupe contrôle, et cette différence observée est statistiquement significative ($p = 0,006$). Après 4 mois, l'utilisation du régime cétogène a permis à 65 % des sujets d'améliorer le score de sévérité des crises comparativement à 37 % des sujets du groupe contrôle, et cette différence observée n'est plus statistiquement significative ($p = 0,07$). De leur côté, IJff et ses collaborateurs présentent dans leur publication des résultats de score *Hague Restrictions in Childhood Epilepsy Scale* (HARCES) évaluant la sévérité des crises. Après 4 mois d'intervention, le score moyen est de 6,1 chez les sujets recevant un régime cétogène et de 7,3 chez les sujets sans régime particulier. Cette différence observée est statistiquement significative et démontre que les crises sont moins sévères dans le groupe recevant le régime cétogène ($p = 0,038$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles qui sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). Les auteurs soulignent également que les doses d'anticonvulsivants n'ont pas pu être gardées constantes tout au long du protocole.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, deux études présentent des résultats concernant l'effet moyen ou le taux d'amélioration de la sévérité des crises avec un régime cétogène, après 6 semaines, 3 mois, 4 mois ou 6 mois d'intervention, en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards :

- un ECRA montre, par l'entremise de deux publications, un effet à l'aide du score NHS3 qui est statistiquement significatif à 6 semaines en faveur d'un régime cétogène classique ou avec TCM (taux d'amélioration de 58 % vs 18 %, $p = 0,006$), mais non statistiquement significatif à 4 mois (taux d'amélioration de 65 % vs 35 %, $p = 0,070$) [Lambrechts *et al.*, 2017], alors que le score HARCES est significativement moins élevé après 4 mois de régime cétogène classique ou avec TCM (score de 6,1 vs 7,3, $p = 0,038$) [IJff *et al.*, 2016];
- une étude observationnelle [El-Rashidy *et al.*, 2013] montre une diminution de la sévérité des crises statistiquement significative en faveur d'un régime cétogène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle commerciale 4:1 (effet moyen à 3 mois de -32 % vs -0,5 %, $p = 0,000$ et effet moyen à 6 mois de -36 % vs -2 %, $p = 0,000$).

4.1.1.6. Amélioration de la qualité de vie

Une seule étude rapporte des résultats concernant l'influence du régime cétogène sur la qualité de vie d'enfants avec épilepsie réfractaire ainsi que celle de leurs parents.

L'ECRA dont les résultats sont décrits dans l'article publié par de Kinderen et ses collaborateurs [de Kinderen *et al.*, 2016] avait comme objectif secondaire l'analyse de la qualité de vie d'enfants avec épilepsie réfractaire et de celle de leurs parents. Cette étude compare la qualité de vie de 26 enfants (et de leurs parents) avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à celle de 22 enfants (et de leurs parents) avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). Après 4 mois d'intervention, la qualité de vie chez les enfants et leurs parents n'était pas significativement différente entre les groupes (valeur de *p* non rapportée). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). Les auteurs soulignent également que les doses d'anticonvulsivants n'ont pas pu être gardées constantes tout au long du protocole.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, un ECRA [de Kinderen *et al.*, 2016] présente des résultats concernant la qualité de vie (des enfants et de leurs parents) après 4 mois d'intervention avec un régime cétogène en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards. Cette étude ne démontre aucune différence statistiquement significative entre les groupes.

4.1.1.7. Amélioration des capacités cognitives et comportementales

Deux études rapportent des résultats concernant l'influence du régime cétogène sur les capacités cognitives et comportementales.

L'article publié par IJff et ses collaborateurs [IJff *et al.*, 2016] rapporte les résultats issus d'un ECRA ayant comme objectif secondaire l'évaluation neurocognitive d'enfants avec épilepsie réfractaire. Cette étude compare les habiletés cognitives et comportementales de 28 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 22 enfants avec épilepsie réfractaire recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). Après 4 mois d'intervention, les enfants suivant un régime cétogène étaient significativement plus actifs ($p = 0,005$) et plus productifs ($p = 0,039$) comparés à ceux du groupe contrôle. Par ailleurs, le score attribué pour le comportement anxieux et l'humeur changeante en utilisant l'outil d'évaluation *Social Emotional Questionnaire* (SEV) était significativement inférieur dans le groupe recevant le régime cétogène ($p = 0,049$), alors que le score attribué pour la tension et l'anxiété en utilisant l'outil d'évaluation *Profile of Mood States* (POMS) n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les groupes. D'autres paramètres cognitifs et comportementaux (dépression, hostilité, inertie, confusion, relations avec les pairs, dépendance, symptômes émotionnels,

problèmes de conduite, hyperactivité, comportement prosocial, déficit d'attention et comportement autistique) ont tous révélé des résultats d'évaluation sans différence statistiquement significative entre les groupes. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). Les auteurs soulignent également que les doses d'anticonvulsivants n'ont pas pu être gardées constantes tout au long du protocole.

L'étude de Liu et ses collaborateurs [Liu *et al.*, 2019] est une étude rétrospective dont l'un des objectifs était l'évaluation neurocognitive d'enfants atteints du syndrome de Dravet. Pour ce paramètre d'évaluation, cette étude compare 20 enfants avec ce type d'épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 20 enfants avec la même condition recevant uniquement leur traitement antiépileptique (groupe contrôle). Après 6 mois d'intervention, les paramètres neurocognitifs évalués avec l'outil *Gesell developmental schedules*, soit la motricité globale, la motricité fine, le comportement adaptatif, le langage et les habiletés sociales et personnelles, se sont avérés sans différence statistiquement significative entre les groupes. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles qui sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le syndrome de Dravet est une forme d'épilepsie réfractaire rare, et donc les résultats obtenus dans cette étude ne sont pas forcément représentatifs de la population souffrant d'épilepsie réfractaire en général. D'ailleurs, les paramètres cognitifs chez les patients avec encéphalopathie épileptogène peuvent varier rapidement avec le contrôle des crises et la durée de suivi peut être insuffisante. Une évaluation après 12, 18 ou 24 mois de thérapie aurait eu plus de validité clinique. Par ailleurs, les auteurs soulignent que le régime cétogène est une thérapie de deuxième ligne, ce qui s'est traduit par le fait que les enfants traités avec ce régime souffraient de crises plus sévères que ceux du groupe contrôle. De plus, il est rapporté qu'un biais d'échantillonnage n'a pu être évité en raison du nombre limité de résultats de développement neurocognitif disponibles pour les enfants non traités avec le régime cétogène. Enfin, la version du seul outil d'évaluation du développement neurocognitif utilisé dans l'étude n'est pas décrite, mais l'outil est susceptible de ne pas répondre aux standards de rigueur actuels.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, deux études présentent des résultats concernant les capacités cognitives et comportementales après 4 mois et 6 mois d'intervention avec un régime cétogène en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards :

- un ECRA [IJff *et al.*, 2016] montre que les enfants suivant un régime cétogène étaient significativement plus actifs ($p = 0,005$), plus productifs ($p = 0,039$) et moins anxieux ($p = 0,049$) comparés à ceux du groupe contrôle;
- une étude observationnelle [Liu *et al.*, 2019] ne montre aucune différence dans l'évolution du quotient de développement dans le temps entre les groupes selon l'outil *Gesell developmental schedules*.

4.1.1.8. Sommaire des revues systématiques

Parmi les documents sélectionnés, trois RS, dont une avec méta-analyse, rapportent des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'efficacité évalués d'un régime cétogène dans un contexte d'épilepsie réfractaire en établissant une comparaison avec une alimentation sans régime particulier.

La publication de Martin-McGill et ses collaborateurs [Martin-McGill *et al.*, 2018] est une RS de bonne qualité méthodologique faisant une description narrative de l'efficacité, chez des sujets majoritairement enfants, d'un régime cétogène en comparaison des soins antiépileptiques habituels. En raison d'aspects cliniques et méthodologiques hétérogènes, aucune méta-analyse n'a été effectuée. Les paramètres d'efficacité évalués sont la diminution des crises de 50 % ou plus, l'élimination complète des crises, l'amélioration de la qualité de vie et l'amélioration des capacités cognitives et comportementales. Dans cette RS, 5 ECRA incluant 452 sujets rapportent des résultats concernant la diminution des crises de 50 % et toutes les études montrent une différence statistiquement significative à l'avantage du régime cétogène classique, 4 ECRA incluant 350 sujets rapportent des résultats concernant l'obtention d'une absence de crise et aucune de ces études ne rapporte de différence statistiquement significative, 1 ECRA incluant 58 sujets rapporte des résultats sur la qualité de vie d'enfants et de leurs aidants sans différence statistiquement significative entre les groupes et 1 ECRA incluant 58 sujets rapporte qu'en comparaison des soins antiépileptiques habituels, le régime cétogène a permis une augmentation significative du niveau d'activité et de productivité ainsi qu'une diminution significative de l'anxiété. Les auteurs concluent que les résultats de cette RS sont favorables à l'utilisation d'un régime cétogène chez des sujets atteints d'épilepsie réfractaire lorsque ces derniers ne sont pas candidats à une intervention chirurgicale. Le nombre restreint d'études et la faible taille des échantillons sont toutefois des limites à considérer. De plus, cette RS n'a pas abordé séparément l'efficacité chez l'enfant et chez l'adulte, et n'a pas fait de distinction concernant l'analyse des résultats en fonction de l'âge et du type de crises épileptiques.

La publication de Zhang et ses collaborateurs [Zhang *et al.*, 2018] est une RS avec méta-analyse de qualité méthodologique moyenne qui compare, chez des enfants avec épilepsie réfractaire, l'efficacité du régime cétogène classique, du régime cétogène avec TCM ou du régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique à celle du traitement avec les médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier. Cette RS comprend 3 ECRA incluant 295 sujets rapportant des résultats, après 3 ou 4 mois d'intervention, sur la diminution de 50 % des crises, la diminution de 90 % des crises, l'élimination complète des crises et l'effet moyen sur la fréquence des crises. Les résultats de la méta-analyse montrent que la proportion de sujets qui ont eu une diminution de 50 % des crises (RR de 4,65 [IC à 95 % : 2,75 ; 7,85] ; $p < 0,00001$) et une diminution de 90 % des crises (RR de 3,42 [IC à 95 % : 1,61 ; 7,29] ; $p = 0,001$) est significativement plus importante chez ceux qui suivaient l'une ou l'autre des variantes du régime cétogène. La proportion de sujets qui ont eu une élimination complète des crises (RR de 3,12 [IC à 95 % : 0,91 ; 10,70] ; $p = 0,07$) est aussi plus importante chez ceux qui suivaient l'une ou l'autre des variantes du régime cétogène, mais pas de façon

statistiquement significative malgré l'interprétation différente qu'en font les auteurs. Les résultats de ces trois méta-analyses ont été établis à l'aide d'un modèle à effet fixe puisqu'aucune hétérogénéité n'était détectée. Concernant la diminution moyenne des crises, la méta-analyse, qui a également été faite selon un modèle à effet fixe malgré la détection d'une faible hétérogénéité, montre une diminution moyenne des crises significativement supérieure avec un régime cétogène comparativement au traitement antiépileptique habituel (pourcentage moyen des crises de -46,41 [IC à 95 % : -62,03 ; -30,78] ; $p < 0,00001$). Les auteurs de cette RS concluent que la prise d'un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique habituel semble prometteuse pour les enfants atteints d'épilepsie réfractaire. Il y a toutefois certaines limites à considérer dans cette RS : l'analyse des résultats ne tient pas compte de l'âge des enfants ou du type de crises épileptiques, le nombre d'études recensées était restreint, ce qui a forcé le regroupement pour les méta-analyses des différentes variantes du régime cétogène provenant d'études avec des tailles d'échantillons faibles.

La publication de van Berkel et ses collaborateurs [van Berkel *et al.*, 2018] est une RS de qualité méthodologique faible faisant une description narrative des effets cognitifs d'un régime cétogène chez des sujets souffrant d'épilepsie. Cette RS a tiré des conclusions en rassemblant les résultats de 12 études rétrospectives, 15 études prospectives et 1 ECRA, incluant au total 944 sujets. Les auteurs concluent que les résultats provenant de l'expérience patient montrent une amélioration de la vigilance, de l'attention et de la cognition globale des sujets souffrant d'épilepsie lorsqu'ils suivent un régime cétogène. Les tests neuropsychologiques ne montrent toutefois qu'une amélioration de la vigilance, sans amélioration de la cognition globale. Selon l'analyse des auteurs, l'amélioration de la cognition est à la fois due à la diminution de la fréquence des crises et à des effets directs d'un régime cétogène sur la cognition. Les améliorations cognitives observées ne semblent pas liées à la diminution de la médication, à l'âge, au type de régime cétogène ni à l'amélioration du sommeil. Une limite importante à cette RS est que les études incluses sont pour la plupart des études observationnelles non comparatives ayant de faibles tailles d'échantillons. De plus, les études recensées rapportaient des résultats de sujets enfants et adultes, bien que peu nombreuses concernant les sujets adultes.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, trois RS, dont une avec méta-analyse, rapportent des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'efficacité évalués d'un régime cétogène en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards et une alimentation sans régime particulier :

- une RS [Martin-McGill *et al.*, 2018] fait une revue narrative décrivant une incidence de la diminution de plus de 50 % des crises significativement plus importante avec un régime cétogène, ne montrant aucune différence statistiquement significative concernant l'élimination complète des crises, aucune différence statistiquement significative concernant la qualité de vie des enfants ou de leurs parents, confirmant une augmentation statistiquement significative de la productivité et de l'activité en présence d'un régime cétogène

et une diminution statistiquement significative de l'anxiété chez les enfants recevant un régime cétogène;

- une RS [Zhang *et al.*, 2018] avec méta-analyse montre des taux de diminution des crises de 50 % ou plus et de 90 % ou plus ainsi qu'une diminution moyenne de la fréquence des crises significativement plus importants avec un régime cétogène. Le taux d'élimination complète des crises n'est cependant pas significativement différent de celui du groupe contrôle;
- une RS [van Berkel *et al.*, 2018] fait une revue narrative décrivant une augmentation statistiquement significative du niveau de vigilance, d'attention et de cognition globale des enfants recevant un régime cétogène.

4.1.2. Le régime cétogène classique comparé à tout autre traitement

Parmi les publications retenues, 15 études ont évalué l'efficacité du régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique pour réduire la fréquence des crises d'épilepsie en comparaison d'autres interventions chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire. Dans trois de ces études, une formule commerciale a été utilisée pour combler l'apport nutritionnel cétogène [Karimzadeh *et al.*, 2019; El-Rashidy *et al.*, 2013; Kossoff *et al.*, 2008]. La composition du régime cétogène classique utilisé était caractérisée par un ratio lipides : non-lipides de 3:1 ou 4:1 dans 10 de ces études [Dressler *et al.*, 2019; Karimzadeh *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2016; El-Rashidy *et al.*, 2013; Groomes *et al.*, 2011; Raju *et al.*, 2011; Neal *et al.*, 2009; Porta *et al.*, 2009; Seo *et al.*, 2007; Schwartz *et al.*, 1989]. Dans les cinq autres études retenues, la composition du régime cétogène classique utilisé était non spécifiée [Ghazavi *et al.*, 2014; Kang *et al.*, 2013; Miranda *et al.*, 2011; Kossoff *et al.*, 2008] ou caractérisée par un ratio lipides : non-lipides variable incluant 2:1 ou 1:1 chez certains sujets [Wibisono *et al.*, 2015]. Les 15 études portent explicitement sur des sujets ayant une épilepsie réfractaire à la médication antiépileptique, à l'exception de trois études où il n'est pas clair que l'épilepsie de tous les participants était réfractaire [Dressler *et al.*, 2019; Kang *et al.*, 2013; Kossoff *et al.*, 2008]. Dans l'ensemble, ces 15 études comportent un ou plusieurs des paramètres d'évaluation suivants : le taux de diminution de la fréquence des crises de plus de 50 %, le taux de diminution de la fréquence des crises de plus de 90 %, le taux d'élimination complète des crises, l'effet moyen sur la fréquence des crises et l'effet moyen de la sévérité des crises. Par ailleurs, quatre des RS retenues, dont une avec méta-analyse, rapportent des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'efficacité évalués d'un régime cétogène en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire en établissant une comparaison avec toute autre intervention.

4.1.2.1. Diminution de plus de 50 % des crises

Onze études rapportent des résultats relatifs à un taux de diminution des crises d'épilepsie de plus de 50 % chez des sujets enfants épileptiques suivant un régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'autres types d'intervention.

L'étude de Schwartz et ses collaborateurs [Schwartz *et al.*, 1989] est une étude de cohorte prospective dans laquelle 24 enfants avec épilepsie réfractaire ont reçu un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique et 39 enfants avec épilepsie réfractaire ont reçu un régime cétogène avec 60 % ou 30 % TCM en complément au traitement antiépileptique. Un des objectifs était l'évaluation du contrôle des crises. Après 6 semaines d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 92 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 74 % des sujets du groupe ayant reçu un régime cétogène avec TCM (incluant le régime cétogène avec 60 % TCM et celui avec 30 % TCM). Ces résultats ne sont accompagnés d'aucune analyse statistique. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, certains enfants ont changé d'intervention en cours de protocole en raison d'une réponse non adéquate ou de la présence d'effets indésirables. Le nombre total d'interventions analysées est alors supérieur au nombre de sujets. Quatre sujets adultes faisaient partie de la cohorte initiale et il y a une ambiguïté concernant la présence ou non de ces sujets adultes dans la présentation des résultats d'efficacité des variantes de régimes. Finalement, la période de suivi de 6 semaines est trop courte pour qu'on puisse en tirer des conclusions.

L'étude de Seo et ses collaborateurs [Seo *et al.*, 2007] est un ECRA qui compare 40 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 36 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 3:1 en complément au traitement antiépileptique. L'objectif primaire de cette étude était l'évaluation de la diminution des crises par rapport à leur niveau basal. Les auteurs ont tout de même rapporté les résultats du taux d'efficacité d'intervention menant à la diminution de 50 % des crises. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique 4:1 a permis à 85 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 72 % des sujets du groupe ayant reçu un régime cétogène classique 3:1, et cette différence observée est statistiquement significative ($p = 0,041$). Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude de Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2009] est un ECRA qui compare 74 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique majoritairement 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 72 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène avec TCM en complément au traitement antiépileptique. L'objectif primaire de cette étude était l'évaluation du changement de la fréquence des crises par rapport à leurs niveaux basaux. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique 4:1 a permis à 25 % des sujets de diminuer la fréquence

des crises de plus de 50 % comparativement à 29 % des sujets du groupe ayant reçu un régime cétogène avec TCM, mais cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,578$). Des résultats après 6 et 12 mois sont également présentés, soit respectivement des taux de 25 % et 28 % dans le groupe du régime cétogène classique 4:1 et des taux de 19 % et 22 % dans le groupe du régime cétogène avec TCM, sans différence statistiquement significative entre les groupes. Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude de Porta et ses collaborateurs [Porta *et al.*, 2009] est une étude de cohorte rétrospective qui compare 17 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 ou 3:1 en complément au traitement antiépileptique à 10 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Un des objectifs principaux était l'évaluation de l'efficacité relative de ces régimes. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 65 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 20 % des sujets du groupe ayant reçu le régime Atkins, et cette différence observée est statistiquement significative ($p = 0,03$). Des résultats après 1, 6 et 12 mois de régime sont également présentés, soit 59 %, 41 % et 24 % de sujets présentant une diminution de la fréquence des crises de plus de 50 % pour le régime cétogène classique ainsi que 50 %, 20 % et 10 % pour le régime Atkins modifié. Aux temps de suivi de 1 et 6 mois, aucune différence statistiquement significative entre ces deux régimes n'est observée concernant l'efficacité à diminuer la fréquence des crises de plus de 50 %, tandis que l'analyse statistique au temps de suivi de 12 mois n'est pas disponible. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, il faut considérer la nature rétrospective de l'étude et le petit nombre de sujets dans chaque groupe.

L'étude de Groomes et ses collaborateurs [Groomes *et al.*, 2011] est une étude de cohorte rétrospective comprenant 4 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique, 4 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 3:1 en complément au traitement antiépileptique et 13 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Le principal objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de ces régimes, bien qu'aucune analyse statistique comparative n'ait été effectuée. Après 1 mois d'intervention, les taux de diminution de la fréquence des crises de plus de 50 % chez les sujets recevant un régime cétogène classique 4:1, un régime cétogène classique 3:1 et un régime Atkins modifié sont respectivement de 75 %, 75 % et 77 %. Après 3 mois d'intervention, ces taux sont respectivement de 75 %, 75 % et 92 %. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles qui sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). S'ajoutent à cela la nature rétrospective de l'étude et le très petit nombre de sujets dans chaque groupe.

L'étude de Miranda et ses collaborateurs [Miranda *et al.*, 2011] est une étude de cohorte prospective comparée à une cohorte rétrospective. Dans cette étude, 50 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique de ratio non spécifié (cohorte rétrospective), dont certains avec une formule nutritionnelle sans que les résultats puissent être isolés de ceux des autres sujets du groupe, en complément au traitement antiépileptique ont été comparés à 33 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié (cohorte prospective) en complément au traitement antiépileptique. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de ces régimes. Après 6 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 60 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 39 % des sujets du groupe ayant reçu le régime Atkins modifié, mais cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,06$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). Par ailleurs, le ratio lipides : non-lipides du régime cétogène classique est non spécifié, bien que plusieurs sujets aient eu recours à des formules nutritionnelles cétogènes lors de l'étude. En outre, les sujets traités avec le régime cétogène classique faisaient partie d'une cohorte rétrospective et on remarque que les sujets ayant suivi le régime Atkins modifié étaient en moyenne plus âgés, ce qui peut avoir influencé l'efficacité des régimes.

L'étude de Raju et ses collaborateurs [Raju *et al.*, 2011] est un ECRA qui compare 19 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 19 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 2,5:1 en complément au traitement antiépileptique. L'objectif primaire de cette étude était l'évaluation de la proportion de sujets présentant une diminution de plus de 50 % de leurs crises en réponse aux régimes. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 58 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 63 % des sujets du groupe ayant reçu le régime classique 2,5:1 et la différence observée n'est pas statistiquement significative. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles qui sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était petit.

L'étude de Ghazavi et ses collaborateurs [Ghazavi *et al.*, 2014] est une étude de cohorte prospective qui compare 20 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique à 20 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Le principal objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de ces régimes. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 70 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comme pour 70 % des sujets du groupe ayant suivi le régime Atkins modifié. Aucune différence statistiquement significative n'est observée ($p = 1$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était petit et la période d'étude des deux cohortes n'était pas simultanée, ce qui met en doute la comparabilité des cohortes. Par ailleurs, même si le recrutement de la deuxième cohorte s'est effectué de façon que les

caractéristiques des sujets soient similaires à ceux de la première cohorte en termes d'âge et de fréquence basale des crises, l'absence de randomisation ne permet pas d'équilibrer les facteurs pronostiques (dont ceux non connus), et effectivement on remarque plusieurs différences relatives au type de crises et de syndromes épileptiques entre les deux groupes. Aucune analyse statistique de ces différences n'a été réalisée et des biais ont possiblement été introduits. Il est aussi à noter que le régime cétogène classique utilisé dans cette étude impliquait un apport calorique quotidien réduit à 75 %, ce qui n'est pas habituel.

L'étude de Wibisono et ses collaborateurs [Wibisono *et al.*, 2015] est une étude de cohorte rétrospective comprenant 24 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique majoritairement 4:1 ou 3:1 en complément au traitement antiépileptique, 16 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène avec TCM en complément au traitement antiépileptique et 8 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié. Un des objectifs de cette étude était d'évaluer l'efficacité de ces régimes, mais les résultats ne sont pas accompagnés d'analyses statistiques comparatives. Les taux de diminution de la fréquence des crises de plus de 50 % chez les sujets recevant un régime cétogène classique, un régime cétogène avec TCM et un régime Atkins modifié sont respectivement de 71 %, 100 % et 63 %. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, il est à noter que, en raison de la nature rétrospective de cette étude, les durées d'intervention pour ce paramètre d'évaluation sont variables d'un sujet à l'autre et que le moment du suivi va de 3 à 27 mois. On doit aussi souligner que le ratio lipides : non-lipides du régime de certains sujets appartenant au groupe recevant le régime cétogène classique était de 2:1 (3/24) ou de 1:1 (1/24), alors que dans le groupe suivant le régime Atkins modifié, le quart des sujets (4/16) avaient un régime avec un ratio 3:1 (pour les autres sujets de ce groupe, le ratio était inférieur). Par ailleurs, la petite taille de l'échantillon et le nombre inégal de patients dans chaque groupe sont également susceptibles d'avoir contribué au manque de puissance statistique.

L'étude de Kim et ses collaborateurs [Kim *et al.*, 2016] est un ECRA dont la population est constituée d'enfants avec épilepsie réfractaire et qui compare l'efficacité du régime cétogène classique 4:1 chez 51 sujets à celle du régime Atkins modifié chez 53 sujets, tous les deux en complément au traitement anticonvulsivant. L'un des objectifs primaires de l'étude était d'évaluer la diminution des crises après 3 et 6 mois d'intervention. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 43 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 42 % des sujets du groupe ayant reçu le régime Atkins modifié, et cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,527$). Après 6 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 39 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 36 % des sujets du groupe ayant suivi le régime Atkins modifié et cette différence observée n'est pas non plus statistiquement significative ($p = 0,321$). Des résultats sont également présentés par sous-groupes d'âge de 1 à 2 ans, de 2 à 6 ans et de 6 à 18 ans, également sans différence intergroupe statistiquement significative (voir le tableau E-17 des annexes complémentaires). L'efficacité générale des régimes semble

être plus importante dans le groupe d'âge le plus jeune et décroître en fonction de l'augmentation de l'âge, mais cette constatation n'est toutefois pas appuyée par une analyse statistique. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, une restriction énergétique de 75 % de l'apport quotidien recommandé a été appliquée au groupe du régime Atkins modifié et non à celui du régime cétogène classique.

L'étude de Karimzadeh et ses collaborateurs [Karimzadeh *et al.*, 2019] est un ECRA qui compare 24 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique avec une formule Ketocal^{MD} 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 21 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique non défini et sans l'utilisation de formule en complément au traitement antiépileptique. L'objectif primaire de cette étude est l'évaluation de l'efficacité des régimes. Les auteurs ont ainsi rapporté des résultats concernant le taux de sujets présentant une diminution de plus de 50 % des crises, mais sans les accompagner d'une analyse statistique comparative. Après 1 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique avec ketoCal^{MD} 4:1 a permis à 75 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 19 % des sujets du groupe ayant reçu le régime cétogène classique sans formule. Après 3 mois d'intervention, ces taux étaient respectivement de 54 % et 10 % alors qu'après 6 mois d'intervention, ils étaient de 42 % et 10 %. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, il est à noter que le régime cétogène utilisé sans formule a un ratio lipides : non-lipides non défini. D'ailleurs, 9 des sujets ont quitté l'étude parce que leur niveau de cétone sérique n'avait pas augmenté. Il importe également de mentionner que les taux d'efficacité observés correspondent au taux d'adhésion au régime.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, 11 études présentent des résultats concernant le taux d'efficacité d'un régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique à diminuer la fréquence des crises épileptiques de plus de 50 % en comparaison d'autres interventions.

- Six études comparent un régime cétogène classique au régime Atkins modifié :
 - une étude observationnelle [Porta *et al.*, 2009] montre un effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène classique 4:1 ou 3:1 à 3 mois (taux de 65 % vs 20 %, $p = 0,03$);
 - un ECRA [Kim *et al.*, 2016] ne montre aucune différence statistiquement significative entre le régime cétogène classique 4:1 et le régime Atkins modifié à 3 mois (taux de 43 % vs 42 %, $p = 0,527$);
 - une étude observationnelle [Groome *et al.*, 2011] montre un effet en défaveur du régime cétogène classique 4:1 ou 3:1 à 3 mois (taux de 75 % (3/4) vs 92 % (12/13)), mais ne présente aucune analyse statistique;

- une étude observationnelle [Wibisono *et al.*, 2015] montre un effet en faveur du régime cétogène classique 4:1 ou 3:1 (taux de 71 % vs 63 %), mais ne présente aucune analyse statistique;
- deux études observationnelles [Ghazavi *et al.*, 2014; Miranda *et al.*, 2011] ne montrent aucune différence statistiquement significative entre le régime cétogène classique de ratio non défini et le régime Atkins modifié (taux de 70 % vs 70 %, $p = 1$ et taux de 60 % vs 39 %, $p = 0,06$, respectivement).
- Trois études comparent un régime cétogène classique au régime cétogène avec TCM :
 - une étude observationnelle [Wibisono *et al.*, 2015] montre un effet, à un temps de suivi indéterminé, en défaveur du régime cétogène 4:1 ou 3:1 (taux de 71 % vs 100 %), mais ne présente aucune analyse statistique;
 - une étude observationnelle [Schwartz *et al.*, 1989] montre un effet à 6 semaines en faveur du régime cétogène 4:1 ou 3:1 (taux de 92 % vs 74 %), mais ne présente aucune analyse statistique;
 - un ECRA [Neal *et al.*, 2009] ne montre aucune différence statistiquement significative à 3 mois entre le régime cétogène classique 4:1 et le régime cétogène avec TCM (taux de 25 % vs 29 %, $p = 0,578$).
- Trois études comparent un régime cétogène classique 4:1 à un régime cétogène classique de plus faible ratio lipides : non-lipides :
 - un ECRA [Seo *et al.*, 2007] compare un régime cétogène classique 4:1 à un régime cétogène classique 3:1 et présente un effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène classique 4:1 (taux de 85 % vs 72 %, $p = 0,041$);
 - un ECRA [Raju *et al.*, 2011] compare un régime cétogène classique 4:1 à un régime cétogène classique 2,5:1 et ne présente aucune différence statistiquement significative entre les deux interventions (taux de 58 % vs 63 %);
 - une étude observationnelle [Groomes *et al.*, 2011] présente un effet similaire des régimes cétogènes classiques 4:1 et 3:1 à 3 mois (taux de 75 % (3/4) vs 75 % (3/4)) sans analyse statistique.
- Un ECRA [Karimzadeh *et al.*, 2019] compare un régime cétogène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle 4:1 à un régime cétogène classique sans formule nutritionnelle et présente un effet en faveur du régime cétogène classique avec formule cétogène (taux de 54 % vs 10 %, $p = 0,041$), mais sans analyse statistique.

4.1.2.2. Diminution de plus de 90 % des crises

Huit études rapportent des résultats relatifs à un taux de diminution des crises d'épilepsie de plus de 90 % chez des enfants épileptiques suivant un régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'autres types d'intervention.

L'étude de Schwartz et ses collaborateurs [Schwartz *et al.*, 1989] est une étude de cohorte prospective dans laquelle 24 enfants avec épilepsie réfractaire ont reçu un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique et 39 enfants avec épilepsie réfractaire ont reçu un régime cétogène avec 60 % TCM ou 30 % TCM en complément au traitement antiépileptique. Un des objectifs était l'évaluation du contrôle des crises. Après 6 semaines d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 46 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 90 % comparativement à 38 % des sujets ayant reçu un régime cétogène avec TCM. Ces résultats ne sont accompagnés d'aucune analyse statistique. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, certains enfants ont changé d'intervention en cours de protocole en raison d'une réponse non adéquate ou de la présence d'effets indésirables. Le nombre total d'interventions analysées est alors supérieur au nombre de sujets. Quatre sujets adultes faisaient partie de la cohorte initiale et il y a une ambiguïté concernant la présence ou non de ces sujets adultes dans la présentation des résultats d'efficacité des régimes. Finalement, la période de suivi de 6 semaines est trop courte pour qu'on puisse en tirer des conclusions.

L'étude de Seo et ses collaborateurs [Seo *et al.*, 2007] est un ECRA qui compare 40 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 36 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 3:1 en complément au traitement antiépileptique. L'objectif primaire de cette étude était l'évaluation de la diminution des crises par rapport à leur niveau basal. Les auteurs ont tout de même rapporté les résultats du taux d'efficacité d'intervention menant à la diminution de 90 % des crises, mais sans analyse statistique comparative explicite. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique 4:1 a permis à 60 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 90 % comparativement à 36 % des sujets du groupe ayant reçu un régime cétogène classique 3:1. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, il n'est pas possible de déterminer clairement à quels résultats s'applique l'analyse statistique comparative effectuée.

L'étude de Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2009] est un ECRA qui compare 74 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique majoritairement 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 72 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène avec TCM en complément au traitement antiépileptique. L'objectif primaire de cette étude était l'évaluation du changement de la fréquence des crises par rapport à leurs niveaux basaux. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique 4:1 a permis à 7 % des sujets de diminuer la fréquence

des crises de plus de 90 % comparativement à 3 % des sujets du groupe ayant reçu un régime cétogène avec TCM et cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,442$). Des résultats après 6 et 12 mois sont également présentés, soit respectivement des taux de 8 % et 6 % dans le groupe du régime cétogène classique 4:1 et des taux de 10 % et 10 % dans le groupe du régime cétogène avec TCM, sans différence statistiquement significative entre les groupes. Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude de Porta et ses collaborateurs [Porta *et al.*, 2009] est une étude de cohorte rétrospective qui compare 17 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 ou 3:1 en complément au traitement antiépileptique à 10 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Un des objectifs principaux était l'évaluation de l'efficacité relative de ces régimes. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 12 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 90 % comparativement à 10 % des sujets du groupe ayant reçu un régime Atkins, mais on ne mentionne pas explicitement si la différence observée est statistiquement significative. Des résultats après 1, 6 et 12 mois de régime sont également présentés sans analyse statistique explicite, soit 18 %, 12 % et 6 % de sujets présentant une diminution de la fréquence des crises de plus de 90 % pour le régime cétogène classique ainsi que 20 %, 20 % et 10 % pour le régime Atkins modifié. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était petit.

L'étude de Groomes et ses collaborateurs [Groomes *et al.*, 2011] est une étude de cohorte rétrospective comprenant 4 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique, 4 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 3:1 en complément au traitement antiépileptique et 13 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Le principal objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de ces régimes, bien qu'aucune analyse statistique comparative n'ait été effectuée. Après 1 mois d'intervention, les taux de diminution de la fréquence des crises de plus de 90 % chez les sujets recevant un régime cétogène classique 4:1, un régime cétogène classique 3:1 et un régime Atkins modifié sont respectivement de 50 %, 50 % et 31 %. Après 3 mois d'intervention, ces taux sont respectivement de 50 %, 50 % et 46 %. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était très petit.

L'étude de Miranda et ses collaborateurs [Miranda *et al.*, 2011] est une étude de cohorte prospective comparée à une cohorte rétrospective. Dans cette étude, 50 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique de ratio non spécifié (cohorte rétrospective), dont certains avec une formule nutritionnelle sans que les résultats puissent être isolés de ceux des autres sujets du groupe, en complément au traitement antiépileptique ont été comparés à 33 enfants avec épilepsie réfractaire

recevant un régime Atkins modifié (cohorte prospective) en complément au traitement antiépileptique. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de ces régimes. Après 6 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 34 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 90 % comparativement à 18 % des sujets du groupe ayant reçu le régime Atkins modifié, mais cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,11$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). Par ailleurs, le ratio lipides : non-lipides du régime cétogène classique est non spécifié, bien que plusieurs sujets aient eu recours à des formules nutritionnelles cétogènes lors de l'étude, et on remarque que les sujets ayant suivi le régime Atkins modifié étaient en moyenne plus âgés, ce qui peut avoir influencé l'efficacité des régimes.

L'étude de Wibisono et ses collaborateurs [Wibisono *et al.*, 2015] est une étude de cohorte rétrospective comprenant 24 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique majoritairement 4:1 ou 3:1 en complément au traitement antiépileptique, 16 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène avec TCM en complément au traitement antiépileptique et 8 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié. Un des objectifs de cette étude était d'évaluer l'efficacité de ces régimes, mais les résultats ne sont pas accompagnés d'analyses statistiques comparatives. Les taux de diminution de la fréquence des crises de plus de 90 % chez les sujets recevant un régime cétogène classique, un régime cétogène avec TCM et un régime Atkins modifié sont respectivement de 33 %, 44 % et 25 %. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, il est à noter que, en raison de la nature rétrospective de cette étude, les durées d'intervention pour ce paramètre d'évaluation sont variables d'un sujet à l'autre et que le moment du suivi allait de 3 à 27 mois. On doit aussi souligner que le ratio lipides : non-lipides du régime de certains sujets appartenant au groupe du régime cétogène classique était de 2:1 (3/24) ou de 1:1 (1/24), alors que dans le groupe du régime Atkins modifié, le quart des sujets (4/16) avaient un régime avec un ratio 3:1 (pour les autres sujets de ce groupe, le ratio était inférieur). De plus, il est difficile de déterminer si tous les sujets de l'étude ont une épilepsie qui peut être considérée comme étant réfractaire. Par ailleurs, la petite taille de l'échantillon et le nombre inégal de patients dans chaque groupe sont également susceptibles d'avoir contribué au manque de puissance statistique.

L'étude de Kim et ses collaborateurs [Kim *et al.*, 2016] est un ECRA dont la population est constituée d'enfants avec épilepsie réfractaire et qui compare l'efficacité du régime cétogène classique 4:1 chez 51 sujets à celle du régime Atkins modifié chez 53 sujets. L'un des objectifs primaires de l'étude était d'évaluer la diminution des crises après 3 et 6 mois d'intervention. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 37 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 90 % comparativement à 32 % des sujets du groupe ayant reçu le régime Atkins modifié, et cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,314$). Après 6 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 37 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 90 % comparativement à 30 % des sujets du groupe ayant reçu le

régime Atkins modifié, et cette différence observée n'est pas non plus statistiquement significative ($p = 0,474$). Des résultats sont également présentés par sous-groupes d'âge de 1 à 2 ans, de 2 à 6 ans et de 6 à 18 ans, également sans différence intergroupe statistiquement significative (voir le tableau 17). L'efficacité générale des régimes semble être plus importante dans le groupe d'âge le plus jeune et décroître en fonction de l'augmentation de l'âge, mais cette constatation n'est toutefois pas appuyée par une analyse statistique. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, une restriction énergétique de 75 % de l'apport quotidien recommandé a été appliquée au groupe du régime Atkins modifié et non à celui du régime cétogène classique.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, huit études présentent des résultats concernant le taux d'efficacité d'un régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique à diminuer la fréquence des crises épileptiques de plus de 90 % en comparaison d'autres interventions.

- Cinq études comparent un régime cétogène classique au régime Atkins modifié :
 - trois études observationnelles [Wibisono *et al.*, 2015; Groomes *et al.*, 2011; Porta *et al.*, 2009] montrent un effet en faveur du régime cétogène classique 4:1 ou 3:1, mais sans analyse statistique explicite (taux de 50 % vs 31 % à 3 mois, taux de 12 % vs 10 % à 3 mois et taux de 33 % vs 25 % à un temps de suivi indéterminé, respectivement);
 - un ECRA [Kim *et al.*, 2016] ne montre aucune différence statistiquement significative entre le régime cétogène classique 4:1 et le régime Atkins modifié à 3 mois (taux de 37 % vs 32 %, $p = 0,314$);
 - une étude observationnelle [Miranda *et al.*, 2011] ne montre aucune différence statistiquement significative à 6 mois entre le régime cétogène classique de ratio non spécifié et le régime Atkins modifié (taux de 34 % vs 18 %, $p = 0,11$).
- Trois études comparent un régime cétogène classique au régime cétogène avec TCM :
 - une étude observationnelle [Wibisono *et al.*, 2015] montre un effet, à un temps de suivi indéterminé, en défaveur du régime cétogène 4:1 ou 3:1 (taux de 33 % vs 44 %), mais ne présente aucune analyse statistique;
 - une étude observationnelle [Schwartz *et al.*, 1989] montre un effet à 6 semaines en faveur du régime cétogène 4:1 ou 3:1 (taux de 46 % vs 38 %), mais ne présente aucune analyse statistique;

- un ECRA [Neal et al., 2009] ne montre aucune différence statistiquement significative à 3 mois entre le régime cétogène classique 4:1 et le régime cétogène avec TCM (taux de 7 % vs 3 %, $p = 0,442$).
- Deux études comparent un régime cétogène classique 4:1 à un régime cétogène classique 3:1 :
 - un ECRA [Seo et al., 2007] présente un effet en faveur du régime cétogène classique 4:1 (taux de 65 % vs 36 %), mais sans analyse statistique explicite;
 - une étude observationnelle [Groomes et al., 2011] présente un effet similaire des deux régimes à 3 mois (taux de 75 % (3/4) vs 75 % (3/4)) sans analyse statistique.
- Aucune étude n'a abordé ce paramètre d'évaluation à l'aide d'une formule nutritionnelle.

4.1.2.3. Élimination complète des crises

Dix études rapportent des résultats relatifs à l'élimination complète des crises chez des enfants épileptiques suivant un régime cétogène classique en complément au traitement épileptique usuel en comparaison d'autres types d'intervention.

L'étude de Seo et ses collaborateurs [Seo *et al.*, 2007] est un ECRA qui compare 40 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 36 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 3:1 en complément au traitement antiépileptique. L'objectif primaire de cette étude était l'évaluation de la diminution des crises par rapport à leur niveau basal. Les auteurs ont tout de même rapporté les résultats du taux d'efficacité d'intervention menant à l'élimination complète des crises. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique 4:1 a permis à 55 % des sujets d'éliminer complètement les crises comparativement à 31 % des sujets du groupe ayant reçu un régime cétogène classique 3:1, mais aucune analyse statistique explicite n'est rapportée. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, il n'est pas possible de déterminer clairement à quels résultats s'applique l'analyse statistique comparative effectuée.

L'étude de Kossoff et ses collaborateurs [Kossoff *et al.*, 2008] est une étude de cohorte rétrospective qui compare 13 nourrissons avec spasmes infantiles recevant un régime cétogène classique de ratio non spécifié à l'aide d'une formule nutritionnelle en première intention à 10 nourrissons avec spasmes infantiles recevant de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) en première intention. Un des objectifs de l'étude était l'évaluation de l'efficacité à éliminer les crises. Après 1 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 62 % des sujets d'éliminer complètement les crises comparativement à 90 % des sujets du groupe traité avec l'ACTH et la différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,06$). Cette étude comporte

plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, la population était constituée uniquement de nourrissons qui recevaient les interventions proposées en première intention. Les sujets ne cessant pas leurs crises dans le premier mois d'un régime cétogène changeaient de traitement. Par ailleurs, l'échantillon de sujets inclus dans l'étude était petit.

L'étude de Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2009] est un ECRA qui compare 74 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique majoritairement 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 72 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène avec TCM en complément au traitement antiépileptique. L'objectif primaire de cette étude était l'évaluation du changement de la fréquence des crises par rapport à leurs niveaux basaux. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'élimination complète des crises a été constatée chez 1 % des sujets utilisant un régime cétogène classique 4:1 de même que chez 1 % des sujets du groupe ayant reçu un régime cétogène avec TCM; aucune analyse statistique n'est rapportée. Des résultats après 6 et 12 mois sont également présentés, soit respectivement des taux de 1 % et 5 % dans le groupe du régime cétogène classique 4:1 et des taux de 0 % et 4 % dans le groupe du régime cétogène avec TCM, également présentés sans analyse statistique. Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont soulignées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude de Groomes et ses collaborateurs [Groomes *et al.*, 2011] est une étude de cohorte rétrospective comprenant 4 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique, 4 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 3:1 en complément au traitement antiépileptique et 13 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Le principal objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de ces régimes, bien qu'aucune analyse statistique comparative n'ait été effectuée. Après 1 mois d'intervention, les taux d'élimination complète des crises chez les sujets recevant un régime cétogène classique 4:1, un régime cétogène classique 3:1 et un régime Atkins modifié sont respectivement de 25 %, 50 % et 8 %. Après 3 mois d'intervention, ces taux sont respectivement de 25 %, 25 % et 15 %. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était très petit.

L'étude de Raju et ses collaborateurs [Raju *et al.*, 2011] est un ECRA qui compare 19 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 19 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 2,5:1 en complément au traitement antiépileptique. L'objectif primaire de cette étude était l'évaluation de la proportion de sujets présentant une diminution de plus de 50 % de leurs crises en réponse aux régimes. Les auteurs ont tout de même présenté des résultats concernant le taux d'élimination complète des crises. Ainsi, après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 26 % des sujets d'éliminer complètement leurs

crises comparativement à 21 % des sujets du groupe ayant reçu un régime classique 2,5:1 et la différence observée n'est pas statistiquement significative. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était petit.

L'étude de Kang et ses collaborateurs [Kang *et al.*, 2013] est une étude de cohorte rétrospective qui rapporte des observations d'enfants atteints de spasmes infantiles avec dysplasie corticale focale, dont 21 sujets avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène non défini en complément au traitement antiépileptique et 30 sujets ayant subi une chirurgie de résection. Un des objectifs était d'évaluer l'efficacité des interventions à éliminer complètement les crises, ce qui a été observé chez 33 % des sujets sous régime cétogène et chez 73 % des sujets après une chirurgie de résection. Aucune analyse statistique comparative n'est rapportée. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, il est à noter que l'étude était restreinte à un type d'épilepsie particulier et non représentatif de la population générale d'épilepsie réfractaire. Habituellement, un patient avec spasme épileptique réfractaire à la médication usuelle n'est pas un candidat à l'initiation d'un régime cétogène car d'autres options sont privilégiées telle l'ACTH, la chirurgie lors de spasme infantile lésionnel ou une thérapie ciblée en présence de certaines étiologies génétiques spécifiques. L'absence de randomisation et les critères d'admissibilité à une chirurgie présentent un biais de sélection. Par ailleurs, les durées d'intervention au moment de l'évaluation de ce paramètre ne sont pas rapportées par les auteurs, mais il est mentionné que le régime cétogène a été maintenu pendant au moins 3 mois.

L'étude de Ghazavi et ses collaborateurs [Ghazavi *et al.*, 2014] est une étude de cohorte prospective qui compare 20 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique à 20 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Le principal objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de ces régimes. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 30 % des sujets d'éliminer complètement les crises comparativement à 20 % des sujets du groupe ayant reçu le régime Atkins modifié et cette différence observée n'est pas statistiquement significative. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était petit et la période d'étude des deux cohortes n'était pas simultanée, ce qui met en doute la comparabilité des cohortes. Par ailleurs, même si le recrutement de la deuxième cohorte s'est effectué de manière que les sujets soient similaires à ceux de la première cohorte en termes d'âge et de fréquence basale des crises, l'absence de randomisation ne permet pas d'équilibrer les facteurs pronostiques (dont ceux non connus), et effectivement on remarque plusieurs différences relatives au type de crises et de syndromes épileptiques entre les deux groupes. Aucune analyse statistique de ces différences n'a été réalisée et des biais ont possiblement été introduits. Il est aussi à noter que le régime cétogène classique utilisé dans cette étude impliquait un apport calorique quotidien réduit à 75 %, ce qui n'est pas habituel.

L'étude de Wibisono et ses collaborateurs [Wibisono *et al.*, 2015] est une étude de cohorte rétrospective comprenant 24 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique majoritairement 4:1 ou 3:1 en complément au traitement antiépileptique, 16 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène avec TCM en complément au traitement antiépileptique et 8 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié. Un des objectifs de cette étude était d'évaluer l'efficacité de ces régimes, mais les résultats ne sont pas accompagnés d'analyses statistiques comparatives. Les taux d'élimination complète des crises chez les sujets recevant un régime cétogène classique, un régime cétogène avec TCM et un régime Atkins modifié sont respectivement de 4 %, 6 % et 13 %. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, il est à noter que, en raison de la nature rétrospective de cette étude, les durées d'intervention pour ce paramètre d'évaluation sont variables d'un sujet à l'autre et que le moment du suivi va de 3 à 27 mois. On doit aussi souligner que le ratio lipides : non-lipides du régime de certains sujets appartenant au groupe ayant reçu un régime cétogène classique était de 2:1 (3/24) et de 1:1 (1/24), alors que dans le groupe ayant suivi le régime Atkins modifié, le quart des sujets (4/16) avaient un régime avec un ratio 3:1 (pour les autres sujets de ce groupe, le ratio était inférieur). Par ailleurs, la petite taille de l'échantillon et le nombre inégal de patients dans chaque groupe sont également susceptibles d'avoir contribué au manque de puissance statistique.

L'étude de Kim et ses collaborateurs [Kim *et al.*, 2016] est un ECRA dont la population est constituée d'enfants avec épilepsie réfractaire et qui compare l'efficacité du régime cétogène classique 4:1 chez 51 sujets à celle du régime Atkins modifié chez 53 sujets. L'un des objectifs primaires de l'étude était d'évaluer la diminution des crises après 3 et 6 mois d'intervention. Selon l'analyse des données en intention de traitement après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 33 % des sujets d'éliminer complètement les crises comparativement à 25 % des sujets du groupe ayant reçu le régime Atkins modifié, et cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,374$). Après 6 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 31 % des sujets d'éliminer complètement les crises comparativement à 23 % des sujets du groupe ayant suivi le régime Atkins modifié, et cette différence observée n'est pas non plus statistiquement significative ($p = 0,461$). Des résultats sont également présentés par sous-groupes d'âge de 1 à 2 ans, de 2 à 6 ans et de 6 à 18 ans, également sans différence intergroupe statistiquement significative (voir le tableau E-17 des annexes complémentaires). L'efficacité générale des régimes semble être plus importante dans le groupe d'âge le plus jeune et décroître en fonction de l'augmentation de l'âge, mais cette constatation n'est toutefois pas appuyée par une analyse statistique. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles qui sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, une restriction énergétique de 75 % de l'apport quotidien recommandé a été appliquée au groupe du régime Atkins modifié et non à celui du régime cétogène classique.

L'étude de Dressler et ses collaborateurs [Dressler *et al.*, 2019] consiste en un ECRA associé à une cohorte parallèle et compare 53 enfants avec un syndrome de West

recevant un régime cétogène classique 3:1 en complément au traitement antiépileptique à 48 enfants avec ce même syndrome recevant de l'ACTH. L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer l'efficacité des interventions à modifier l'incidence de rémission électroclinique, et l'un des objectifs secondaires concernait l'élimination des crises lors du dernier suivi. Selon l'analyse des données combinées de l'ECRA et de la cohorte parallèle en intention de traitement après 28 jours d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis à 40 % des sujets d'éliminer complètement les crises comparativement à 27 % des sujets du groupe traité avec l'ACTH et cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,18$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles qui sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, comme l'étude a été menée dans un centre d'épilepsie tertiaire, un biais potentiel de sélection pour les patients gravement atteints a pu être introduit. La population de l'étude est d'ailleurs limitée à un syndrome épileptique rare et cela peut affecter la représentativité des résultats pour la population générale d'épilepsie réfractaire, d'autant plus que certains sujets étaient vierges de tout traitement. De plus, les sujets de l'ECRA représentent un sous-ensemble sélectionné de la population à l'étude qui a amorcé un traitement plus tôt, a utilisé moins d'anticonvulsivants concomitants, avait un meilleur état neurologique de base et dont les individus ne sont pas tous confirmés comme atteints d'épilepsie réfractaire. D'ailleurs, la combinaison d'une cohorte avec une sous-population d'ECRA introduit un biais qui diminue les bénéfices de la randomisation et augmente le niveau d'incertitude des résultats. Finalement, la puissance statistique était insuffisante.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, 10 études présentent des résultats concernant le taux d'efficacité d'un régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique à éliminer complètement les crises en comparaison d'autres interventions.

- Quatre études comparent un régime cétogène classique au régime Atkins modifié :
 - un ECRA [Kim *et al.*, 2016] ne montre aucune différence statistiquement significative entre le régime cétogène classique 4:1 et le régime Atkins modifié à 3 mois (taux de 33 % vs 25 %, $p = 0,374$);
 - une étude observationnelle [Groomes *et al.*, 2011] montre un effet en faveur du régime cétogène classique 4:1 ou 3:1 à 3 mois (taux de 25 % (2/8) vs 15 % (2/13)), mais ne présente aucune analyse statistique;
 - une étude observationnelle [Wibisono *et al.*, 2015] montre un effet en défaveur du régime cétogène classique 4:1 ou 3:1 (taux de 4 % vs 6 %), mais ne présente aucune analyse statistique;

- une étude observationnelle [Ghazavi *et al.*, 2014] montre un effet en faveur du régime cétogène classique non défini (taux de 30 % vs 20 %), mais non statistiquement significatif.
- Deux études comparent un régime cétogène classique au régime cétogène avec TCM :
 - une étude observationnelle [Wibisono *et al.*, 2015] montre un effet, à un moment de suivi indéterminé, en défaveur du régime cétogène 4:1 ou 3:1 (taux de 4 % vs 13 %), mais ne présente aucune analyse statistique;
 - un ECRA [Neal *et al.*, 2009] ne montre aucune différence statistiquement significative à 3 mois entre le régime cétogène classique 4:1 et le régime cétogène avec TCM (taux de 1 % vs 1 %).
- Trois études comparent un régime cétogène classique 4:1 à un régime cétogène classique de plus faible ratio lipides : non-lipides :
 - un ECRA [Seo *et al.*, 2007] compare un régime cétogène classique 4:1 à un régime cétogène classique 3:1 et présente un effet en faveur du régime cétogène classique 4:1 (taux de 55 % vs 31 %), mais sans analyse statistique;
 - un ECRA [Raju *et al.*, 2011] compare un régime cétogène classique 4:1 à un régime cétogène classique 2,5:1 et ne présente aucune différence statistiquement significative entre les deux interventions (taux de 36 % vs 21 %);
 - une étude observationnelle [Groomes *et al.*, 2011] présente un effet similaire des régimes cétogènes classiques 4:1 et 3:1 à 3 mois (taux de 25 % vs 25 %) sans analyse statistique.
- Une étude observationnelle [Kang *et al.*, 2013] compare un régime cétogène non défini à une intervention par chirurgie de résection et présente un effet en défaveur du régime cétogène classique (taux de 33 % vs 73 %), mais aucune analyse statistique n'est présentée.
- Un ECRA [Dressler *et al.*, 2019] compare un régime cétogène classique 3:1 à un traitement par l'ACTH et aucune différence statistiquement significative n'est observée au moment du dernier suivi (taux de 40 % vs 27 %, $p = 0,18$).
- Une étude observationnelle [Kossoff *et al.*, 2008] compare en première intention un régime cétogène classique de ratio non défini en utilisant une formule nutritionnelle à un traitement par l'ACTH, et aucune différence statistiquement significative n'est observée à 1 mois (taux de 62 % vs 90 %, $p = 0,06$).

4.1.2.4. Effet sur la fréquence des crises

Trois études rapportent des résultats d'efficacité d'un régime cétogène classique comparé à d'autres interventions relativement au taux moyen de changement de fréquence des crises.

L'étude de Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2009] est un ECRA qui compare 73 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique en majorité 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 72 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène avec TCM en complément au traitement antiépileptique. L'objectif primaire était l'évaluation du contrôle des crises. Dans cette étude, la fréquence moyenne de crises comparée au niveau basal a été évaluée à 3 mois chez 45 sujets du groupe ayant reçu un régime cétogène classique et 49 sujets du groupe ayant suivi un régime cétogène avec TCM, à 6 mois chez 30 sujets du groupe ayant reçu un régime cétogène classique et 34 sujets du groupe ayant suivi un régime cétogène avec TCM et à 12 mois chez 22 sujets du groupe ayant reçu un régime cétogène classique et 25 sujets du groupe ayant suivi un régime cétogène avec TCM. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène a permis de diminuer en moyenne la fréquence des crises de 33 % alors que l'effet observé chez les sujets recevant le régime cétogène avec TCM était une diminution moyenne de 31 %. Aucune différence statistiquement significative n'est observée ($p = 0,834$) à ce moment de suivi. Après 6 mois d'intervention, les diminutions moyennes étaient de 51 % comparativement à 32 %, respectivement ($p = 0,165$), et après 12 mois de 59 % comparativement à 47 %, respectivement ($p = 0,382$). Ces différences observées ne sont pas statistiquement significatives. Cette étude comporte certaines limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires).

L'étude publiée par El-Rashidy et ses collaborateurs [El-Rashidy *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare 10 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle (ketoCal^{MD} 4:1) en complément au traitement antiépileptique à 15 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Un des objectifs était d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 en présence d'épilepsie réfractaire. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 a permis de diminuer en moyenne la fréquence des crises de 58 % alors que l'effet observé chez les sujets recevant le régime Atkins modifié était une diminution moyenne de 7 %. Cette différence observée est statistiquement significative ($p = 0,000$). Après 6 mois d'intervention, l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 a permis de diminuer en moyenne la fréquence des crises de 71 % alors que l'effet observé chez les sujets recevant le régime Atkins modifié était une diminution moyenne de 28 %. Cette différence observée est statistiquement significative ($p = 0,000$). Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était petit.

L'étude de Kim et ses collaborateurs [Kim *et al.*, 2016] est un ECRA dont la population est constituée d'enfants avec épilepsie réfractaire et qui compare l'efficacité du régime cétogène classique 4:1 chez 51 sujets à celle du régime Atkins modifié chez 53 sujets,

tous les deux en complément au traitement anticonvulsivant. L'un des objectifs de l'étude était d'évaluer la diminution des crises après 3 et 6 mois d'intervention. La fréquence des crises comparée au niveau basal a été analysée après 3 mois chez 39 sujets du groupe ayant reçu le régime cétogène classique et chez 37 sujets du groupe ayant suivi le régime Atkins modifié et après 6 mois chez 34 sujets du groupe ayant reçu le régime cétogène classique et chez 36 sujets du groupe ayant suivi le régime Atkins modifié. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis de diminuer en moyenne la fréquence des crises de 61 % alors que l'effet observé chez les sujets recevant le régime Atkins modifié était une diminution moyenne de 52 %. Cette différence observée n'est statistiquement pas significative ($p = 0,291$). Après 6 mois d'intervention, l'utilisation du régime cétogène classique a permis de diminuer en moyenne la fréquence des crises de 64 % alors que l'effet observé chez les sujets recevant le régime Atkins modifié était une diminution moyenne de 55 %. Cette différence observée n'est pas non plus statistiquement significative ($p = 0,255$). Des résultats sont également présentés par sous-groupes d'âge de 1 à 2 ans, de 2 à 6 ans et de 6 à 18 ans. Une différence statistiquement significative entre les deux groupes d'intervention est observée seulement après 6 mois dans le groupe d'âge le plus jeune, soit une diminution moyenne de 100 % chez les sujets de 1 à 2 ans avec régime cétogène classique comparativement à une diminution moyenne de 60 % chez les sujets de 1 à 2 ans avec régime cétogène Atkins modifié ($p = 0,008$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles qui sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En particulier, l'analyse ne porte pas sur tous les patients qui ont été randomisés (intention de traitement). De plus, une restriction énergétique de 75 % de l'apport quotidien recommandé a été appliquée au groupe du régime Atkins modifié et non à celui du régime cétogène classique.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, trois études présentent des résultats concernant l'effet moyen sur la fréquence des crises d'un régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'autres interventions :

- un ECRA [Neal *et al.*, 2009] compare un régime cétogène classique majoritairement 4:1 au régime cétogène avec TCM et aucune différence statistiquement significative n'est observée à 3 mois (effet moyen de -33 % vs -31 %, $p = 0,834$);
- un ECRA [Kim *et al.*, 2016] compare un régime cétogène classique 4:1 au régime Atkins modifié et aucune différence statistiquement significative n'est observée à 3 mois (effet moyen de -61 % vs -52 %, $p = 0,291$);
- une étude observationnelle [El-Rashidy *et al.*, 2013] compare un régime cétogène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle 4:1 au régime Atkins modifié et présente une différence statistiquement significative en faveur du régime cétogène 4:1 avec formule nutritionnelle à 3 mois (effet moyen de -58 % vs -7 %, $p = 0,000$).

4.1.2.5. Effet sur la sévérité des crises

Une seule étude rapporte des résultats d'efficacité d'un régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique comparé à d'autres interventions relativement au taux moyen de changement de sévérité des crises par rapport au niveau basal.

L'étude publiée par El-Rashidy et ses collaborateurs [El-Rashidy *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare 10 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle (ketoCal^{MD} 4:1) en complément au traitement antiépileptique à 15 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Un des objectifs était d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 dans le traitement de l'épilepsie réfractaire en mesurant la sévérité des crises avec le score Chalfont. Après 3 mois d'intervention, l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 a permis de diminuer en moyenne la sévérité des crises de 32 % alors que l'effet observé chez les sujets recevant le régime Atkins modifié était une diminution moyenne de 16 %. Cette différence observée n'est pas statistiquement significative ($p = 0,071$). Après 6 mois d'intervention, l'utilisation de ketoCal^{MD} 4:1 a permis de diminuer en moyenne la sévérité des crises de 36 % alors que l'effet observé chez les sujets recevant le régime Atkins modifié était une diminution moyenne de 38 %, une différence sans signification statistique ($p = 0,562$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles qui sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était limité.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, une étude présente des résultats concernant l'effet moyen sur la sévérité des crises d'un régime cétogène classique en comparaison d'autres interventions :

- cette étude observationnelle [El-Rashidy *et al.*, 2013] compare un régime cétogène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle 4:1 au régime Atkins modifié et présente une différence en faveur du régime cétogène 4:1 avec formule nutritionnelle qui n'est pas statistiquement significative à 3 mois (effet moyen de -32 % vs -16 %, $p = 0,071$).

4.1.2.6. Amélioration de la qualité de vie

Aucune étude parmi celles retenues n'a comparé l'efficacité d'un régime cétogène classique à améliorer la qualité de vie chez l'enfant atteint d'épilepsie réfractaire à celle de tout autre traitement.

4.1.2.7. Amélioration des capacités cognitives et comportementales

Aucune étude parmi celles retenues n'a comparé l'efficacité d'un régime cétogène classique à améliorer les capacités cognitives et comportementales chez l'enfant atteint d'épilepsie réfractaire à celle de tout autre traitement.

4.1.2.8. Sommaire des revues systématiques

Parmi les documents sélectionnés, quatre RS, dont une avec méta-analyse, rapportent des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'efficacité d'un régime cétogène classique en complément au traitement pharmacologique, en comparaison avec d'autres interventions, dans un contexte d'épilepsie réfractaire.

La publication de Martin-McGill et ses collaborateurs [Martin-McGill *et al.*, 2018] est une RS de bonne qualité méthodologique faisant une description narrative et comparant l'efficacité des différents types de régimes cétogènes chez des enfants. En raison d'aspects cliniques et méthodologiques hétérogènes, aucune méta-analyse n'a été effectuée. Les paramètres d'efficacité évalués sont la diminution des crises de 50 % ou plus, l'obtention d'une absence de crise, l'amélioration de la qualité de vie et l'amélioration des capacités cognitives et comportementales. Concernant les comparaisons entre différents types de régimes cétogènes, cette RS retient cinq ECRA qui incluent 286 sujets et rapportent des résultats relatifs à la diminution des crises de 50 % et plus. Les études ont comparé un régime cétogène classique 4:1 à un régime cétogène classique 2,5:1 ou 3:1, un régime cétogène classique au régime Atkins modifié, une période de jeûne avant l'amorce d'un régime cétogène à une amorce graduelle, et un régime Atkins modifié avec une prise de glucides maximale de 10 g par jour à une prise maximale de 20 g par jour. Parmi ces comparaisons, une étude a montré une différence statistiquement significative à l'avantage du régime cétogène classique 4:1 comparativement à un ratio de 3:1 et une étude a montré une différence statistiquement significative à l'avantage du régime Atkins modifié avec prise de glucides correspondant à 10 g par jour comparativement à 20 g par jour. Les autres études recensées ne montraient aucune différence statistiquement significative. De plus, ces cinq ECRA ont rapporté des résultats concernant l'obtention d'absence de crise et aucune n'a révélé de différence statistiquement significative entre les groupes comparés. La sous-analyse d'une étude n'ayant pas une puissance statistique adéquate a toutefois montré que l'efficacité de ce paramètre d'évaluation serait significativement supérieure avec un régime cétogène classique comparativement au régime Atkins modifié pour le groupe d'âge compris entre 1 et 2 ans. Aucune étude comparant différents types de régimes cétogènes n'a rapporté de résultat concernant la qualité de vie et l'évaluation cognitive et comportementale. Les auteurs concluent que les résultats de cette RS sont favorables à l'utilisation d'un régime cétogène chez des sujets atteints d'épilepsie réfractaire lorsque ces derniers ne sont pas candidats à une intervention chirurgicale. Le nombre restreint d'études et la faible taille des échantillons sont toutefois des limites à considérer. De plus, cette RS n'a pas analysé les résultats en fonction de l'âge des sujets et du type de crises épileptiques.

La publication de Rezaei et ses collaborateurs [Rezaei *et al.*, 2019] est une RS avec méta-analyse de qualité méthodologique moyenne visant à comparer l'efficacité d'un régime cétogène classique à celle d'un régime Atkins modifié chez des enfants et adolescents avec épilepsie réfractaire à des temps de suivi variables qualifiés de court terme (3 mois) et de long terme (6 mois). Les résultats à 3 mois regroupent les données d'un ECRA et d'une étude observationnelle, alors que les résultats à 6 mois regroupent

les données d'un ECRA et de deux études observationnelles. La comparaison des deux régimes cétogènes a montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le régime cétogène classique et le régime Atkins modifié en ce qui concerne la diminution des crises de 50 % ou plus ainsi que la diminution des crises de 90 % ou plus, tant après 3 mois d'intervention qu'après 6 mois. Les auteurs notent que, dans l'ensemble, soit à court et long terme, la différence des risques concernant une diminution des crises de plus de 50 % est de -0,12 [IC à 95 % : -0,25 ; 0,00], $p = 0,050$, et celle d'une diminution des crises de 90 % et plus est de -0,10 [IC à 95 % : -0,26 ; 0,06], $p = 0,235$, ce qui signifie une efficacité favorisant le régime cétogène classique, mais qui n'est toutefois pas représentée par une différence statistiquement significative dans les deux cas. L'hétérogénéité entre les études concernant l'évaluation de la diminution des crises de 50 % ou plus était faible ($I^2 = 6,9 \%$, $p = 0,367$) et celle concernant l'évaluation de la diminution des crises de 90 % ou plus était modérée ($I^2 = 46,2 \%$, $p = 0,115$). Étant donné le manque de données, la comparaison concernant l'absence de crise n'a pas pu être réalisée. Les auteurs concluent qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative quant à l'efficacité du régime cétogène classique et du régime Atkins modifié à diminuer les crises chez des enfants et adolescents atteints d'épilepsie réfractaire. Certaines limites ont toutefois été rapportées. Une analyse en fonction de l'âge n'a pas été possible, car la plupart des études n'ont pas présenté séparément les résultats pour les enfants et les adolescents. De même, une analyse selon le type de syndromes épileptique n'a pu être considérée.

La publication de Cai et ses collaborateurs [Cai *et al.*, 2017] est une RS de qualité méthodologique moyenne dont l'objectif concernait l'innocuité du régime cétogène et la tolérabilité à ce traitement de support, mais qui a tout de même fait une description narrative de l'efficacité générale de différents régimes cétogènes chez des enfants souffrant d'épilepsie réfractaire. Elle fait état des résultats de six ECRA qui comparent soit des types différents de régimes cétogènes ou différentes approches d'amorce ou de suivi d'un régime cétogène, avec des périodes d'observation allant de 3 mois à 2 ans. Les auteurs rapportent que l'efficacité d'un régime cétogène classique est équivalente à celle d'un régime avec TCM, que l'efficacité d'un régime cétogène classique 4:1 est équivalente à celle d'un régime cétogène classique 2,5:1, que l'efficacité d'un régime cétogène est équivalente lorsqu'il est introduit graduellement ou après une période de jeûne, que l'efficacité d'un régime cétogène est équivalente lorsque la consommation alimentaire se fait sur demande ou à intervalle régulier, et que l'efficacité d'un régime cétogène est équivalente à court terme et à long terme dans les cas de spasmes infantiles. Les auteurs rapportent aussi les résultats d'une étude montrant une efficacité supérieure d'un régime cétogène classique 4:1 lorsqu'il est comparé à un régime cétogène classique 3:1. Il est à noter que les auteurs n'ont pas précisé les différents paramètres d'efficacité et qu'aucune analyse en fonction de l'âge des sujets ou du type de syndrome d'épilepsie n'a été considérée.

La publication de van Berkel et ses collaborateurs [van Berkel *et al.*, 2018] est une RS de qualité méthodologique faible faisant une description narrative des effets cognitifs d'un régime cétogène chez des sujets souffrant d'épilepsie. Parmi les études recensées dans cette RS, 18 ont évalué l'influence d'un type de régime cétogène particulier sur le niveau

de vigilance des sujets, soit 2 études prospectives rapportant les effets d'un régime Atkins modifié et 16 études (2 rapports de parents, 7 études rétrospectives, 6 études prospectives et 1 ECRA) rapportant les effets d'un régime cétogène classique. La vigilance a été choisie comme paramètre cognitif de comparaison, car il s'est avéré être amélioré par l'utilisation d'un régime cétogène, peu importe le type, dans l'analyse globale des 33 études incluses dans cette RS. Les auteurs concluent de cette sous-analyse que les régimes en question sont associés à des améliorations comparables de la cognition. Il faut toutefois tenir compte de certaines limites liées à cette RS, comme le nombre restreint d'études de bonne qualité, la faible taille des échantillons dans les études sélectionnées, le fait que l'analyse ne tient pas compte du type d'épilepsie et l'absence d'étude randomisée sur le sujet.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, quatre RS, dont une avec méta-analyse, rapportent des résultats d'un régime cétogène classique en comparaison avec d'autres interventions sur l'un ou l'autre des paramètres d'efficacité évalués :

- une RS [Martin-McGill *et al.*, 2018] fait une revue narrative décrivant une étude qui montre un taux de diminution de plus de 50 % des crises plus important lorsque le ratio lipides : non-lipides du régime cétogène classique est plus élevé, mais ce résultat n'a toutefois pas été observé dans les autres études. Aucune différence statistiquement significative concernant l'élimination complète des crises, la qualité de vie des enfants et de leurs parents ou le développement neurocognitif n'a été rapportée;
- une RS [Rezaei *et al.*, 2019] fait une revue narrative avec une méta-analyse ne démontrant aucune différence statistiquement significative concernant l'incidence de la diminution des crises de plus de 50 %, de plus de 90 % ou de l'élimination complète des crises entre le régime cétogène classique et le régime Atkins modifié;
- une RS [Cai *et al.*, 2017] fait une revue narrative rapportant les résultats d'une étude qui montre une efficacité supérieure d'un régime cétogène classique 4:1 lorsqu'il est comparé à un régime cétogène classique 3:1 et d'une autre étude comparant des régimes cétogènes classiques 4:1 et 2,5:1 ne démontrant aucune différence statistiquement significative. Elle fait également état d'une étude montrant l'absence de différence statistiquement significative entre le régime cétogène classique et le régime cétogène avec TCM;
- une RS [van Berkel *et al.*, 2018] fait une revue narrative ne rapportant aucune différence statistiquement significative entre un régime cétogène classique et un régime Atkins modifié concernant des changements du niveau de vigilance des enfants.

Principaux constats

Efficacité chez l'enfant

Toutes variantes du régime cétogène en complément au traitement anticonvulsivant comparées aux soins habituels

Une diminution de plus de 50 % des crises a été évaluée dans cinq études après un temps de suivi de 3 ou 4 mois. Chez les sujets appartenant au groupe ayant suivi un régime cétogène (216 sujets au total), ce taux variait de 38 à 56 % alors que chez les sujets appartenant au groupe ayant reçu les soins habituels (208 sujets au total), ce taux variait de 6 à 23 %. Seules trois des cinq études démontraient un effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène, mais les résultats de toutes les études allaient dans cette direction. Cependant, les études ont toutes des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. Deux RS, dont une avec méta-analyse, arrivent aux mêmes conclusions, à savoir qu'il y a une diminution de plus de 50 % des crises chez une proportion significativement plus grande d'enfants atteints d'épilepsie réfractaire suivant un régime cétogène que chez ceux recevant les soins habituels.

Une diminution de plus de 90 % des crises a été évaluée dans quatre études après un temps de suivi de 3 ou 4 mois. Chez les sujets appartenant au groupe ayant suivi un régime cétogène (190 sujets au total), ce taux variait de 7 à 30 % alors que chez les sujets appartenant au groupe ayant reçu les soins habituels (286 sujets au total), ce taux variait de 0 à 14 %. Une seule étude démontrait un effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène, mais les résultats de toutes les études avaient cette même tendance. Cependant, les études avaient toutes des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. Les auteurs d'une RS avec méta-analyse arrivent à la même conclusion.

L'élimination complète des crises a été évaluée dans cinq études après un temps de suivi de 3 ou 4 mois. Chez les sujets appartenant au groupe ayant reçu un régime cétogène (211 sujets au total), ce taux variait de 1 à 33 % alors que chez les sujets appartenant au groupe ayant reçu les soins habituels (237 sujets au total), ce taux variait de 0 à 16 %. Aucune étude ne démontrait un effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène. Cependant, les études ont toutes des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. Les résultats de deux RS, dont une avec méta-analyse, ne démontrent pas non plus de différence statistiquement significative.

L'effet moyen sur la fréquence des crises a été évalué dans cinq études après un temps de suivi de 3 ou 4 mois. Chez les sujets appartenant au groupe ayant suivi un régime cétogène (200 sujets au total), le changement moyen de la fréquence des crises variait de -41 à -71 % alors que chez les sujets

appartenant au groupe ayant reçu les soins habituels (201 sujets au total), le changement moyen de la fréquence des crises variait de -8 à +37 %. Toutes les études démontraient un effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène. Cependant, les études avaient toutes des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. Les auteurs de la RS avec méta-analyse retenue arrivent à la même conclusion, à savoir une diminution moyenne de la fréquence des crises significativement plus importante avec un régime cétogène.

L'effet sur la sévérité des crises a été évalué par trois études après un temps de suivi de 3 mois à 6 mois. Chez des sujets appartenant au groupe ayant suivi un régime cétogène (10 sujets au total), le changement moyen de la sévérité des crises en utilisant le score de Chalfont était de -36 % alors que chez des sujets appartenant au groupe ayant reçu les soins habituels (15 sujets au total), le changement moyen de la sévérité des crises était de -2 %. Dans le groupe avec le régime cétogène (26 sujets au total), la proportion de sujets présentant une amélioration de la sévérité des crises en utilisant le score du NHS3 était de 65 % alors que chez les sujets appartenant au groupe avec les soins habituels (22 sujets au total), la proportion était de 37 %. Chez des sujets appartenant au groupe avec le régime cétogène (28 sujets au total), l'indice HARCES de sévérité des crises était de 6,1 alors que chez des sujets appartenant au groupe avec les soins habituels (22 sujets au total), l'indice était de 7,3. Deux des études démontraient un effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène, mais les résultats de toutes les études suivaient la même tendance. Cependant, les études avaient toutes des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats.

L'amélioration de la qualité de vie des enfants épileptiques ou de leurs parents a été analysée dans une RS qui n'a trouvé aucune différence statistiquement significative attribuable au régime cétogène pour ce paramètre en incluant des devis d'études exclus par l'INESSS.

L'amélioration des capacités cognitives et comportementales a été analysée par deux RS, lesquelles incluaient des devis d'études exclus par l'INESSS. Une augmentation significative de la productivité et de l'activité en présence d'un régime cétogène ainsi qu'une diminution significative de l'anxiété chez les enfants recevant un tel régime a été mentionnée dans une RS alors qu'une augmentation significative du niveau de vigilance, de l'attention et de la cognition globale des enfants recevant un régime cétogène a été rapportée dans l'autre.

Régime cétogène classique en complément au traitement anticonvulsivant comparé à tout autre régime ou intervention

Une diminution de plus de 50 % des crises a été évaluée dans 11 études après un temps de suivi de 6 semaines ou 3 mois (à l'exception d'une étude dont le moment de suivi est indéterminé). Chez les sujets appartenant au groupe ayant

suivi un régime cétogène classique (351 sujets au total), ce taux variait de 25 à 92 % alors que chez les sujets appartenant au groupe ayant obtenu d'autres interventions (332 sujets au total), ce taux variait de 10 à 100 %. Deux des études démontraient un effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène classique 4:1. Cependant, toutes les études avaient certaines limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. Trois RS, dont une avec méta-analyse, arrivent à des conclusions variées en fonction des caractéristiques des études incluses dans leur analyse. Deux RS narratives mentionnent une étude où un taux de diminution de plus de 50 % des crises plus important a été observé lorsque le ratio lipides : non-lipides du régime cétogène classique est plus élevé et une autre étude où aucune différence de ce taux n'a été observée. Dans la RS avec méta-analyse, aucune différence significative de ce taux n'a été démontrée entre le régime cétogène classique et le régime Atkins modifié.

Une diminution de plus de 90 % des crises a été évaluée dans huit études après un temps de suivi de 3 semaines à 6 mois (à l'exception d'une étude dont le moment de suivi est indéterminé). Chez les sujets appartenant au groupe ayant suivi un régime cétogène classique (288 sujets au total), ce taux variait de 7 à 65 % alors que chez les sujets appartenant au groupe ayant obtenu d'autres interventions (272 sujets au total), ce taux variait de 3 à 44 %. Aucune étude ne démontrait d'effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène classique. Cependant, toutes les études avaient des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. L'absence de différence significative dans l'incidence d'une diminution de plus de 90 % des crises entre un régime cétogène classique et le régime Atkins modifié a été montrée dans une RS avec méta-analyse.

L'élimination complète des crises a été évaluée dans 10 études après un temps de suivi de 28 jours à 6 mois (à l'exception de deux études dont le moment de suivi est indéterminé). Chez les sujets appartenant au groupe ayant suivi un régime cétogène classique (323 sujets au total), ce taux variait de 1 à 62 % alors que chez les sujets appartenant au groupe ayant obtenu d'autres interventions (317 sujets au total), ce taux variait de 1 à 90 %. Aucune étude ne démontrait d'effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène classique. Cependant, toutes les études avaient des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. L'absence de différence significative dans l'incidence d'une élimination complète des crises liée à un ratio lipides : non-lipides plus élevé du régime cétogène classique a été décrite dans une RS alors que l'absence de différence pour ce même paramètre entre le régime cétogène classique et le régime Atkins modifié a été montrée dans deux RS dont une avec méta-analyse.

L'effet moyen sur la fréquence des crises a été évalué par trois études après un temps de suivi de 3 mois. Chez les sujets appartenant au groupe ayant suivi un régime cétogène classique (122 sujets au total), le changement moyen de la

fréquence des crises variait de -33 à -61 % alors que chez les sujets appartenant au groupe ayant obtenu d'autres interventions (124 sujets au total), le changement moyen de la fréquence des crises variait de -7 à -52 %. Une seule étude démontrait un effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène classique 4:1 avec formule nutritionnelle. Cependant, toutes les études avaient des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. Aucune des RS retenues n'a analysé ce paramètre pour le régime cétogène classique spécifiquement.

L'effet moyen sur la sévérité des crises a été évalué par une seule étude après un temps de suivi de 3 mois. Chez les sujets appartenant au groupe ayant suivi un régime cétogène (10 sujets au total), le changement moyen de la sévérité des crises était de -32 % alors que chez les sujets appartenant au groupe ayant obtenu d'autres interventions (15 sujets au total), le changement moyen de la sévérité des crises était de -16 %. Cette étude ne démontrait pas d'effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène classique 4:1 avec formule nutritionnelle. Cependant, toutes les études avaient des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. Aucune des RS retenues n'a analysé ce paramètre pour le régime cétogène classique spécifiquement.

L'amélioration des capacités cognitives et comportementales liée spécifiquement au régime cétogène classique a été analysée par une RS qui a inclus des devis d'études exclus par l'INESSS. Les auteurs n'ont rapporté aucune différence significative entre les résultats obtenus avec le régime cétogène classique et ceux obtenus avec le régime Atkins modifié.

4.2. Efficacité chez l'adulte

4.2.1. Toutes variantes du régime cétogène comparées aux soins habituels

Parmi les publications retenues, deux ECRA [Kverneland *et al.*, 2018; Zare *et al.*, 2017] ont évalué l'efficacité d'un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique chez des sujets épileptiques adultes en comparaison avec un groupe contrôle recevant leur traitement médicamenteux habituel antiépileptique sans régime particulier. Ces études présentent les taux de diminution de la fréquence des crises de plus de 50 % et le taux d'élimination complète des crises. Par ailleurs, deux des RS retenues, avec méta-analyse, rapportent des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'efficacité évalués d'un régime cétogène en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'adulte en établissant une comparaison avec une alimentation sans régime particulier

4.2.1.1. Diminution de plus de 50 % des crises

Deux études rapportent des résultats relatifs à un taux de diminution des crises d'épilepsie de plus de 50 % chez des sujets adultes suivant un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier.

L'étude de Zare et ses collaborateurs [Zare *et al.*, 2017] est un ECRA dont la population est constituée d'adultes avec épilepsie réfractaire et qui compare l'efficacité du régime Atkins modifié chez 34 sujets à celle du traitement pharmacologique antiépileptique habituel de 32 sujets sans régime particulier (groupe contrôle). L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la diminution de plus de 50 % des crises après 2 mois d'intervention. Dans cette étude, l'utilisation pendant 2 mois du régime Atkins modifié a permis à 38 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à aucun sujet dans le groupe contrôle ($p = 0,001$). Des résultats intermédiaires après 1 mois d'intervention sont également rapportés, indiquant que 18 % des sujets utilisant le régime Atkins modifié ont une diminution de plus de 50 % de leurs crises épileptiques comparativement à aucun sujet dans le groupe contrôle ($p = 0,037$). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles qui sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, les résultats ont pu être affectés par la période de suivi qui était courte.

L'étude de Kverneland et ses collaborateurs [Kverneland *et al.*, 2018] est un ECRA dont la population est constituée d'adultes avec épilepsie réfractaire et qui compare l'efficacité du régime Atkins modifié chez 28 sujets à celle du traitement pharmacologique antiépileptique habituel de 34 sujets sans régime particulier (groupe contrôle). L'étude avait comme objectif secondaire la diminution de plus de 50 % des crises après 12 semaines d'intervention. Les auteurs rapportent que l'utilisation du régime Atkins modifié pendant 12 semaines a permis à 11 % des sujets de diminuer la fréquence des crises de plus de 50 % comparativement à 6 % dans le groupe contrôle, mais la différence est non statistiquement significative ($p = 0,65$). Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont soulignées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, les auteurs soulignent que le recrutement n'a pas permis d'atteindre la puissance requise pour valider leurs hypothèses.

En bref

Chez les adultes qui souffrent d'épilepsie réfractaire, deux études présentent des résultats concernant le taux d'efficacité d'un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique à diminuer la fréquence des crises épileptiques de plus de 50 % après 2 ou 3 mois d'intervention, en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier :

- un ECRA [Zare *et al.*, 2017] montre un effet statistiquement significatif en faveur d'un régime Atkins modifié à 2 mois (taux de 38 % vs 0 %, $p < 0,001$);

- un ECRA [Kverneland *et al.*, 2018] ne montre aucune différence statistiquement significative entre le régime Atkins modifié et l'absence de régime particulier à 12 semaines (taux de 11 % vs 6 %, $p = 0,65$);
- aucune étude n'a abordé ce paramètre d'évaluation à l'aide d'une formule nutritionnelle.

4.2.1.2. Diminution de plus de 90 % de la fréquence des crises

L'effet d'un régime cétogène sur le taux de diminution de plus de 90 % de la fréquence des crises chez les adultes avec épilepsie réfractaire comparé à celui d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards n'a été analysé dans aucune étude.

4.2.1.3. Élimination complète des crises

Deux études rapportent des résultats relatifs à une élimination complète des crises d'épilepsie chez des sujets adultes suivant un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier.

L'étude de Zare et ses collaborateurs [Zare *et al.*, 2017] est un ECRA dont la population est constituée d'adultes avec épilepsie réfractaire et qui compare l'efficacité du régime Atkins modifié chez 34 sujets à celle du traitement pharmacologique antiépileptique habituel de 32 sujets (groupe contrôle). Les auteurs rapportent qu'une absence complète des crises n'est atteinte chez aucun des sujets de l'étude. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, les résultats ont pu être affectés par la période de suivi qui était courte.

L'étude de Kverneland et ses collaborateurs [Kverneland *et al.*, 2018] est un ECRA dont la population est constituée d'adultes avec épilepsie réfractaire et qui compare l'efficacité du régime Atkins modifié chez 28 sujets à celle du traitement pharmacologique antiépileptique habituel de 34 sujets (groupe contrôle). Les auteurs rapportent qu'une absence complète des crises n'est atteinte chez aucun des sujets de l'étude. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, les auteurs soulignent que le recrutement n'a pas permis d'atteindre la puissance requise pour valider leurs hypothèses.

En bref

Chez les adultes qui souffrent d'épilepsie réfractaire, deux études présentent des résultats concernant le taux d'efficacité d'un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique à éliminer complètement les crises épileptiques après 2 ou 3 mois d'intervention, en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier :

- deux ECRA [Kverneland *et al.*, 2018; Zare *et al.*, 2017] rapportent l'absence d'une différence statistiquement significative entre le régime Atkins modifié et

un traitement habituel sans régime particulier, l'élimination complète des crises n'étant atteinte par aucun des sujets des deux études;

- aucune étude n'a abordé ce paramètre d'évaluation à l'aide d'une formule nutritionnelle.

4.2.1.4. Effet sur la fréquence des crises

Une seule étude rapporte des résultats relatifs aux changements médians dans la fréquence des crises d'épilepsie chez des sujets adultes suivant un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier.

L'étude de Kverneland et ses collaborateurs [Kverneland *et al.*, 2018] est un ECRA dont la population est constituée d'adultes atteints d'épilepsie réfractaire et qui compare l'efficacité du régime Atkins modifié chez 28 sujets à celle du traitement pharmacologique antiépileptique habituel de 34 sujets (groupe contrôle). L'étude avait comme objectif primaire le changement dans la fréquence des crises après 12 semaines d'intervention. Les auteurs rapportent qu'aucune différence significative n'est observée entre les groupes quant au changement médian des crises épileptiques, la différence médiane intergroupe étant de -7,0 avec un IC de -37,0 à 3,0 ($p = 0,21$). Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, les auteurs soulignent que le recrutement n'a pas permis d'atteindre la puissance requise pour valider leurs hypothèses.

En bref

Chez les adultes qui souffrent d'épilepsie réfractaire, une étude présente des résultats concernant l'effet médian sur la fréquence des crises d'un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique après 12 semaines d'intervention, en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier :

- cet ECRA [Kverneland *et al.*, 2018] rapporte l'absence d'une différence statistiquement significative entre un régime Atkins modifié et un traitement habituel sans régime particulier (différence médiane de -7 %, $p = 0,21$). Toutefois, la puissance statistique est insuffisante.

4.2.1.5. Effet sur la sévérité des crises

L'effet d'un régime cétogène sur la sévérité des crises chez l'adulte avec épilepsie réfractaire comparé à celui d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards n'a été analysé dans aucune des études recensées.

4.2.1.6. Amélioration de la qualité de vie

L'effet d'un régime cétogène sur l'amélioration de la qualité de vie chez l'adulte avec épilepsie réfractaire comparé à celui d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards n'a été analysé dans aucune des études recensées.

4.2.1.7. Amélioration des capacités cognitives et comportementales

L'effet d'un régime cétogène sur l'amélioration des capacités neurocognitives chez l'adulte avec épilepsie réfractaire comparé à celui d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards n'a été analysé dans aucune des études recensées.

4.2.1.8. Sommaire des revues systématiques

Parmi les documents sélectionnés, deux RS avec méta-analyse rapportent des résultats d'efficacité évalués d'un régime cétogène dans un contexte d'épilepsie réfractaire en établissant une comparaison avec une alimentation sans régime particulier, sur l'un ou l'autre des paramètres.

La publication de Liu et ses collaborateurs [Liu et al., 2018] est une RS avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique visant à combiner les résultats d'études observationnelles concernant l'efficacité de différents types de régimes cétogènes chez des personnes âgées de 16 à 86 ans atteintes d'épilepsie réfractaire. Dans toutes les études, le régime cétogène a été utilisé comme une thérapie complémentaire aux médicaments antiépileptiques. Un régime cétogène classique a été utilisé dans cinq études (incluant 76 sujets), un régime Atkins modifié a été utilisé dans huit études (incluant 209 sujets), un régime cétogène avec faible dose d'huile de poisson a été utilisé dans une étude (incluant 24 sujets) et un régime cétogène à faible indice glycémique a été utilisé dans une étude (incluant 6 sujets). Une méta-analyse a été effectuée afin d'évaluer la diminution de plus de 50 % des crises en regroupant 16 études n'ayant aucune hétérogénéité entre elles, ce qui a révélé un taux d'efficacité combiné de 53 % (0,53 [IC à 95 % : 0,42 ; 0,63] ; $p < 0,05$). Une autre méta-analyse a été effectuée afin d'évaluer l'élimination complète des crises en regroupant cinq études ayant significativement entre elles une hétérogénéité importante, et celle-ci a révélé un taux d'efficacité combiné de 13 % (0,13 [IC à 95 % : 0,01 ; 0,25] ; $p < 0,05$). Par ces résultats, les auteurs concluent qu'un régime cétogène est efficace dans le traitement de l'épilepsie réfractaire chez l'adulte. Il est toutefois à noter que cette étude comporte certaines limites. Les résultats proviennent uniquement d'études observationnelles, sans aucune étude randomisée. L'une des études observationnelles incluait un patient de 11 ans et un autre de 15 ans. En outre, les études sélectionnées étaient de petite taille, et l'analyse ne tenait pas compte du type d'épilepsie.

La publication de Ye et ses collaborateurs [Ye et al., 2015] est une RS avec méta-analyse de qualité méthodologique moyenne visant à combiner les résultats d'études observationnelles concernant l'efficacité de différents types de régimes cétogènes chez des adultes atteints d'épilepsie réfractaire. Un régime cétogène classique a été utilisé dans six études (incluant 168 sujets), un régime Atkins modifié a été utilisé dans cinq études (incluant 87 sujets), et un régime cétogène classique ou avec TCM a été utilisé

dans une étude (incluant 15 sujets). Le taux d'efficacité des régimes cétogènes à diminuer de plus de 50 % les crises variait de 13 % à 70 % dans les 12 études incluses. Le résultat de la méta-analyse effectuée à l'aide d'un modèle à effets aléatoires a révélé un taux d'efficacité combiné du régime cétogène de 42 % (0,42 [IC à 95 % : 0,32 ; 0,53]) avec la présence d'une hétérogénéité significativement importante. Ainsi, les auteurs de cette RS constatent que l'efficacité du régime cétogène chez des personnes atteintes d'épilepsie semble aussi importante chez l'adulte que chez l'enfant, concluant que c'est un traitement complémentaire prometteur chez l'adulte. Plusieurs limites ont toutefois été relevées. D'abord, le nombre de sujets était faible, car des facteurs éthiques ont limité le recrutement de ces derniers. Les études incluses étaient toutes observationnelles et sans groupes de contrôle. De plus, la durée du suivi, l'âge, le sexe, le type de crise ainsi que d'autres facteurs de confusion non contrôlés pouvaient ajouter un biais à la méta-analyse. Enfin, les thérapies nutritionnelles étaient dépendantes des pratiques individuelles et influencées par les centres de traitement, ce qui pouvait également favoriser l'introduction de certains biais.

En bref

Chez les adultes atteints d'épilepsie réfractaire, deux RS avec méta-analyse rapportent des résultats d'un régime cétogène en complément au traitement pharmacologique antiépileptique sur l'un ou l'autre des paramètres d'efficacité évalués :

- une RS [Liu *et al.*, 2018] montre un taux d'efficacité combiné d'un régime cétogène à diminuer de plus de 50 % les crises de 53 % (0,53 [IC à 95 % : 0,42 ; 0,63] ; $p < 0,05$) et à éliminer complètement les crises de 13 % (0,13 [IC à 95 % : 0,01 ; 0,25] ; $p < 0,05$);
- une RS [Ye *et al.*, 2015] montre un taux d'efficacité combiné d'un régime cétogène à diminuer de plus de 50 % les crises de 42 % (0,42 [IC à 95 % : 0,32 ; 0,53]).

4.2.2. Le régime cétogène classique comparé à tout autre traitement

Parmi tous les documents retenus, seule une RS avec méta-analyse rapporte des résultats d'un régime cétogène classique en complément au traitement pharmacologique dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'adulte sur l'un ou l'autre des paramètres d'efficacité évalués, en établissant une comparaison avec d'autres interventions.

4.2.2.1. Diminution de plus de 50 % des crises

Aucune étude primaire parmi celles retenues n'a comparé, chez l'adulte atteint d'épilepsie réfractaire, l'efficacité d'un régime cétogène classique à diminuer de plus de 50 % les crises à celle de tout autre traitement.

4.2.2.2. Diminution de plus de 90 % des crises

Aucune étude primaire parmi celles retenues n'a comparé, chez l'adulte atteint d'épilepsie réfractaire, l'efficacité d'un régime cétogène classique à diminuer de plus de 90 % les crises à celle de tout autre traitement.

4.2.2.3. Élimination complète des crises

Aucune étude primaire parmi celles retenues n'a comparé, chez l'adulte atteint d'épilepsie réfractaire, l'efficacité d'un régime cétogène classique à éliminer complètement les crises à celle de tout autre traitement.

4.2.2.4. Effet sur la fréquence des crises

Aucune étude primaire parmi celles retenues n'a comparé, chez l'adulte atteint d'épilepsie réfractaire, l'effet moyen ou médian sur la fréquence des crises d'un régime cétogène classique à celui de tout autre traitement.

4.2.2.5. Effet sur la sévérité des crises

Aucune étude primaire parmi celles retenues n'a comparé, chez l'adulte atteint d'épilepsie réfractaire, l'effet moyen ou médian sur la sévérité des crises d'un régime cétogène classique à celui de tout autre traitement.

4.2.2.6. Amélioration de la qualité de vie

Aucune étude primaire parmi celles retenues n'a comparé, chez l'adulte atteint d'épilepsie réfractaire, l'efficacité d'un régime cétogène classique à améliorer la qualité de vie à celle de tout autre traitement.

4.2.2.7. Amélioration des capacités cognitives et comportementales

Aucune étude primaire parmi celles retenues n'a comparé, chez l'adulte atteint d'épilepsie réfractaire, l'efficacité d'un régime cétogène classique à améliorer les capacités neurocognitives à celle de tout autre traitement.

4.2.2.8. Sommaire des revues systématiques

Parmi les documents sélectionnés, une RS avec méta-analyse rapporte des résultats d'efficacité d'un régime cétogène classique en complément au traitement pharmacologique dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'adulte sur l'un ou l'autre des paramètres, en établissant une comparaison avec d'autres interventions.

La publication de Ye et ses collaborateurs [Ye *et al.*, 2015] est une RS avec méta-analyse de qualité méthodologique moyenne visant à comparer les résultats d'études sur l'efficacité d'un régime cétogène classique à diminuer de plus de 50 % les crises chez des adultes atteints d'épilepsie réfractaire, en comparaison avec un régime Atkins modifié. Un régime cétogène classique a été utilisé dans six études (incluant 168 sujets), un régime Atkins modifié a été utilisé dans cinq études (incluant 87 sujets), et un régime cétogène classique ou avec TCM a été utilisé dans une étude (incluant 15 sujets). Les

résultats des méta-analyses effectuées à l'aide d'un modèle à effets aléatoires ont révélé un taux d'efficacité combiné du régime cétogène classique de 52 % (0,52 [IC à 95 % : 0,40 ; 0,64]) avec la présence d'une hétérogénéité significativement importante alors que pour le régime Atkins modifié, le taux d'efficacité combiné obtenu est de 34 % (0,34 [IC à 95 % : 0,19 ; 0,49]) également avec la présence d'une hétérogénéité significativement importante. Ces résultats ont révélé une différence statistiquement significative en faveur d'une efficacité plus importante avec le régime cétogène classique ($p = 0,036$). Plusieurs limites ont toutefois été relevées. D'abord, le nombre de sujets était faible, car des facteurs éthiques ont limité le recrutement de ces derniers. Les études incluses étaient toutes observationnelles et sans groupes de contrôle. De plus, la durée du suivi, l'âge, le sexe, le type de crise ainsi que d'autres facteurs de confusion non contrôlés pouvaient ajouter un biais à la méta-analyse. De plus, les thérapies nutritionnelles étaient dépendantes des pratiques individuelles et influencées par les centres de traitement, ce qui pouvait également favoriser certains biais.

En bref

Chez les adultes atteints d'épilepsie réfractaire, une RS avec méta-analyse rapporte des résultats d'efficacité d'un régime cétogène classique en complément au traitement pharmacologique sur l'un ou l'autre des paramètres d'efficacité évalués dans un contexte d'épilepsie réfractaire, en établissant une comparaison avec d'autres interventions :

- cette RS [Ye *et al.*, 2015] révèle des résultats d'efficacité combinés montrant un taux de diminution de plus de 50 % des crises significativement plus élevé avec un régime cétogène classique comparativement au régime Atkins modifié (taux de 52 % vs 34 %, $p < 0,036$).

Principaux constats

Efficacité chez l'adulte

Toutes variantes du régime cétogène en complément au traitement anticonvulsivant comparées aux soins habituels

Une diminution de plus de 50 % des crises a été évaluée dans deux études après un temps de suivi de 2 ou 3 mois. Chez des sujets traités avec le régime Atkins modifié (62 sujets au total), ce taux variait de 11 à 38 %, alors que chez les sujets appartenant au groupe ayant reçu les soins habituels (66 sujets au total), ce taux variait de 0 à 6 %. Seule une des deux études démontrait un effet statistiquement significatif en faveur du régime cétogène, mais les résultats des deux études allaient dans cette même direction. Cependant, les deux études comportaient des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. Une diminution significative de 50 % ou plus des crises chez les adultes atteints d'épilepsie réfractaire suivant un régime cétogène a été constatée dans les méta-analyses de deux RS.

L'élimination complète des crises a été évaluée dans deux études après un temps de suivi de 2 ou 3 mois. Tant chez les sujets traités avec le régime Atkins modifié (62 sujets au total) que chez ceux recevant les soins habituels (66 sujets au total), ce taux était de 0 %. Aucune différence statistiquement significative n'a donc été observée entre le régime cétogène et les soins habituels dans les deux études. Cependant, les deux études comportaient des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. Un taux significatif d'élimination complète des crises chez les adultes atteints d'épilepsie réfractaire suivant un régime cétogène a été montré dans une RS avec méta-analyse qui a inclus des devis d'étude exclus par l'INESSS.

L'effet médian sur la fréquence des crises a été évalué dans une seule étude après un temps de suivi de 3 mois. Chez les sujets appartenant au groupe ayant suivi un régime cétogène (28 sujets au total), le changement médian de la fréquence des crises était de -1,0 alors que chez les sujets appartenant au groupe ayant reçu les soins habituels (34 sujets au total), le changement médian de la fréquence des crises était de +4,5. L'effet observé était non statistiquement significatif, mais la puissance de l'étude était insuffisante. Par ailleurs, l'étude avait des limites méthodologiques qui affectent le degré de confiance par rapport aux résultats. Aucune des RS retenues n'a analysé ce paramètre.

Régime cétogène classique en complément au traitement anticonvulsivant comparé à tout autre régime ou intervention

Aucune étude primaire parmi celles retenues n'a évalué l'efficacité d'un régime cétogène classique, en comparaison avec tout autre régime ou traitement, à diminuer ou éliminer les crises, ni à améliorer la qualité de vie ou les capacités cognitives et comportementales chez les adultes atteints d'épilepsie réfractaire. Une diminution de plus de 50 % des crises a été analysée dans une seule RS avec méta-analyse, laquelle a inclus des devis d'étude exclus par l'INESSS. Un taux combiné significativement plus élevé avec un régime cétogène classique qu'avec un régime Atkins modifié a été démontré.

4.3. Innocuité chez l'enfant

4.3.1. Toutes variantes du régime cétogène

Parmi les études retenues, 4 ECRA [Lambrechts *et al.*, 2017; Sharma *et al.*, 2016; Sharma *et al.*, 2013; Neal *et al.*, 2008] et une étude observationnelle [Schwartz *et al.*, 1989] rapportent des résultats concernant l'innocuité d'un régime cétogène chez des enfants, mais sans pouvoir relier ces résultats spécifiquement à un régime cétogène classique (toutes variantes combinées ou variantes autres que le régime cétogène classique). Une de ces études [Lambrechts *et al.*, 2017] rapporte également des changements du profil lipidique associés à la prise d'un régime cétogène. Par ailleurs,

trois des RS retenues, dont une avec méta-analyse, rapportent des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'innocuité évalués d'un régime cétogène (toutes variantes confondues ou variantes autres que le régime cétogène classique) en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire.

4.3.1.1. Effets indésirables en raison de la prise d'un régime cétogène

Cinq études parmi celles retenues rapportent des résultats relatifs à la survenue d'effets indésirables chez des sujets enfants épileptiques suivant un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique.

L'étude de Schwartz et ses collaborateurs [Schwartz *et al.*, 1989] est une étude de cohorte prospective dans laquelle 24 enfants avec épilepsie réfractaire ont reçu un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique et 39 enfants avec épilepsie réfractaire ont reçu un régime cétogène avec 60 % ou 30 % TCM en complément au traitement antiépileptique. L'un des objectifs était de rapporter les complications associées aux interventions. Les auteurs décrivent des effets gastro-intestinaux (nausée, vomissements et inconfort abdominal) dès l'amorce du régime chez environ 50 % des sujets suivant un régime cétogène avec TCM et une stéatorrhée, c'est-à-dire une quantité anormalement élevée de lipides dans les selles chez 1 sujet (4 %) suivant un régime cétogène classique 4:1. De plus, en considérant l'ensemble des sujets sous régime cétogène (classique ou avec TCM), les auteurs rapportent de la somnolence dans les premiers jours du régime chez 25 % des sujets, indépendamment du type de régime utilisé, et un arrêt sur une période de 6 mois de la croissance (poids, longueur et circonférence crânienne) chez deux enfants de moins de 1 an, soit 3 % des sujets. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, certains enfants ont changé d'intervention en cours de protocole en raison d'une réponse non adéquate ou de la présence d'effets indésirables. Le nombre total d'interventions analysées est alors supérieur au nombre de sujets. Quatre sujets adultes faisaient partie de la cohorte initiale, et il y a une ambiguïté concernant la présence ou non de ces sujets adultes dans la présentation des résultats. De plus, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les deux groupes de régimes cétogènes.

L'étude de Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2008] est un ECRA qui compare 73 enfants avec épilepsie réfractaire traités avec un régime cétogène classique 4:1, 3:1 ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 72 enfants avec épilepsie réfractaire traités avec leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). Même si cela ne constituait pas un objectif de cette étude, les effets indésirables survenus dans le groupe recevant un régime cétogène après 3 mois d'intervention ont été rapportés. Les auteurs mentionnent que, parmi les sujets de ce groupe, 24 % ont eu des vomissements, 13 % de la diarrhée, 9 % des douleurs abdominales, 33 % de la constipation, 24 % un manque d'énergie et 22 % de la faim. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour

avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre le régime cétogène et le groupe contrôle.

L'étude de Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare 50 enfants avec épilepsie réfractaire traités avec un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique à 52 enfants avec épilepsie réfractaire traités avec leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). Un des objectifs secondaires de cette étude était l'évaluation de l'innocuité chez les sujets recevant le régime Atkins modifié en compilant les effets indésirables rapportés par les parents. Après 3 mois d'intervention avec le régime Atkins modifié, 46 % des sujets ont eu des problèmes de constipation, 18 % ont souffert d'anorexie, 10 % ont eu des vomissements, 6 % ont souffert de léthargie, 4 % ont eu des infections respiratoires et 2 % ont développé une encéphalopathie associée à l'hyperammoniémie. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre le régime cétogène et le groupe contrôle.

Une autre étude de Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2016] compare 41 enfants avec épilepsie réfractaire traités avec un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique à 40 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). Un des objectifs secondaires était l'évaluation de l'innocuité des sujets recevant le régime Atkins modifié en compilant les effets indésirables rapportés par les parents. Les auteurs rapportent que les effets indésirables attribuables à la prise d'un régime Atkins qui surviennent le plus souvent après 3 mois d'intervention sont la constipation et la léthargie. Ces derniers semblent particulièrement présents après les 15 premiers jours et semblent s'atténuer par la suite. Les taux de survenue de tous les effets indésirables observés à 15 jours, 1 mois, 2 mois et 3 mois sont rapportés par les auteurs. Ainsi, pour ces différents temps de suivi, une constipation était présente respectivement chez 40 %, 31 %, 16 % et 17 % des sujets et une léthargie respectivement chez 48 %, 15 %, 8 % et 8 % des sujets, selon le moment du suivi. Les autres effets indésirables, mesurés aux mêmes temps de suivi, sont la diarrhée (5 %, 0 %, 3 % et 0 % respectivement), l'anorexie (13 %, 10 %, 11 % et 8 % respectivement), une perte de poids (5 %, 5 %, 11 % et 14 % respectivement) et une infection respiratoire (0 %, 0 %, 3 % et 3 % respectivement). Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre le régime cétogène et le groupe contrôle.

L'étude de Lambrechts et ses collaborateurs [Lambrechts *et al.*, 2017] est un ECRA qui compare 26 enfants avec épilepsie réfractaire traités avec un régime cétogène classique ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 22 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'évaluation des effets indésirables constituait un des objectifs secondaires de cette étude. Après 6 semaines et 4 mois d'intervention, la présence de symptômes gastro-

intestinaux était significativement plus importante chez les sujets suivant un régime cétogène comparativement aux sujets contrôles ($p = 0,015$). De plus, après 4 mois de régime cétogène, 1 sujet du groupe recevant un régime cétogène accusait un retard de croissance et 1 sujet dans chaque groupe présentait une perte de poids. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont soulignées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre le régime cétogène et le groupe contrôle.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, cinq études présentent des résultats concernant l'innocuité d'un régime cétogène :

- une étude observationnelle [Schwartz *et al.*, 1989] rapporte les effets indésirables en raison d'un régime cétogène classique 4:1 ou d'un régime avec TCM. Les effets gastro-intestinaux surviennent le plus souvent, chez environ 50 % des sujets. Les autres effets indésirables rapportés après 6 semaines d'intervention sont la somnolence chez 25 % des sujets et un arrêt de la croissance chez des enfants de moins de 1 an;
- un ECRA [Neal *et al.*, 2008] rapporte les effets indésirables en raison d'un régime cétogène classique 3:1, 4:1 ou avec TCM. Les effets gastro-intestinaux surviennent le plus souvent. Plus spécifiquement après 3 mois d'intervention, tous les effets indésirables rapportés sont les suivants : vomissements (24 %), diarrhée (13 %), douleurs abdominales (9 %), constipation (33 %), manque d'énergie (24 %) et faim (22 %);
- un ECRA [Sharma *et al.*, 2013] rapporte les effets indésirables en raison d'un régime Atkins modifié. Les effets gastro-intestinaux surviennent le plus souvent. Plus spécifiquement après 3 mois d'intervention, tous les effets indésirables rapportés sont les suivants : constipation (46 %), anorexie (18 %), vomissements (10 %), léthargie (6 %), infection respiratoire (4 %) et encéphalopathie secondaire à l'hyperammoniémie (2 %);
- un ECRA [Sharma *et al.*, 2016] rapporte les effets indésirables en raison d'un régime Atkins modifié. Les effets gastro-intestinaux et la léthargie sont ceux qui surviennent le plus souvent durant les 3 premiers mois, et davantage observés durant les 15 premiers jours. Plus spécifiquement après 3 mois d'intervention, tous les effets indésirables rapportés sont les suivants : constipation (17 %), léthargie (8 %), anorexie (8 %), perte de poids (14 %) et infection respiratoire (3 %);
- un ECRA [Lambrechts *et al.*, 2017] rapporte les effets indésirables en raison d'un régime cétogène classique ou avec TCM. Après 4 mois d'intervention, les effets gastro-intestinaux sont ceux qui surviennent le plus souvent. La perte de poids et le retard de croissance sont d'autres effets indésirables observés, mais peu fréquents.

4.3.1.2. Changements dans le profil lipidique en raison de la prise d'un régime cétogène

Deux études parmi les publications retenues rapportent des changements dans le profil lipidique chez des enfants épileptiques suivant un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique.

L'étude de Lambrechts et ses collaborateurs [Lambrechts *et al.*, 2017] est un ECRA qui compare 26 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique ou avec TCM en complément au traitement antiépileptique à 22 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier (groupe contrôle). L'évaluation des changements dans le profil lipidique constituait l'un des objectifs secondaires de cette étude. Après 6 semaines, le taux de cholestérol était en moyenne de 5,01 mmol/L chez les sujets du groupe ayant suivi un régime cétogène et de 4,31 mmol/L chez les sujets du groupe contrôle, une différence statistiquement significative ($p = 0,03$). Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre le régime cétogène et le groupe contrôle.

L'étude publiée par El-Rashidy [El-Rashidy *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare trois groupes d'enfants avec épilepsie réfractaire : un groupe de 10 enfants recevant un régime cétogène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle (ketoCal^{MD} 4:1) en complément au traitement antiépileptique, un groupe de 15 enfants recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique et un groupe de 15 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier. Un des objectifs était d'évaluer l'innocuité des interventions. Les taux de cholestérol total à 3 mois sont respectivement de 139 mg/dl, 121 mg/dl et 101 mg/dl ($p = 0,000$) et à 6 mois de 141 mg/dl, 146 mg/dl et 101 mg/dl ($p = 0,000$). Les taux de triglycérides à 3 mois sont respectivement de 100 mg/dl, 81 mg/dl et 82 mg/dl ($p = 0,087$) et à 6 mois de 99 mg/dl, 84 mg/dl et 82 mg/dl ($p = 0,203$). Les taux de LDL à 3 mois sont respectivement de 83 mg/dl, 89 mg/dl et 79 mg/dl ($p = 0,136$) et à 6 mois de 81 mg/dl, 98 mg/dl et 79 mg/dl ($p = 0,001$). Les taux de HDL à 3 mois sont respectivement de 32 mg/dl, 15 mg/dl et 13 mg/dl ($p = 0,000$) et à 6 mois de 38 mg/dl, 14 mg/dl et 13 mg/dl ($p = 0,000$). Des changements significatifs à la hausse du cholestérol total et des HDL sont ainsi présents à la suite d'un régime cétogène, mais toutes les valeurs mesurées étaient en deçà des limites de référence pour le sexe et l'âge chez tous les sujets. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était limité et cette étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des changements métaboliques entre les différents groupes d'intervention.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, deux études présentent des résultats concernant des changements du profil lipidique en raison d'un régime cétogène :

- un ECRA [Lambrechts *et al.*, 2017] rapporte des changements métaboliques en raison d'un régime cétogène classique ou avec TCM. Après 6 semaines d'intervention, le taux de cholestérol moyen était significativement plus élevé chez les enfants recevant un régime cétogène classique ou avec TCM comparativement à ceux ne recevant pas de régime particulier (5,01 mmol/L vs 4,31 mmol/L, $p = 0,03$);
- une étude observationnelle [El-Rashidy *et al.*, 2013] rapporte qu'aucune différence significative n'est observée entre les taux de triglycérides mesurés chez les sujets après 3 ou 6 mois de régime cétogène et chez ceux recevant leurs médicaments habituels sans régime particulier, mais que les taux de cholestérol total (139-121 mg/dl vs 101 mg/dl; $p = 0,000$ à 3 mois, et 141-146 mg/dl vs 101 mg/dl; $p = 0,000$ à 6 mois) et de HDL (32-15 mg/dl vs 13 mg/dl; $p = 0,000$ à 3 mois et 38-14 mg/dl vs 13 mg/dl; $p = 0,000$ à 6 mois) sont significativement plus élevés chez les sujets suivant un régime cétogène que chez ceux sans régime particulier, même si les valeurs mesurées sont inférieures aux limites de référence chez tous les sujets.

4.3.1.3. Sommaire des revues systématiques

Parmi les documents sélectionnés, trois RS, dont une avec méta-analyse, rapportent des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'innocuité évalués d'un régime cétogène en complément au traitement pharmacologique dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'enfant.

La publication de Martin-McGill et ses collaborateurs [Martin-McGill *et al.*, 2018] est une RS de bonne qualité méthodologique faisant une description narrative de l'innocuité d'un régime cétogène chez des sujets majoritairement enfants. Dans cette RS, 15 publications provenant de la réalisation de 11 ECRA, incluant 778 sujets suivis pendant une période de 2 à 16 mois, ont rapporté des résultats concernant les complications attribuables à la prise d'un régime cétogène. En raison d'aspects cliniques et méthodologiques hétérogènes, aucune méta-analyse n'a été effectuée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements et la constipation. Les autres effets indésirables signalés comprenaient la diarrhée, la dysphagie, la léthargie, l'infection des voies respiratoires inférieures, l'encéphalopathie secondaire à l'hyperammoniémie, la perte de poids, la nausée, les infections (pneumonie, septicémie), la pancréatite aiguë, la diminution de la densité de la matrice osseuse, les calculs biliaires, la stéatose hépatique, la néphrocalcinose, l'hypercholestérolémie, l'état de mal épileptique, l'acidose métabolique, la déshydratation, la tachycardie, l'hypoglycémie, la faim, les douleurs abdominales, le retard de croissance linéaire, l'hypercalcémie et les calculs rénaux. Les auteurs concluent que, pour tous les types de régimes cétogènes,

les mêmes effets indésirables peuvent être observés. Le nombre restreint d'études et la faible taille des échantillons sont toutefois des limites à noter. De plus, cette RS n'a pas analysé les résultats en fonction de l'âge des enfants et les effets à long terme sont inconnus.

La publication de Cai et ses collaborateurs [Cai *et al.*, 2017] est une RS de qualité méthodologique moyenne faisant une description narrative de l'innocuité de différents types de régimes cétogènes chez des enfants avec épilepsie réfractaire. En considérant un total de 45 études prospectives incluant 1376 sujets, les auteurs rapportent que les troubles gastro-intestinaux (constipation, vomissements, diarrhée, faim, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien et diarrhée grasse) sont les effets indésirables qui surviennent le plus fréquemment avec un taux d'incidence de 40,6 %. Parmi ces troubles gastro-intestinaux, c'est la constipation qui est l'effet indésirable le plus souvent observé (13,2 %). Les autres effets indésirables survenant le plus souvent sont l'hyperlipidémie (12,8 %), l'hyperuricémie (4,4 %), la léthargie (4,1 %) et les maladies infectieuses (3,8 %). La survenue d'effets indésirables graves en lien avec la prise d'un régime cétogène, tels une insuffisance respiratoire, une pancréatite ou un purpura thrombocytopénique, est peu fréquente chez les enfants épileptiques, avec une incidence inférieure à 0,5 %. D'autre part, les auteurs mentionnent que les enfants recevant un régime cétogène devraient être surveillés pour les calculs urologiques, la dysfonction diastolique ventriculaire droite et l'ostéopénie. Une surveillance de la perturbation de la croissance devrait également être effectuée, bien que les résultats des différentes études recensées à ce sujet soient incohérents. De plus, cette RS fait état des résultats de trois ECRA qui comparent différentes approches d'amorce ou de suivi d'un régime cétogène, avec des périodes d'observation allant de 3 mois à 2 ans. Les auteurs ne rapportent aucune différence chez des sujets prenant leur régime cétogène sur demande et à intervalles réguliers. Ils rapportent également qu'en début de régime cétogène, une amorce progressive sans jeûne cause moins de problèmes métaboliques que si elle est précédée d'un jeûne. D'autre part, une durée plus longue (2 ans plutôt que 6 mois) d'un régime cétogène chez des enfants souffrant de spasmes infantiles n'influence pas la croissance ou la teneur osseuse en minéraux. De façon générale, les auteurs de cette RS concluent que le régime cétogène constitue une thérapie nutritionnelle qui est sécuritaire pour des enfants souffrant d'épilepsie réfractaire. Toutefois, les auteurs notent aussi certaines limites. Les caractéristiques des populations, les prescriptions diététiques, les périodes d'observation et les paramètres mesurés variaient entre les études recensées, de sorte que plusieurs aspects de l'innocuité demeurent à élucider. Par exemple, un certain nombre d'effets indésirables graves peuvent avoir été observés en raison d'autres troubles sous-jacents. Un suivi à long terme serait nécessaire pour déterminer si une dyslipidémie temporaire influence le développement de l'athérosclérose ou de maladies cardiovasculaires plus tard dans la vie, et si un rattrapage d'un retard de croissance peut survenir après l'arrêt du régime alimentaire cétogène.

La publication de Zhang et ses collaborateurs [Zhang *et al.*, 2018] est une RS avec méta-analyse de qualité méthodologique moyenne qui compare l'innocuité chez des enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique, un régime cétogène

avec TCM ou un régime Atkins modifié, en complément au traitement antiépileptique, à un traitement avec des médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier. Dans cette RS, 2 ECRA incluant 247 sujets rapportent des résultats après 3 mois d'intervention sur la survenue d'une constipation et sur la survenue de vomissements, soit les deux principaux effets indésirables observés. Les résultats ont montré une survenue significativement plus importante de constipation (RR de 40,65 [IC à 95 % : 5,73 ; 288,21] ; $p = 0,0002$) et de vomissements (RR de 18,1 [IC à 95 % : 2,42 ; 133,98] ; $p = 0,005$) chez les sujets suivant un régime cétogène comparativement à ceux ayant un traitement antiépileptique habituel. Il y a toutefois certaines limites de cette RS à considérer. L'analyse des résultats ne tient pas compte de l'âge des enfants ou du type de régime cétogène. Le nombre d'études recensées était faible avec de petites tailles d'échantillons.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, trois RS présentent des résultats concernant des effets indésirables en raison d'un régime cétogène :

- une RS [Martin-McGill *et al.*, 2018] présente les complications attribuables à la prise d'un régime cétogène. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les vomissements et la constipation. Les autres effets indésirables signalés comprennent la diarrhée, la dysphagie, la léthargie, l'infection des voies respiratoires inférieures, l'encéphalopathie secondaire à l'hyperammoniémie, la perte de poids, la nausée, les infections (pneumonie, septicémie), la pancréatite aiguë, la diminution de la densité de la matrice osseuse, les calculs biliaires, la stéatose hépatique, la néphrocalcinose, l'hypercholestérolémie, l'état de mal épileptique, l'acidose métabolique, la déshydratation, la tachycardie, l'hypoglycémie, la faim, les douleurs abdominales, le retard de croissance linéaire, l'hypercalcémie et les calculs rénaux;
- une RS [Cai *et al.*, 2017] rapporte que les troubles gastro-intestinaux (constipation, vomissements, diarrhée, faim, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien et diarrhée grasse) sont les effets indésirables qui surviennent le plus fréquemment avec un taux d'incidence de 40,6 %. Parmi ces troubles gastro-intestinaux, c'est la constipation qui est l'effet indésirable le plus souvent observé (13,2 %). Les autres effets indésirables survenant le plus souvent sont l'hyperlipidémie (12,8 %), l'hyperuricémie (4,4 %), la léthargie (4,1 %), l'hypoprotéinémie (3,8 %) et les maladies infectieuses (3,8 %). La survenue d'effets indésirables graves en lien avec la prise d'un régime cétogène, tels une insuffisance respiratoire, une pancréatite ou un purpura thrombocytopénique, est peu fréquente avec une incidence inférieure à 0,5 %;
- une RS avec méta-analyse [Zhang *et al.*, 2018] rapporte qu'après 3 mois d'intervention avec un régime cétogène classique, avec TCM ou Atkins modifié, la constipation et les vomissements sont les deux principaux effets

indésirables observés. Les résultats ont montré une survenue significativement plus importante de constipation (RR de 40,65 [IC à 95 % : 5,73 ; 288,21] ; $p = 0,0002$) et de vomissements (RR de 18,1 [IC à 95 % : 2,42 ; 133,98] ; $p = 0,005$) chez les sujets suivant un régime cétogène comparativement à ceux ayant un traitement antiépileptique habituel.

4.3.2. Régime cétogène classique

Parmi les études retenues, 10 publications [Dressler *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2016; Wibisono *et al.*, 2015; El-Rashidy *et al.*, 2013; Miranda *et al.*, 2011; Raju *et al.*, 2011; Neal *et al.*, 2009; Porta *et al.*, 2009; Kossoff *et al.*, 2008; Seo *et al.*, 2007] d'études conduites chez des enfants présentent des résultats concernant la survenue d'effets indésirables associés à la prise d'un régime cétogène classique, dont 8 [Dressler *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2016; Wibisono *et al.*, 2015; El-Rashidy *et al.*, 2013; Miranda *et al.*, 2011; Raju *et al.*, 2011; Kossoff *et al.*, 2008; Seo *et al.*, 2007] rapportent également des changements dans le profil lipidique. Par ailleurs, deux des RS retenues rapportent des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'innocuité évalués d'un régime cétogène classique en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire.

4.3.2.1. Effets indésirables en raison de la prise d'un régime cétogène classique

Dix études rapportent des résultats relatifs à la survenue d'effets indésirables chez des sujets enfants épileptiques suivant un régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique.

L'étude de Seo et ses collaborateurs [Seo *et al.*, 2007] est un ECRA qui compare 40 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 36 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 3:1 en complément au traitement antiépileptique. Un des objectifs de cette étude était de documenter des résultats sur l'innocuité. La présence de symptômes gastro-intestinaux (nausée, vomissements, diarrhée, constipation, difficulté alimentaire) était significativement plus importante dans le groupe ayant reçu le régime cétogène classique 4:1 comparativement au groupe avec le régime cétogène classique 3:1 (taux de 36 % vs 14 %, $p = 0,038$). D'autres effets indésirables ont aussi été observés de façon similaire (sans aucune différence intergroupe statistiquement significative) dans les groupes ayant reçu un régime cétogène classique 4:1 et 3:1, soit une pneumonie par aspiration chez respectivement 3 % et 6 % des sujets, des maladies infectieuses non spécifiques chez respectivement 5 % et 8 % des sujets, une diminution de la densité osseuse chez respectivement 18 % et 14 % des sujets, des calculs biliaires chez respectivement de 5 % et 0 % des sujets, une stéatose hépatique chez respectivement 0 % et 6 % des sujets, une néphrocalcinose chez respectivement 3 % et 3 % des sujets, un déséquilibre électrolytique chez respectivement 15 % et 6 % des sujets et des niveaux d'acide urique élevés chez respectivement 8 % et 22 % des sujets. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En

outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les différents groupes d'intervention.

L'étude de Kossoff [Kossoff *et al.*, 2008] est une étude de cohorte rétrospective qui compare 13 nourrissons avec spasmes infantiles recevant un régime cétogène classique de ratio non spécifié à l'aide d'une formule nutritionnelle en première intention à 10 nourrissons avec spasmes infantiles recevant de l'ACTH en première intention. Un des objectifs de l'étude était de rapporter les effets indésirables observés dans les 6 premiers mois. Dans l'ensemble, les sujets suivant le régime cétogène classique ont eu moins d'effets indésirables que ceux traités avec de l'ACTH (31 % vs 80 % ; $p = 0,06$). Les principaux effets indésirables rapportés relativement au régime cétogène classique sont des reflux gastro-œsophagiens chez un sujet, une constipation chez un sujet et une perte de poids chez un sujet. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, la nature rétrospective et le faible nombre de sujets inclus dans l'échantillon n'ont pas permis d'analyser les effets potentiels reliés à certaines spécificités du régime ou à la démographie des sujets. D'autre part, les interventions à l'étude étaient proposées en première intention et pour une période d'essai très courte : les sujets ne cessant pas leurs crises dans le premier mois d'un régime cétogène changeaient de traitement. Finalement, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les différentes interventions.

L'étude de Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2009] est un ECRA qui compare 74 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique majoritairement 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 72 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène avec TCM en complément au traitement antiépileptique. Même si cela ne constituait pas un objectif de cette étude, les effets indésirables survenus dans le groupe recevant un régime cétogène après 3, 6 et 12 mois d'intervention ont été rapportés. Parmi ceux-ci, une différence statistiquement significative entre les deux groupes a été observée à 3 mois concernant un manque d'énergie plus fréquent dans le groupe ayant reçu le régime cétogène classique ($p < 0,05$) et à 12 mois pour les vomissements observés également plus souvent dans le groupe avec le régime cétogène classique ($p < 0,05$). Les taux de survenue des effets indésirables observés chez les sujets suivant le régime cétogène classique lors des suivis sont respectivement les suivants à 3, 6 et 12 mois : des vomissements (28 %, 36 % et 45 %), de la diarrhée (15 %, 4 % et 10 %), des douleurs abdominales (11 %, 8 % et 10 %), de la constipation (45 %, 48 % et 45 %), un manque d'énergie (36 %, 8 % et 10 %), de la faim (26 %, 24 % et 25 %) et de la dysgueusie (21 %, 16 % et 15 %). Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les différents groupes d'intervention.

L'étude de Porta et ses collaborateurs [Porta *et al.*, 2009] est une étude de cohorte rétrospective qui compare 17 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 ou 3:1 en complément au traitement antiépileptique à 10 enfants

avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Dans cette étude, des résultats sur l'innocuité ont été rapportés. Des troubles digestifs ont été notés chez 12 % des sujets suivant un régime cétogène classique et chez 10 % des sujets suivant le régime Atkins modifié, sans analyse statistique comparative. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les différents groupes d'intervention.

L'étude de Miranda et ses collaborateurs [Miranda *et al.*, 2011] est une étude de cohorte prospective comparée à une cohorte rétrospective. Dans cette étude, 50 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique de ratio non spécifié (certains avec une formule nutritionnelle dont les résultats ne peuvent être isolés de ceux des autres sujets du groupe) en complément au traitement antiépileptique ont été comparés à 33 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Dans cette étude, des résultats sur l'innocuité ont été rapportés. D'abord, un traitement pour prévenir la constipation a été administré à tous les sujets. Dans le groupe suivant le régime cétogène classique, de la nausée et des vomissements étaient présents chez 10 % des sujets comparativement à 3 % des sujets recevant le régime Atkins modifié, une hypercétose était présente durant la première semaine chez 4 % des sujets avec un régime cétogène classique comparativement à 3 % des sujets recevant le régime Atkins modifié et une fatigue allant au-delà de la première semaine était présente chez 16 % des sujets avec un régime cétogène classique comparativement à 21 % des sujets recevant le régime Atkins modifié. Aucune différence intergroupe statistiquement significative n'a été constatée pour les effets indésirables observés. Les auteurs notent que 78 % des sujets avec un régime cétogène classique et 75 % de ceux avec un régime Atkins modifié n'avaient pas d'effet indésirable significatif une semaine après l'amorce de leur régime. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). Par ailleurs, le rapport lipides : non-lipides du régime cétogène classique est non spécifié, bien que plusieurs sujets aient eu recours à des formules nutritionnelles cétogènes lors de l'étude. En outre, les sujets traités avec le régime cétogène classique faisaient partie d'une cohorte rétrospective et on remarque que les sujets traités avec le régime Atkins modifié étaient en moyenne plus âgés, ce qui peut avoir influencé la survenue et la nature des effets indésirables observés. Enfin, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les différents groupes d'intervention.

L'étude de Raju et ses collaborateurs [Raju *et al.*, 2011] est un ECRA qui compare 19 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 19 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 2,5:1 en complément au traitement antiépileptique. Un des objectifs secondaires était l'évaluation de l'innocuité des sujets en compilant les effets indésirables rapportés par les parents après 3 mois de régime. Dans les groupes 4:1 et 2,5:1, les taux de survenue d'une constipation sont respectivement de 26 % et 16 % (différence statistiquement significative, $p = 0,038$), les taux de survenue

d'une perte de poids sont respectivement de 16 % et 5 % (aucune différence statistiquement significative selon les auteurs) et les taux d'hospitalisation en raison d'une infection des voies respiratoires inférieures sont de 5 % dans chacun des groupes. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les différents groupes d'intervention.

L'étude publiée par El-Rashidy et ses collaborateurs [El-Rashidy *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare 10 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle (ketoCal^{MD} 4:1) en complément au traitement antiépileptique à 15 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique. Un des objectifs était d'évaluer l'innocuité des interventions. Après 3 mois, les effets indésirables ont été recensés et présentés sans analyse statistique comparative. Des vomissements n'ont été observés chez aucun des sujets du régime cétogène classique alors qu'ils l'ont été chez 31 % des sujets du régime Atkins modifié. Des problèmes de constipation, de diarrhée et de dysphagie ont été observés respectivement chez 25 %, 13 % et 13 % des sujets du régime cétogène et 15 %, 15 % et 23 % de ceux du groupe suivant le régime Atkins modifié. En comparaison avec les sujets du groupe ayant reçu le régime Atkins modifié et des sujets contrôles recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels, aucune différence significative du poids corporel n'a été observée chez les sujets du groupe avec le régime cétogène classique à 3 mois. Toutefois, après 6 mois de suivi, une différence statistiquement significative a été observée concernant l'indice de masse corporelle qui était plus élevé chez les sujets du groupe suivant le régime cétogène classique en comparaison du groupe contrôle (variance de la cote z : 3,664, valeur $t = 1,77$, $p < 0,05$). Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était limité et cette étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les différents groupes d'intervention.

L'étude de Wibisono et ses collaborateurs [Wibisono *et al.*, 2015] est une étude de cohorte rétrospective comprenant 24 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique majoritairement 4:1 ou 3:1 en complément au traitement antiépileptique, 16 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène avec TCM en complément au traitement antiépileptique et 8 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié. Un des objectifs de cette étude était d'évaluer l'innocuité de ces régimes, mais les résultats ne sont pas accompagnés d'analyses statistiques comparatives. Les principaux effets indésirables et leurs taux de survenue respectifs pour les trois régimes cétogènes mentionnés sont les suivants : une constipation (63 %, 75 % et 50 %), une diarrhée (25 %, 6 %, et 25 %), une léthargie (21 %, 13 % et 13 %), une carence en fer (13 %, 19 % et 13 %), un reflux gastro-œsophagien (13 %, 13 % et 25 %) et des vomissements (17 %, 13 % et 0 %). Une acidose métabolique a été rapportée chez 1 sujet du groupe suivant le régime cétogène classique et 1 sujet du régime Atkins modifié. D'autres effets indésirables ont été

observés uniquement dans le groupe avec le régime cétogène classique, soit une ostéopénie chez 8 % des sujets, des calculs biliaires ou lithiases urinaires chez 8 % des sujets, une hypercalciurie chez 8 % des sujets, une hypercalcémie chez un des sujets et une hypophosphatémie chez un des sujets. Par ailleurs, une déshydratation n'a été observée que chez 1 sujet du groupe ayant reçu le régime cétogène avec TCM. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, il est à noter que, en raison de la nature rétrospective de cette étude, les durées d'intervention sont variables d'un sujet à l'autre et que le moment du suivi va de 3 à 27 mois. On doit aussi souligner que le ratio lipides : non-lipides du régime de certains sujets appartenant au groupe ayant reçu le régime cétogène classique était de 2:1 (3/24) et de 1:1 (1/24), alors que dans le groupe avec le régime Atkins modifié, le quart des sujets (4/16) avaient un régime avec un ratio 3:1 (pour les autres sujets de ce groupe, le ratio était inférieur). Enfin, la petite taille de l'échantillon et le nombre inégal de sujets dans chaque groupe sont également susceptibles d'avoir contribué au manque de puissance statistique de cette étude qui, de toute façon, n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les différents groupes d'intervention.

L'étude de Kim et ses collaborateurs [Kim *et al.*, 2016] est un ECRA dont la population est constituée d'enfants avec épilepsie réfractaire et qui compare l'efficacité du régime cétogène classique 4:1 chez 51 sujets à celle du régime Atkins modifié chez 53 sujets. L'un des objectifs secondaires de l'étude était d'objectiver les résultats concernant l'innocuité après 3 et 6 mois suivant l'amorce de ces régimes. Parmi les effets indésirables observés, une différence statistiquement significative intergroupe a été constatée à 3 mois et 6 mois concernant une hypercalciurie survenant plus souvent dans le groupe avec le régime cétogène classique (3 mois : $p = 0,004$; 6 mois : $p = 0,085$). Pour ces mêmes temps de suivi, d'autres effets indésirables ont été observés sans aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes. Chez les sujets ayant eu recours au régime cétogène classique, les taux de survenue de ces effets indésirables à 3 et 6 mois sont respectivement les suivants : des vomissements (18 % et 4 %), de la diarrhée (10 % et 2 %), de la constipation (27 % et 20 %), un manque d'énergie (25 % et 4 %), une infection grave (6 % et 4 %), une acidose métabolique grave (6 % et 0 %), des calculs rénaux (0 % et 4 %), une hypercalciurie (43 % et 33 %), une hyperuricémie (4 % et 8 %) et une ostéoporose (0 % et 6 %). Cette étude comporte plusieurs limites dont celles évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, une restriction énergétique de 75 % de l'apport quotidien recommandé a été introduite pour le groupe du régime Atkins modifié et non pour le groupe du régime cétogène classique. L'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les différents régimes cétogènes.

L'étude de Dressler et ses collaborateurs [Dressler *et al.*, 2019] consiste en un ECRA associé à une cohorte parallèle et compare 53 enfants avec un syndrome de West recevant un régime cétogène classique 3:1 en complément au traitement antiépileptique à 48 enfants avec ce même syndrome recevant de l'ACTH. Les auteurs ont recensé les effets indésirables liés à ces interventions, mais n'ont pas procédé à une analyse

statistique comparative. Ces effets indésirables ont été rapportés 28 jours après l'amorce de l'intervention et sont présents chez 79 % des sujets suivant le régime cétogène classique et chez 94 % des sujets traités avec l'ACTH. Une intervention aiguë a été nécessaire chez 30 % des sujets suivant le régime cétogène classique et chez 94 % des sujets traités avec l'ACTH. Les effets indésirables et leurs taux de survenue chez les sujets ayant eu recours au régime cétogène classique sont les suivants : une infection (11 %), de la diarrhée (11 %), un retard de croissance (9 %), une cholélithiase (9 %), de la fatigue (6 %), une perte de poids (6 %) et un gain de poids (2 %). D'autres effets indésirables ne sont survenus que chez les sujets traités avec l'ACTH, soit une hypertension (85 %), un syndrome de Cushing (35 %), une hypertrophie cardiaque (33 %), une leucocytose (33 %), une hyperexcitabilité (25 %), de l'acné (25 %), de la somnolence (17 %) et un œdème (17 %). Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, cette étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les différents régimes cétogènes.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, dix études présentent des résultats concernant l'innocuité d'un régime cétogène classique en comparaison d'autres interventions :

- un ECRA [Seo *et al.*, 2007] rapporte des effets indésirables d'un régime cétogène classique 4:1 comparés à ceux d'un régime cétogène classique 3:1. La survenue d'effets gastro-intestinaux était significativement plus importante dans le groupe avec le régime cétogène classique 4:1 (36 % vs 14 %, $p = 0,038$). Parmi les autres effets indésirables rapportés, aucune différence statistiquement significative n'est détectée. Plus spécifiquement, les taux de survenue de ces autres effets indésirables pour les régimes cétogènes classiques 4:1 et 3:1 sont respectivement les suivants : pneumonie (3 % et 6 %), maladies infectieuses (5 % et 8 %), diminution de la densité de la matrice osseuse (18 % et 14 %), calculs biliaires (5 % et 0 %) et stéatose hépatique (0 % et 6 %);
- une étude observationnelle [Kossoff *et al.*, 2008] rapporte des effets indésirables d'un régime cétogène classique 4:1 comparés à ceux de l'ACTH. Une différence statistiquement significative entre les deux groupes a été notée à 3 mois concernant un manque d'énergie observé plus fréquemment dans le groupe suivant le régime cétogène classique ($p < 0,05$) et à 12 mois pour les vomissements observés également plus souvent dans le groupe suivant le régime cétogène classique ($p < 0,05$). Dans l'ensemble, les sujets suivant le régime cétogène classique ont eu moins d'effets indésirables que ceux traités avec de l'ACTH (31 % vs 80 % ; $p = 0,06$). Les principaux effets indésirables rapportés relativement au régime cétogène classique sont des reflux gastro-œsophagiens chez un sujet, une constipation chez un sujet et une perte de poids chez un sujet;

- un ECRA [Neal *et al.*, 2009] rapporte les effets indésirables d'un régime cétogène classique 4:1 comparés à ceux d'un régime cétogène avec TCM. Une différence statistiquement significative entre les deux groupes a été notée à 3 mois concernant un manque d'énergie observé plus fréquemment dans le groupe suivant le régime cétogène classique ($p < 0,05$) et à 12 mois pour les vomissements observés également plus souvent dans le groupe suivant le régime cétogène classique ($p < 0,05$). Les taux de survenue des effets indésirables observés chez les sujets suivant le régime cétogène classique lors des suivis sont respectivement les suivants à 3, 6 et 12 mois : des vomissements (28 %, 36 % et 45 %), de la diarrhée (15 %, 4 % et 10 %), des douleurs abdominales (11 %, 8 % et 10 %), de la constipation (45 %, 48 % et 45 %), un manque d'énergie (36 %, 8 % et 10 %), de la faim (26 %, 24 % et 25 %) et de la dysgueusie (21 %, 16 % et 15 %);
- une étude observationnelle [Porta *et al.*, 2009] rapporte les effets indésirables d'un régime cétogène classique 4:1 ou 3:1 comparés à ceux d'un régime Atkins modifié. Aucun effet indésirable majeur n'a été observé chez ces deux groupes. Des troubles digestifs ont été notés chez 12 % des sujets suivant un régime cétogène classique et chez 10 % des sujets suivant le régime Atkins modifié, sans analyse statistique comparative;
- une étude observationnelle [Miranda *et al.*, 2011] rapporte les effets indésirables d'un régime cétogène classique comparés à ceux d'un régime Atkins modifié et aucune différence intergroupe statistiquement significative n'a été détectée. Les taux de survenue des effets indésirables observés chez les sujets suivant le régime cétogène classique sont les suivants : nausée et vomissements (10 %), hypercétose (4 %) et fatigue au-delà de la première semaine de régime (16 %);
- un ECRA [Raju *et al.*, 2011] rapporte les effets indésirables d'un régime cétogène classique 4:1 comparés à ceux d'un régime cétogène classique 2,5:1. Le taux de constipation est significativement plus important dans le groupe suivant un régime cétogène classique 4:1 (26 % vs 16 %, $p = 0,038$). Les autres effets indésirables rapportés, sans différence intergroupe significative, sont respectivement les suivants pour les ratios 4:1 et 2,5:1 : perte de poids (16 % et 5 %) et hospitalisation en raison d'une infection respiratoire (5 % et 5 %);
- une étude observationnelle [El-Rashidy *et al.*, 2013] rapporte les effets indésirables d'un régime cétogène classique 4:1 comparés à ceux d'un régime Atkins modifié. Bien qu'aucune analyse statistique comparative ne soit présentée, les taux de survenue des effets indésirables observés dans les deux groupes sont respectivement les suivants : vomissements (0 % vs 31 %), constipation (25 % vs 15 %), diarrhée (13 % vs 15 %) et dysphagie (13 % vs 23 %);

- une étude observationnelle [Wibisono *et al.*, 2015] rapporte les effets indésirables d'un régime cétogène classique 4:1 comparés à ceux d'un régime cétogène avec TCM et d'un régime Atkins modifié. Bien qu'aucune analyse statistique comparative ne soit présentée, les taux de survenue des effets indésirables observés dans les trois groupes sont respectivement les suivants : constipation (63 %, 75 % et 50 %), diarrhée (25 %, 6 %, et 25 %), léthargie (21 %, 13 % et 13 %), carence en fer (13 %, 19 % et 13 %), reflux gastro-œsophagien (13 %, 13 % et 25 %) et vomissements (17 %, 13 % et 0 %). Une acidose métabolique a été rapportée chez 1 sujet du groupe suivant le régime cétogène classique et 1 sujet du régime Atkins modifié. D'autres effets indésirables ont été observés uniquement dans le groupe suivant le régime cétogène classique, soit une ostéopénie chez 8 % des sujets, des calculs biliaires ou lithiases urinaires chez 8 % des sujets, une hypercalciurie chez 8 % des sujets, une hypercalcémie chez un des sujets et une hypophosphatémie chez un des sujets;
- un ECRA [Kim *et al.*, 2016] rapporte les effets indésirables d'un régime cétogène classique 4:1 comparés à ceux d'un régime Atkins modifié. Une hypercalciurie était significativement plus fréquente dans le groupe suivant le régime cétogène classique 4:1 (3 mois : $p = 0,004$; 6 mois : $p = 0,085$). Parmi les autres effets indésirables rapportés, la survenue d'effets indésirables digestifs était plus élevée dans le groupe avec régime cétogène classique, sans différence statistiquement significative. Plus spécifiquement, les taux de survenue de ces autres effets indésirables pour le régime cétogène classique 4:1 après 3 mois et 6 mois d'intervention sont respectivement les suivants : vomissements (18 % et 4 %), diarrhée (10 % et 2 %), constipation (27 % et 20 %), manque d'énergie (25 % et 4 %), infection grave (6 % et 4 %), acidose métabolique grave (6 % et 0 %), calculs rénaux (0 % et 4 %), hypercalciurie (43 % et 33 %), hyperuricémie (4 % et 8 %) et ostéoporose (0 % et 6 %);
- un ECRA [Dressler *et al.*, 2019] rapporte les effets indésirables d'un régime cétogène classique 3:1 comparés à ceux de l'ACTH, mais sans analyse statistique comparative. Les effets indésirables et leurs taux de survenue chez les sujets traités avec le régime cétogène classique sont les suivants : infection (11 %), diarrhée (11 %), retard de croissance (9 %), cholélithiase (9 %), fatigue (6 %), perte de poids (6 %) gain de poids (2 %).

4.3.2.2. Changements dans le profil lipidique en raison de la prise d'un régime cétogène classique

Huit études parmi les publications retenues rapportent des résultats relatifs à la survenue de changements dans le profil lipidique chez des enfants épileptiques suivant un régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique.

L'étude de Seo et ses collaborateurs [Seo *et al.*, 2007] est un ECRA qui compare 40 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 36 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 3:1 en complément au traitement antiépileptique. Un des objectifs de cette étude était de documenter des résultats sur le profil lipidique et le taux de sujets avec une dyslipidémie après 3 mois d'intervention. Dans les groupes suivant des régimes cétogènes 4:1 et 3:1, les taux d'hypercholestérolémie étaient respectivement de 40 % et 30 %, les taux d'hypo-HDL étaient respectivement de 5 % et 11 % et les taux d'hypertriglycéridémie, de 30 % et 25 %. Les différences intergroupes de ces résultats rapportés sont toutes statistiquement non significatives. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des changements métaboliques entre les différents groupes d'intervention.

L'étude de Kossoff [Kossoff *et al.*, 2008] est une étude rétrospective qui compare 13 nourrissons avec spasmes infantiles recevant un régime cétogène classique de ratio non spécifié à l'aide d'une formule nutritionnelle en première intention à 10 nourrissons avec spasmes infantiles recevant de l'ACTH en première intention. Un des objectifs de l'étude était de recenser des résultats sur l'innocuité des interventions. Les auteurs rapportent que, durant les 6 mois premier mois d'intervention, aucun cas de dyslipidémie n'a été observé parmi l'ensemble des sujets. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles soulignées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, la population était constituée uniquement de nourrissons dont les interventions proposées étaient en première intention. Les sujets ne cessant pas leurs crises dans le premier mois d'un régime cétogène changeaient de traitement. L'échantillon de sujets inclus dans l'étude était limité. Finalement, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des changements métaboliques entre les différentes interventions.

L'étude de Miranda et ses collaborateurs [Miranda *et al.*, 2011] est une étude de cohorte prospective comparée à une cohorte rétrospective dans laquelle les changements métaboliques chez 50 sujets enfants avec épilepsie réfractaire suivant un régime cétogène classique de ratio non spécifié (certains avec une formule nutritionnelle non identifiée) ont été comparés à ceux chez 33 sujets suivant un régime Atkins modifié. Une augmentation du niveau de cholestérol total au-delà de la limite supérieure normale de 8 mmol/L après 1 mois d'intervention a été observée chez 1 sujet du groupe suivant un régime cétogène classique et chez 2 sujets du groupe suivant un régime Atkins modifié de manière transitoire. Une augmentation du taux de triglycérides au-delà de 2,5 mmol/L après 1 mois d'intervention a été observée chez 3 sujets du groupe suivant un régime

cétogène classique et aucun du groupe avec le régime Atkins modifié. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, le ratio lipides : non-lipides du régime cétoène classique est non défini et on remarque que les sujets ayant suivi le régime Atkins modifié étaient en moyenne plus âgés. L'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des changements métaboliques entre les différents groupes d'intervention.

L'étude de Raju et ses collaborateurs[Raju *et al.*, 2011] est un ECRA qui compare 19 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétoène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique à 19 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétoène classique 2,5:1 en complément au traitement antiépileptique. Un des objectifs secondaires était l'évaluation du profil lipidique. Avant l'amorce des régimes, les profils lipidiques des deux groupes étaient comparables, sans différences statistiquement significatives : les taux de cholestérol total étaient respectivement de 134 mg/dl et 138 mg/dl ($p = 0,24$), les taux de triglycérides étaient respectivement de 126 mg/dl et 138 mg/dl ($p = 0,21$), les taux de VLDL étaient respectivement de 26 mg/dl et 26 mg/dl ($p = 0,86$), les taux de LDL étaient respectivement de 75 mg/dl et 79 mg/dl ($p = 0,47$) et les taux de HDL étaient respectivement de 36 mg/dl et 36 mg/dl ($p = 0,86$). Après 3 mois de régime, les taux de cholestérol total mesurés étaient respectivement de 132 mg/dl et 143 mg/dl ($p = 0,06$), les taux de triglycérides étaient respectivement de 114 mg/dl et 133 mg/dl ($p = 0,66$), les taux de VLDL étaient respectivement de 26 mg/dl et 26 mg/dl ($p = 0,12$), les taux de LDL étaient respectivement de 107 mg/dl et 117 mg/dl ($p = 0,69$) et les taux de HDL étaient respectivement de 36 mg/dl et 43 mg/dl ($p = 0,06$). Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des changements métaboliques entre les différents groupes d'intervention.

L'étude publiée par El-Rashidy [El-Rashidy *et al.*, 2013] est un ECRA qui compare trois groupes d'enfants avec épilepsie réfractaire : un groupe de 10 enfants recevant un régime cétoène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle (ketoCal^{MD} 4:1) en complément au traitement antiépileptique, un groupe de 15 enfants recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement antiépileptique et un groupe de 15 enfants recevant leurs médicaments antiépileptiques habituels sans régime particulier. Un des objectifs était d'évaluer l'innocuité des interventions. Les taux moyens de cholestérol total après 3 mois d'intervention pour le groupe ayant suivi le régime cétoène classique ketoCal^{MD} 4:1 et celui ayant suivi le régime Atkins modifié sont respectivement de 139 mg/dl et 121 mg/dl, et de 141 mg/dl et 146 mg/dl après 6 mois. Les taux de triglycérides à 3 mois sont respectivement de 100 mg/dl et 81 mg/dl, et de 99 mg/dl et 84 mg/dl après 6 mois. Les taux de LDL à 3 mois sont respectivement de 83 mg/dl et 89 mg/dl, et de 81 mg/dl et 98 mg/dl après 6 mois. Enfin, les taux de HDL à 3 mois sont respectivement de 32 mg/dl et 15 mg/dl, et de 38 mg/dl et 14 mg/dl après 6 mois. Les tests statistiques comparatifs ne semblent pas avoir été faits pour comparer les sous-types de régimes cétoènes entre eux, mais on peut noter que toutes les valeurs

mesurées étaient en deçà des limites de référence pour le sexe et l'âge chez tous les sujets. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, le nombre de sujets dans chaque groupe était limité et cette étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des changements métaboliques entre les différents groupes d'intervention.

L'étude de Wibisono et ses collaborateurs [Wibisono *et al.*, 2015] est une étude de cohorte rétrospective comprenant 24 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique majoritairement 4:1 ou 3:1 en complément au traitement antiépileptique, 16 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène avec TCM en complément au traitement antiépileptique et 8 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime Atkins modifié. Un des objectifs de cette étude était d'évaluer l'innocuité de ces régimes, mais les résultats ne sont pas accompagnés d'analyses statistiques comparatives. Une hypercholestérolémie est constatée, respectivement pour chacun des groupes, chez 25 %, 38 % et 25 % des sujets, et une hypertriglycérémie est constatée chez 54 %, 38 % et 0 % des sujets. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, il est à noter que, en raison de la nature rétrospective de cette étude, les durées d'intervention sont variables d'un sujet à l'autre et que le moment du suivi va de 3 à 27 mois. On doit aussi souligner que le ratio lipides : non-lipides du régime de certains sujets appartenant au groupe ayant suivi le régime cétogène classique était de 2:1 (3/24) et de 1:1 (1/24), alors que dans le groupe ayant suivi le régime Atkins modifié, le quart des sujets (4/16) avaient un régime avec un ratio 3:1 (pour les autres sujets de ce groupe, le ratio était inférieur). Par ailleurs, la petite taille de l'échantillon et le nombre inégal de sujets dans chaque groupe sont également susceptibles d'avoir contribué au manque de puissance statistique de cette étude qui, de toute façon, n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les différents groupes d'intervention.

L'étude de Kim et ses collaborateurs [Kim *et al.*, 2016] est un ECRA dont la population est constituée d'enfants avec épilepsie réfractaire et qui compare l'efficacité du régime cétogène classique 4:1 chez 51 sujets à celle du régime Atkins modifié chez 53 sujets. L'un des objectifs secondaires de l'étude était d'objectiver les résultats concernant l'innocuité. Après 3 et 6 mois suivant l'amorce du régime cétogène classique, les taux de dyslipidémie sont respectivement de 27 % et 33 %, les taux d'hypercholestérolémie sont respectivement de 14 % et 14 %, les taux d'hypertriglycérémie sont respectivement de 13 % et 26 %, les taux de LDL élevés sont respectivement de 8 % et 6 % et les taux de HDL bas sont respectivement de 4 % et 0 %. Après 3 mois et 6 mois d'un régime Atkins modifié, les taux de dyslipidémie sont respectivement de 23 % et 28 %, les taux d'hypercholestérolémie sont respectivement de 19 % et 11 %, les taux d'hypertriglycérémie sont respectivement de 6 % et 8 %, les taux de LDL élevés sont respectivement de 8 % et 4 % et les taux de HDL bas sont respectivement de 2 % et 0 %. Cette étude comporte plusieurs limites dont celles décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires). De plus, une restriction énergétique de 75 % de l'apport quotidien recommandé a été appliquée au groupe suivant le régime Atkins

modifié et non au groupe suivant le régime cétogène classique. L'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des changements métaboliques entre les différents régimes cétogènes.

L'étude de Dressler et ses collaborateurs [Dressler *et al.*, 2019] consiste en un ECRA associé à une cohorte parallèle et compare 53 enfants avec un syndrome de West recevant un régime cétogène classique 3:1 en complément au traitement antiépileptique à 48 enfants avec ce même syndrome recevant de l'ACTH. Les auteurs rapportent des changements dans le profil lipidique des sujets recevant le régime cétogène classique, 28 jours après son amorce : une hypercholestérolémie est constatée chez 9 % de ces sujets et une hypertriglycéridémie chez 30 % d'entre eux. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, cette étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des changements métaboliques entre les différents régimes cétogènes.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, huit études présentent des résultats concernant des changements du profil lipidique en raison d'un régime cétogène classique en comparaison d'autres interventions :

- un ECRA [Seo *et al.*, 2007] rapporte des changements métaboliques associés à un régime cétogène classique 4:1 comparés à ceux associés à un régime cétogène classique 3:1. Aucune différence statistiquement significative entre ces régimes n'est rapportée. Plus spécifiquement, les changements observés sont respectivement les suivants : hypercholestérolémie (40 % vs 30 %), hypo-HDL (5 % vs 11 %) et hypertriglycéridémie (30 % vs 25 %);
- une étude observationnelle [Kossoff *et al.*, 2008] rapporte qu'après 6 mois d'intervention avec un régime cétogène classique 4:1 et avec de l'ACTH, aucun cas de dyslipidémie n'était signalé;
- une étude observationnelle [Miranda *et al.*, 2011] rapporte des changements métaboliques associés à un régime cétogène classique comparés à ceux associés à un régime Atkins modifié. Une augmentation du niveau de cholestérol total au-delà de 8 mmol/L après 1 mois d'intervention a été observée chez 1 sujet du groupe suivant un régime cétogène classique et chez 2 sujets du groupe suivant un régime Atkins modifié, et une augmentation du taux de triglycérides au-delà de 2,5 mmol/L chez 3 sujets du groupe suivant le régime cétogène classique et aucun du groupe suivant le régime Atkins modifié;
- un ECRA [Raju *et al.*, 2011] rapporte des changements métaboliques associés à un régime cétogène classique 4:1 comparés à ceux associés à un régime cétogène classique 2,5:1. Les profils lipidiques étaient similaires avant l'amorce des régimes. Après 3 mois de régime, les taux des différents

facteurs métaboliques sont respectivement les suivants : cholestérol total : 132 mg/dl vs 143 mg/dl ($p = 0,06$); triglycérides : 114 mg/dl vs 133 mg/dl ($p = 0,66$); VLDL : 26 mg/dl vs 26 mg/dl ($p = 0,12$); LDL : 107 mg/dl vs 117 mg/dl ($p = 0,69$); et HDL : 36 mg/dl vs 43 mg/dl ($p = 0,06$);

- une étude observationnelle [El-Rashidy *et al.*, 2013] rapporte des changements métaboliques associés à un régime cétogène classique avec la formule ketoCal^{MD} 4:1 comparés à ceux associés à un régime Atkins modifié à 3 et 6 mois. Toutes les valeurs mesurées sont en deçà des limites de référence chez tous les sujets. Les taux de cholestérol total pour ces deux régimes sont respectivement de 139 mg/dl vs 121 mg/dl à 3 mois, et de 141 mg/dl vs 146 mg/dl à 6 mois. Les taux de triglycérides sont respectivement de 100 mg/dl vs 81 mg/dl à 3 mois, et de 99 mg/dl vs 84 mg/dl à 6 mois. Les taux de LDL sont respectivement de 83 mg/dl vs 89 mg/dl à 3 mois, et de 81 mg/dl vs 98 mg/dl à 6 mois. Les taux de HDL sont respectivement de 32 mg/dl vs 15 mg/dl à 3 mois, et de 38 mg/dl vs 14 mg/dl à 6 mois;
- une étude observationnelle [Wibisono *et al.*, 2015] rapporte des changements métaboliques associés à un régime cétogène classique comparés à ceux associés à un régime cétogène avec TCM et à un régime Atkins modifié. Les taux respectifs d'hypercholestérolémie sont de 25 %, 38 % et 25 % des sujets, et les taux d'hypertriglycémie respectifs sont de 54 %, 38 % et 0 % des sujets, sans analyse statistique comparative;
- un ECRA [Kim *et al.*, 2016] rapporte des changements métaboliques associés à un régime cétogène classique comparés à ceux associés à un régime Atkins modifié. Les taux de dyslipidémie dans les deux groupes sont respectivement de 27 % vs 23 % à 3 mois et de 33 % vs 28 % à 6 mois. Plus spécifiquement, les taux d'hypercholestérolémie sont respectivement de 14 % vs 19 % à 3 mois et de 14 % vs 11 % à 6 mois, les taux d'hypertriglycémie de 13 % vs 6 % à 3 mois et de 26 % vs 8 % à 6 mois, les taux de LDL élevés de 8 % vs 8 % à 3 mois et de 6 % vs 4 % à 6 mois, et les taux de HDL bas de 4 % vs 2 % à 3 mois et de 0 % vs 0 % à 6 mois. Aucune de ces différences n'est statistiquement significative;
- un ECRA [Dressler *et al.*, 2019] rapporte des changements métaboliques associés à un régime cétogène classique comparés à ceux associés à un traitement à l'ACTH. Dans le groupe ayant suivi le régime cétogène classique, une hypercholestérolémie est constatée chez 9 % des sujets, et une hypertriglycémie chez 30 % des sujets.

4.3.2.3. Sommaire des revues systématiques

Parmi les documents sélectionnés, deux RS sans méta-analyse rapportent des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'innocuité évalués d'un régime cétogène classique en complément au traitement pharmacologique dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'enfant.

La publication de Martin-McGill et ses collaborateurs [Martin-McGill *et al.*, 2018] est une RS de bonne qualité méthodologique faisant une description narrative de l'innocuité d'un régime cétogène chez des sujets majoritairement enfants. Dans cette RS, 15 publications provenant de la réalisation de 11 ECRA, incluant 778 sujets suivis sur une période variant entre 2 et 16 mois, ont rapporté des résultats concernant les complications attribuables à la prise d'un régime cétogène. Les études rapportant des résultats ciblant spécifiquement le régime cétogène classique montrent que le principal effet indésirable de ce régime est la présence de symptômes gastro-intestinaux, notamment les vomissements, la constipation et la diarrhée. Les autres effets indésirables liés à la prise d'un régime cétogène classique mais survenant moins fréquemment dans ces études sont l'infection des voies respiratoires et autres infections (pneumonie et septicémie), la pancréatite aiguë, la diminution de la densité de la matrice osseuse, les calculs biliaires, les calculs rénaux, la stéatose hépatique, la néphrocalcinose, l'hypercholestérolémie, l'état de mal épileptique, l'acidose métabolique, la déshydratation, la tachycardie, la faim et les douleurs abdominales. Cette RS fait également mention d'études établissant des comparaisons et signalant des différences entre le régime cétogène classique et d'autres types de régimes cétogènes. Il est rapporté dans une étude que la fréquence des symptômes gastro-intestinaux était significativement plus élevée avec un régime cétogène classique 4:1 par rapport au 3:1 ($p = 0,038$). Dans une autre étude, les vomissements affectaient significativement plus de sujets suivant un régime cétogène classique que ceux suivant un régime cétogène avec TCM ($p < 0,05$). D'autre part, un manque d'énergie était signalé dans une étude chez plus de sujets suivant un régime cétogène classique comparativement au régime cétogène avec TCM ($p < 0,05$). Finalement, la seule différence statistiquement significative d'une autre étude comparant le régime cétogène classique et le régime Atkins modifié était une prévalence plus marquée d'hypercalciurie lors d'un régime cétogène classique. Ainsi, les auteurs démontrent, à quelques différences près, que le régime cétogène classique et les autres types de régimes cétogènes peuvent engendrer les mêmes effets indésirables. Le nombre restreint d'études et la faible taille des échantillons sont toutefois des limites à noter. De plus, cette RS n'a pas analysé les résultats en fonction de l'âge des enfants et les effets à long terme sont inconnus.

La publication de Cai et ses collaborateurs [Cai *et al.*, 2017] est une RS de qualité méthodologique moyenne faisant une description narrative de l'innocuité de différents types de régimes cétogènes chez des enfants avec épilepsie réfractaire. Cette RS a recensé un total de 45 études prospectives incluant 1376 sujets, parmi lesquelles certaines ont rapporté des résultats concernant spécifiquement les effets indésirables observés lors de la prise d'un régime cétogène classique. Selon une des études, les enfants recevant uniquement un régime cétogène classique basé sur une formule

nutritionnelle étaient moins susceptibles d'avoir une hypercholestérolémie que ceux qui mangeaient des aliments solides, probablement en raison de la faible teneur en graisses saturées contenue dans les formules cétogènes. De plus, cette RS fait état des résultats de 3 ECRA qui comparent le régime cétogène classique à d'autres types de régimes cétogènes, avec des périodes d'observation allant de 3 à 12 mois. Ainsi, les auteurs rapportent qu'un régime cétogène classique avec un rapport lipides : non-lipides de 2,5:1 ou 3:1 a moins d'effets indésirables qu'un régime classique 4:1. D'autre part, selon une autre étude, des effets indésirables similaires sont observés après la prise d'un régime cétogène classique et d'un régime cétogène avec TCM. De façon générale, les auteurs de cette RS concluent que le régime cétogène, y compris le régime cétogène classique, constitue une thérapie nutritionnelle qui est sécuritaire pour des enfants souffrant d'épilepsie réfractaire. Toutefois, les auteurs notent aussi certaines limites. Les caractéristiques des populations, les prescriptions diététiques, les périodes d'observation et les paramètres mesurés variaient entre les études recensées, de sorte que plusieurs aspects de l'innocuité demeurent à élucider. Par exemple, un certain nombre d'effets indésirables graves peuvent avoir été observés en raison d'autres troubles sous-jacents. Un suivi à long terme serait nécessaire pour déterminer si une dyslipidémie temporaire influence le développement de l'athérosclérose ou de maladies cardiovasculaires plus tard dans la vie et si un rattrapage d'un retard de croissance peut survenir après l'arrêt du régime alimentaire cétogène.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, deux RS présentent des résultats concernant l'innocuité d'un régime cétogène classique en comparaison d'autres interventions :

- une RS [Martin-McGill *et al.*, 2018] présente les complications attribuables à la prise d'un régime cétogène classique. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les vomissements, la constipation et la diarrhée. Les autres effets indésirables signalés comprennent la dysphagie, la léthargie, l'infection des voies respiratoires et autres infections (pneumonie, septicémie), la pancréatite aiguë, la diminution de la densité osseuse, les calculs biliaires et rénaux, la stéatose hépatique, la néphrocalcinose, l'hypercholestérolémie, l'état de mal épileptique, l'acidose métabolique, la déshydratation, la tachycardie, la faim et les douleurs abdominales;
- une RS [Cai *et al.*, 2017] comparant différents types de régimes cétogènes montre que les effets indésirables observés avec des régimes cétogènes classique et avec TCM sont similaires, et qu'un régime cétogène classique avec un rapport lipides : non-lipides de 2,5:1 ou 3:1 a moins d'effets indésirables qu'un régime classique 4:1.

Principaux constats

Innocuité chez l'enfant

Survenue d'effets indésirables associés à un régime cétogène

Parmi l'ensemble des publications retenues, sept ont rapporté la survenue d'effets indésirables en raison de la prise d'un régime cétogène (toutes variantes confondues ou variantes autres que le régime cétogène classique). Les effets indésirables observés le plus souvent, sur une période allant de 6 semaines à 3 mois, sont les effets gastro-intestinaux (50 % des sujets), notamment les vomissements (10 à 24 %), la diarrhée (13 %), les douleurs abdominales (9 %) et la constipation (17 à 46 %). Les autres effets indésirables fréquemment rencontrés sont la somnolence (25 %), la léthargie (6 à 8 %), le manque d'énergie (24 %), l'anorexie (8 à 18 %), les infections respiratoires (3 à 4 %), l'encéphalopathie secondaire à l'hyperammoniémie (2 %), la perte de poids (14 %) et la faim (22 %). Trois RS retenues arrivent aux mêmes conclusions, à savoir que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en lien avec un régime cétogène sont les vomissements et la constipation. Une des RS a effectué une méta-analyse qui révèle une survenue individuelle significativement plus fréquente de ces deux effets indésirables chez les sujets suivant un régime cétogène comparativement à ceux ayant un traitement antiépileptique habituel. Une autre RS a compilé l'ensemble des cas d'effets indésirables rapportés et obtient des taux d'incidence de 41 % pour les troubles gastro-intestinaux en général (qui comprennent la constipation [13 %], les dérangements intestinaux [10 %], les vomissements [9 %], la diarrhée [4 %], la faim [2 %], les douleurs abdominales [2 %], les reflux gastro-œsophagiens et la stéatorrhée [moins de 1 %]) et de 4 % pour l'hyperuricémie, la léthargie, l'hypoprotéinémie et les maladies infectieuses. Les autres effets indésirables mentionnés sont la dysphagie, l'infection des voies respiratoires inférieures, l'encéphalopathie secondaire à l'hyperammoniémie, la perte de poids, la nausée, la diminution de la densité de la matrice osseuse, les calculs biliaires et rénaux, la stéatose hépatique, la néphrocalcinose, l'état de mal épileptique, l'acidose métabolique, la déshydratation, la tachycardie, l'hypoglycémie, le retard de croissance, l'hypercalcémie et la pancréatite aiguë. Cette dernière est considérée comme rare dans une autre RS, tout comme l'insuffisance respiratoire et un purpura thrombocytopénique, dont les taux d'incidence sont inférieurs à 0,5 %.

Des changements du profil lipidique en raison de la prise d'un régime cétogène (toutes variantes confondues ou variantes autres que le régime cétogène classique) sur une période allant de 6 semaines à 6 mois ont été rapportés dans deux études. En particulier, des taux de cholestérol et de HDL moyens significativement plus élevés chez les enfants recevant un régime cétogène comparativement à ceux ne recevant pas de régime particulier ont été notés, mais aucune différence significative pour les taux de triglycérides. Une RS a

compilé l'ensemble des cas d'effets indésirables rapportés et obtient des taux d'incidence de 11,6 % pour la dyslipidémie en général, dont 4,6 % pour l'hyperlipidémie, 3,8 % pour l'hypercholestérolémie et 3,2 % pour l'hypertriglycéridémie.

Survenue d'effets indésirables associés à un régime cétogène classique

Parmi l'ensemble des études retenues, 12 ont rapporté des effets indésirables associés à la prise d'un régime cétogène classique. Les effets indésirables les plus souvent observés sont des troubles gastro-intestinaux, dont la constipation, la diarrhée et les vomissements. Lorsqu'il était rapporté, le taux de sujets suivant un régime cétogène classique et présentant une constipation variait de 8 à 63 %, de 10 à 45 % pour la diarrhée et de 17 à 28 % pour les vomissements. D'autres effets indésirables recensés dans moins d'études ont montré des taux de survenue pouvant dépasser 25 % lorsqu'ils étaient rapportés; c'est le cas pour un manque d'énergie avec un taux variant de 25 % à 36 %, la faim avec un taux de 26 % et une hypercalciurie avec un taux variant de 8 à 43 %. Les autres effets indésirables qui sont quelquefois mentionnés dans les études sont les suivants : nausée, inconfort abdominal, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, léthargie, infection respiratoire ou indéterminée, perte de poids, gain de poids, retard de croissance, pneumonie, diminution de la densité osseuse, calculs biliaires et lithiases urinaires, stéatose hépatique, néphrocalcinose, déséquilibre électrolytique, dysgueusie, fatigue, carence en fer, acidose métabolique, ostéopénie, hypercalcémie, hypophosphatémie, déshydratation et hyperuricémie. Il est à noter que, parmi les études recensées, deux fournissaient des résultats sur les effets indésirables d'un régime cétogène classique pris sous forme de formule nutritionnelle. Dans l'étude de Kossoff, une constipation, un reflux gastro-œsophagien et un retard de croissance ont tous été rapportés chez 8 % des sujets et 1 cas d'intolérance à la formule nutritionnelle de source inconnue a été identifié. Dans l'étude publiée par El-Rashidy utilisant une formule nutritionnelle 4:1, les effets indésirables rapportés et leurs taux de survenue sont les suivants : 25 % des sujets ont subi des vomissements, 25 % ont eu une diarrhée et 13 % étaient dysphagiques. Aucune des études n'a été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les régimes cétogènes et le groupe contrôle. La survenue d'effets indésirables en lien avec la prise d'un régime cétogène classique a été analysée par deux RS qui confirment autant les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (soit les vomissements, la constipation et la diarrhée) que les autres effets indésirables. Dans une RS qui compare les variantes du régime cétogène entre elles, il est mentionné que les effets indésirables observés avec des régimes cétogènes classique et avec TCM sont similaires et qu'un régime cétogène classique avec un rapport lipides : non-lipides de 2,5:1 ou 3:1 a moins d'effets indésirables qu'un régime classique 4:1.

Dans une étude, il est mentionné qu'aucun des sujets n'a présenté de dyslipidémie après 6 mois d'un régime cétogène classique à l'aide d'une formule nutritionnelle, mais six autres études ont rapporté des changements du profil lipidique associés à la prise d'un régime cétogène classique. Parmi ces six études, une hypercholestérolémie est présente chez les sujets dans cinq d'entre elles avec un taux variant de 9 % à 40 %. Une augmentation du cholestérol total de plus de 8 mmol/L a été notée dans une étude chez 2 % des sujets. Une hypertriglycéridémie est présente chez les sujets de cinq études avec un taux variant de 13 % à 54 % et une augmentation des triglycérides de plus de 2,5 mmol/L a été notée dans une étude chez 6 % des sujets. Un niveau de HDL faible est présent chez les sujets de trois études avec un taux variant de 4 % à 11 % et un niveau de LDL élevé a été noté chez les sujets d'une étude chez 8 % des sujets. Aucune des études n'a été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets sur le profil lipidique entre les régimes cétogènes et le groupe contrôle. Une des RS retenues mentionne l'hypercholestérolémie parmi les effets indésirables rapportés en lien avec le régime cétogène classique.

4.4. Innocuité chez l'adulte

4.4.1. Toutes variantes du régime cétogène

Chez les adultes avec épilepsie réfractaire, une seule publication [Zare *et al.*, 2017] parmi celles retenues a rapporté des résultats concernant la survenue d'effets indésirables associés à la prise d'un régime cétogène. Des données concernant le profil lipidique de sujets sous régime Atkins modifié sont également disponibles dans trois études [Kverneland *et al.*, 2018; McDonald *et al.*, 2018; Zare *et al.*, 2017]. Par ailleurs, une RS [Liu *et al.*, 2018] rapporte des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'innocuité évalués d'un régime cétogène en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'adulte.

4.4.1.1. Effets indésirables en raison de la prise d'un régime cétogène

Une seule étude rapporte des résultats relatifs à la survenue d'effets secondaires chez des sujets adultes suivant un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier.

L'étude de Kverneland et ses collaborateurs [Kverneland *et al.*, 2018] est un ECRA qui compare l'efficacité du régime Atkins modifié chez 28 sujets à celle des médicaments antiépileptiques usuels chez 34 sujets. Un des objectifs secondaires était de déterminer les effets indésirables présents après 3 mois de régime Atkins modifié. Les résultats montrent que, dans le groupe suivant le régime Atkins modifié, 25 % des sujets avaient des problèmes de nausée, de vomissements ou de reflux gastrique et 17 % souffraient de constipation. Un manque d'énergie était constaté chez 33 % des sujets et la capacité

d'exercice était réduite chez 13 % d'entre eux. Bien que moins fréquents, d'autres effets indésirables sont survenus tels qu'une diarrhée (8 % des sujets), une diminution de l'appétit (13 %), des douleurs abdominales (8 %), une perte de poids (3 %), de l'anxiété (8 %), un effet négatif sur la qualité du sommeil (3 %) et une éruption cutanée (3 %). Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont décrites dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des effets indésirables entre les deux groupes.

En bref

Chez les adultes qui souffrent d'épilepsie réfractaire, une étude présente des résultats concernant la survenue d'effets secondaires liés à un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique après 3 mois d'intervention, en comparaison d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques standards sans régime particulier :

- cet ECRA [Kverneland *et al.*, 2018] rapporte les effets indésirables suivants chez les sujets du groupe ayant suivi le régime Atkins modifié : nausée, vomissements ou reflux gastrique (25 % des sujets), constipation (17 %), manque d'énergie (33 %), capacité d'exercice réduite (13 %), diarrhée (8 %), diminution de l'appétit (13 %), douleurs abdominales (8 %), perte de poids (3 %), anxiété (8 %), qualité du sommeil réduite (3 %) et éruption cutanée (3 %).

4.4.1.2. Changements dans le profil lipidique en raison de la prise d'un régime cétogène

Trois études parmi les publications retenues rapportent des résultats relatifs à la survenue de changements dans le profil lipidique chez des sujets épileptiques adultes suivant un régime cétogène en complément au traitement antiépileptique.

L'étude de Zare et ses collaborateurs [Zare *et al.*, 2017] est un ECRA dont l'objectif secondaire était d'évaluer chez des adultes avec épilepsie réfractaire l'effet sur la perte de poids du régime Atkins modifié chez 34 sujets comparativement à celui associé aux soins habituels avec des médicaments antiépileptiques chez 32 sujets pendant 2 mois. Le paramètre évalué était l'IMC et aucune différence intergroupe n'a été notée ($p = 0,365$). Bien que ne faisant pas spécifiquement partie des objectifs de cette étude, les auteurs rapportent aussi des résultats concernant le profil lipidique. Il en ressort que le régime Atkins modifié cause une augmentation du taux de cholestérol chez 21 % des sujets, une différence statistiquement significative lorsqu'elle est comparée à celle associée aux sujets poursuivant leurs soins habituels sans régime pour lesquels aucun cas n'est rapporté ($p = 0,004$). Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont évoquées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, l'étude n'a pas été conçue à la base pour avoir la puissance statistique nécessaire à la comparaison des changements métaboliques entre les différents groupes d'intervention.

Dans l'étude de Kverneland et ses collaborateurs [Kverneland *et al.*, 2018], un ECRA dont la population était constituée d'adultes avec épilepsie réfractaire (34 sujets sous régime Atkins modifié et 28 sujets ayant des soins habituels avec des médicaments antiépileptiques), un des objectifs secondaires était de déterminer les changements du profil lipidique à la suite de 3 mois d'intervention. Les auteurs rapportent qu'il y avait une augmentation statistiquement significative du cholestérol total et des LDL dans le groupe recevant le régime Atkins modifié ($p = 0,01$ et $p = 0,001$, respectivement). Les HDL et les triglycérides étaient toutefois demeurés inchangés. Cette étude comporte plusieurs limites, lesquelles sont mentionnées dans la section 3.1.1 (description des études primaires). En outre, les auteurs soulignent que le recrutement n'a pas permis d'atteindre la puissance requise pour valider leurs hypothèses.

L'étude de McDonald et ses collaborateurs [McDonald *et al.*, 2018] avait pour objectif d'évaluer chez des adultes avec épilepsie réfractaire les marqueurs biochimiques de la santé cardiovasculaire chez 20 sujets recevant un régime Atkins modifié en complément au traitement anticonvulsivant en comparaison avec 20 sujets ayant des soins habituels avec des médicaments antiépileptiques sans régime particulier (groupe contrôle). Après une période minimale de 12 mois d'intervention, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les groupes concernant les taux de cholestérol total, de HDL et de LDL. Cependant, les sujets du groupe suivant le régime Atkins modifié avaient en moyenne des taux de triglycérides significativement inférieurs ($p = 0,024$) et des niveaux significativement plus élevés de petites particules de LDL (235 nmol/L vs 200 nmol/L, $p = 0,023$) comparativement au groupe contrôle. De plus, les sujets sous régime Atkins modifié étaient significativement plus susceptibles de présenter un profil dont les petites particules de LDL prédominent sur les grosses particules de LDL ($p = 0,032$), comparativement aux sujets contrôles. Il est à noter que certaines limites sont présentes. D'abord, c'est une étude rétrospective où la durée de suivi des sujets variait de 12 à 63 mois. De plus, bien que les moyennes d'âge des deux groupes étaient comparables, l'écart d'âge intragroupe variait de 18 à 71 ans. Les auteurs montrent toutefois que le faible taux de LDL n'était pas en corrélation avec la durée du régime ($p = 0,192$) ou l'âge ($p = 0,454$). Avant l'amorce du régime, le poids corporel, l'IMC, la circonférence de la taille et des hanches et le pourcentage de graisse corporelle étaient tous significativement plus élevés dans le groupe contrôle. D'autre part, 4 sujets parmi l'ensemble de ceux sous régime Atkins modifié ont précédemment reçu un régime cétogène classique. Les auteurs montrent toutefois que ces résultats sont restés statistiquement significatifs (triglycérides, $p = 0,015$, et petites particules de LDL, $p = 0,011$) ou ont montré une tendance (profil LDL, $p = 0,055$) lorsque ces 4 patients ont été exclus de l'analyse. Enfin, les résultats des sujets du groupe suivant le régime Atkins modifié étaient comparés à ceux de sujets d'une cohorte contrôle, mais pas à leurs propres niveaux de base.

En bref

Chez les adultes qui souffrent d'épilepsie réfractaire, trois études présentent des résultats concernant des changements du profil lipidique en raison d'un régime cétogène :

- un ECRA [Zare *et al.*, 2017] rapporte des changements métaboliques en raison d'un régime Atkins modifié. Après 2 mois d'intervention, l'incidence d'une augmentation du niveau de cholestérol moyen est significativement plus élevée chez les sujets sous régime cétogène que chez ceux ne recevant pas de régime particulier ($p = 0,004$);
- un ECRA [Kverneland *et al.*, 2018] rapporte après 3 mois d'intervention une augmentation statistiquement significative des niveaux de cholestérol total et de LDL dans le groupe recevant le régime Atkins modifié ($p = 0,01$ et $p = 0,001$, respectivement) comparativement aux niveaux observés chez les sujets ne recevant pas de régime particulier. Les niveaux de HDL et de triglycérides sont, quant à eux, demeurés inchangés;
- une étude observationnelle [McDonald *et al.*, 2018] compare les marqueurs métaboliques entre un groupe de sujets traités avec le régime Atkins modifié pour une période minimale de 12 mois et un groupe recevant les médicaments antiépileptiques usuels sans régime particulier. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes concernant les taux de cholestérol total, de HDL et de LDL. Cependant, les sujets du groupe traités avec le régime Atkins modifié avaient en moyenne des taux de triglycérides significativement inférieurs ($p = 0,024$) et des niveaux significativement plus élevés de petites particules de LDL ($p = 0,023$) comparativement au groupe contrôle. Les sujets sous régime Atkins modifié étaient aussi significativement plus susceptibles de présenter un profil dont les petites particules de LDL prédominent sur les grosses particules de LDL ($p = 0,032$) que les sujets du groupe contrôle.

4.4.1.3. Sommaire des revues systématiques

Une seule RS rapporte des résultats sur l'un ou l'autre des paramètres d'innocuité évalués d'un régime cétogène en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'adulte.

La publication de Liu et ses collaborateurs [Liu *et al.*, 2018] est une RS de bonne qualité méthodologique visant à combiner les résultats d'études observationnelles concernant l'efficacité et les effets secondaires de différents types de régimes cétogènes chez des personnes âgées de 16 à 86 ans atteintes d'épilepsie réfractaire. Utilisés en thérapie complémentaire aux médicaments antiépileptiques, le régime cétogène classique a fait l'objet de cinq études (incluant 76 sujets), le régime Atkins modifié de huit études (incluant 209 sujets), un régime cétogène avec faible dose d'huile de poisson d'une seule étude (incluant 24 sujets) et un régime à faible indice glycémique d'une seule étude aussi

(incluant 6 sujets). Aucune méta-analyse des données sur les effets secondaires n'a été réalisée, car certaines complications n'étaient pas identifiées dans toutes les études incluses. Parmi la liste des effets indésirables les plus courants se trouvent une perte de poids, des niveaux élevés de LDL, de cholestérol total et de triglycérides, des irrégularités du cycle menstruel, la faim, la diarrhée, la constipation, la fatigue et les vomissements.

En bref

Chez les adultes qui souffrent d'épilepsie réfractaire, une RS présente des résultats concernant des effets indésirables en raison d'un régime cétogène :

- cette RS [Liu *et al.*, 2018] rassemble les résultats d'études observationnelles concernant les effets secondaires de différents types de régimes cétogènes chez des adultes âgés de 16 à 86 ans atteints d'épilepsie réfractaire. Parmi la liste des effets indésirables les plus courants se trouvent une perte de poids, des niveaux élevés de LDL, de cholestérol total et de triglycérides, des irrégularités du cycle menstruel, la faim, la diarrhée, la constipation, la fatigue et les vomissements.

Principaux constats

Innocuité chez l'adulte

Survenue d'effets indésirables associés à un régime cétogène

Parmi l'ensemble des études recensées, trois ont rapporté la survenue d'effets indésirables en raison de la prise d'un régime cétogène (toutes variantes du régime) chez l'adulte. Les effets indésirables observés le plus souvent chez les sujets traités pendant 3 mois avec un régime Atkins modifié sont les nausées, vomissements ou reflux gastriques (25 %), la constipation (17 %), le manque d'énergie (33 %), une capacité d'exercice réduite (13 %), la diarrhée (8 %), une diminution de l'appétit (13 %), des douleurs abdominales (8 %), une perte de poids (3 %), de l'anxiété (8 %), une qualité du sommeil réduite (3 %) et une éruption cutanée (3 %). Une RS a rassemblé, à partir d'études observationnelles, les effets indésirables les plus courants. Parmi la liste se trouvent une perte de poids, des niveaux élevés de LDL, de cholestérol total et de triglycérides, des irrégularités du cycle menstruel, la faim, la diarrhée, la constipation, la fatigue et les vomissements.

Les profils lipidiques de sujets traités avec un régime cétogène (toutes variantes du régime) comparés à ceux de sujets traités avec des médicaments antiépileptiques usuels sans régime particulier après une période allant de 2 à 12 mois ou plus ont été rapportés dans trois études. Selon les résultats d'une étude, l'incidence d'une augmentation du niveau de cholestérol est significativement plus élevée chez les sujets traités avec un régime Atkins modifié ($p = 0,004$). L'augmentation elle-même du niveau de cholestérol total

est rapportée comme statistiquement significative dans une deuxième étude ($p = 0,01$), mais non significative dans une troisième étude. Le niveau de LDL est noté comme statistiquement plus élevé chez les sujets suivant le régime Atkins modifié dans une étude ($p = 0,001$), mais non statistiquement différent dans une autre étude. Il est spécifié dans une étude que le niveau de petites particules de LDL est significativement plus élevé chez ceux traités avec le régime Atkins modifié ($p = 0,023$). Dans deux études, le niveau de HDL est rapporté comme similaire chez les sujets des deux groupes. Les triglycérides sont, quant à eux, demeurés inchangés dans une étude et significativement inférieurs chez les sujets suivant le régime Atkins modifié dans une autre étude ($p = 0,024$).

4.5. Observance et persistance chez l'enfant

4.5.1. Toutes variantes du régime cétogène

Parmi les études retenues, six publications [Lambrechts *et al.*, 2017; de Kinderen *et al.*, 2016; Sharma *et al.*, 2016; Sharma *et al.*, 2013; Neal *et al.*, 2008; Schwartz *et al.*, 1989] ont rapporté chez des enfants des résultats concernant l'adhésion à un régime considéré comme cétogène (classique, avec TCM ou Atkins modifié) et dont l'analyse ne permet pas de cibler spécifiquement le régime cétogène classique. Par ailleurs, une RS [Martin-McGill *et al.*, 2018] rapporte des résultats sur l'observance ou la persistance du régime cétogène en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'enfant.

4.5.1.1. Résumé des études primaires

Cinq études, ayant mené à la publication de six articles parmi ceux retenus, rapportent des résultats concernant l'observance et la persistance du régime cétogène chez des enfants épileptiques en complément au traitement antiépileptique en cours.

L'étude de Schwartz et ses collaborateurs [Schwartz *et al.*, 1989] est une étude de cohorte prospective comprenant 24 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique 4:1 en complément au traitement antiépileptique et 39 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène avec 60 % TCM ou 30 % TCM en complément au traitement antiépileptique. Les auteurs rapportent un taux de non-adhésion de 2 % chez l'ensemble les enfants recevant un régime cétogène (incluant tous les groupes). Il est à noter que certaines limites peuvent avoir influencé les résultats. Certains enfants ont changé d'intervention en cours de protocole en raison d'une réponse non adéquate ou de la présence d'effets indésirables. Le nombre total d'interventions analysées est alors supérieur au nombre de sujets. De plus, 4 sujets adultes faisaient partie de la cohorte initiale et il y a une ambiguïté concernant la présence ou non de ces sujets adultes dans la présentation des résultats. Finalement, la période de suivi de 6 semaines est trop courte pour qu'on puisse en tirer des conclusions.

Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2008] présentent dans leur ECRA les différentes raisons ayant mené à l'arrêt d'un régime cétogène classique 4:1, 3:1 ou avec TCM avant la fin des 3 mois d'intervention. Sur les 65 enfants avec épilepsie réfractaire qui ont commencé un régime cétogène, 10 l'ont cessé, ce qui représente un taux de non-adhésion de 15 %. Plus spécifiquement, 9 % des enfants ont arrêté le régime en raison d'une intolérance, 2 % en raison d'une inefficacité et 5 % en raison d'une difficulté d'observance et de persistance dans l'administration du régime par les parents.

Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2013] présentent dans leur ECRA différentes raisons ayant mené à l'arrêt d'un régime Atkins modifié avant la fin des 3 mois d'intervention. Sur les 52 enfants avec épilepsie réfractaire ayant commencé le régime cétogène, 4 l'ont cessé, ce qui représente un taux de non-adhésion de 8 %. Plus spécifiquement, 6 % ont arrêté le régime en raison d'effets indésirables et 2 % en raison du caractère restrictif associé au régime.

Lambrechts et ses collaborateurs [Lambrechts *et al.*, 2017] et de Kinderen et ses collaborateurs [de Kinderen *et al.*, 2016] rapportent dans deux publications issues d'une même étude des résultats sur la non-adhésion au régime cétogène classique ou avec TCM, respectivement, avant les temps de suivi prévus à 6 semaines et 4 mois. Dans les deux cas, 2 enfants avec épilepsie réfractaire parmi les 26 ayant commencé un régime cétogène ont arrêté l'intervention en raison de symptômes gastro-intestinaux, ce qui représente un taux de non-adhésion de 8 %.

Dans une autre étude, Sharma et ses collaborateurs [Sharma *et al.*, 2016] rapportent que 2 enfants avec épilepsie réfractaire sur 41 recevant un régime Atkins modifié ont arrêté l'intervention avant la fin de la période d'intervention de 3 mois, ce qui représente un taux de non-adhésion de 5 %. Les raisons fournies sont le refus de l'enfant de manger et des effets indésirables d'anorexie et de léthargie.

En bref

Chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire, cinq études rapportent des résultats concernant l'observance et la persistance du régime cétogène en complément au traitement antiépileptique en cours :

- une étude observationnelle [Schwartz *et al.*, 1989] rapporte un taux de non-adhésion de 2 % chez l'ensemble des enfants recevant un régime cétogène sur une courte période d'intervention de 6 semaines;
- un ECRA [Neal *et al.*, 2008] rapporte un taux de non-adhésion à 3 mois de 15 % dont approximativement 9 % à cause d'une intolérance au régime, 1,5 % à cause de la non-efficacité du régime et 4,5 % à cause de difficultés d'observance de la part des parents;
- un ECRA [Sharma *et al.*, 2013] rapporte un taux de non-adhésion à 3 mois de 8 %, dont 6 % à cause d'effets indésirables et 2 % à cause du caractère restrictif du régime cétogène;

- un ECRA [Lambrechts *et al.*, 2017; de Kinderen *et al.*, 2016] rapporte un taux de non-adhésion à 6 semaines et 4 mois de 8 % en raison de symptômes gastro-intestinaux;
- un ECRA [Sharma *et al.*, 2016] rapporte un taux de non-adhésion à 3 mois de 5 % dû à un refus de l'enfant de manger et à des effets indésirables d'anorexie et de léthargie.

4.5.1.2. Sommaire des revues systématiques

Une RS [Martin-McGill *et al.*, 2018] rapporte des résultats sur l'observance ou la persistance du régime cétogène en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'enfant.

La publication de Martin-McGill et ses collaborateurs [Martin-McGill *et al.*, 2018] est une RS de bonne qualité méthodologique faisant une description narrative du taux d'abandon des sujets enfants ayant reçu un traitement avec un régime cétogène en complément de leurs médicaments antiépileptiques habituels ou poursuivant leur traitement habituel sans régime particulier, avec des résultats provenant de 5 ECRA incluant 452 sujets suivis sur une période variant entre 2 et 16 mois. Les auteurs rapportent que la proportion de sujets se retirant du groupe sans régime particulier variait de 0 % à 40 % et que la proportion de sujets se retirant du groupe avec régime cétogène variait de 8 % à 35 %. Aucune étude n'a observé de différence statistiquement significative concernant l'abandon du protocole entre ces deux groupes. Le nombre restreint d'études et la faible taille des échantillons sont toutefois des limites à noter. De plus, cette RS n'a pas analysé les résultats en fonction de l'âge des enfants.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, une RS présente des résultats concernant l'observance ou la persistance du régime cétogène :

- cette RS [Martin-McGill *et al.*, 2018] rapporte qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la proportion de sujets qui se retirent d'un groupe d'intervention sans régime particulier par rapport à la proportion de sujets qui se retirent d'un groupe avec régime cétogène.

4.5.2. Régime cétogène classique

Parmi les études retenues, neuf publications [Dressler *et al.*, 2019; Karimzadeh *et al.*, 2019; Wibisono *et al.*, 2015; El-Rashidy *et al.*, 2013; Raju *et al.*, 2011; Neal *et al.*, 2009; Porta *et al.*, 2009; Kossoff *et al.*, 2008; Seo *et al.*, 2007] ont rapporté chez des enfants des résultats concernant l'adhésion à un régime cétogène classique en complément au traitement épileptique usuel. À l'exception de celle de Dressler et ses collaborateurs, les études présentaient ce paramètre en comparaison avec d'autres interventions nutritionnelles cétogènes. Par ailleurs, deux RS [Martin-McGill *et al.*, 2018; Cai *et al.*, 2017] rapportent des résultats sur l'observance ou la persistance du régime cétogène

classique en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'enfant.

4.5.2.1. Résumé des études primaires

Parmi les publications retenues, neuf études rapportent des résultats relatifs à l'observance et à la persistance du régime cétogène classique chez des enfants épileptiques en complément au traitement antiépileptique en cours.

Seo et ses collaborateurs [Seo *et al.*, 2007] comparent dans leur ECRA les taux d'abandon avant la fin de la période d'intervention de 6 mois chez 40 enfants avec épilepsie réfractaire traités avec un régime cétogène classique 4:1 et chez 36 sujets traités avec un régime cétogène classique 3:1. Avec des taux de non-adhésion respectifs de 15 % et de 17 %, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre ces deux interventions. L'arrêt du régime en raison de troubles gastro-intestinaux est observé chez 2,5 % et environ 6 % des sujets recevant les régimes cétogènes classiques 4:1 et 3:1, respectivement. Dans le groupe suivant un régime cétogène classique 3:1, un sujet a dû arrêter le régime à cause d'une pancréatite aiguë.

Kossoff et ses collaborateurs [Kossoff *et al.*, 2008] rapportent que 2 des 15 enfants avec épilepsie réfractaire recevant un régime cétogène classique pendant 6 mois à l'aide d'une formule nutritionnelle ont cessé le régime, ce qui représente un taux de non-adhésion de 15 %, alors que dans le groupe comparateur recevant de l'ACTH, aucun n'a cessé ce traitement.

Neal et ses collaborateurs [Neal *et al.*, 2009] comparent dans leur ECRA l'adhésion à un régime cétogène classique 4:1 ou 3:1 à l'adhésion à un régime cétogène avec TCM chez des enfants avec épilepsie réfractaire. Les taux d'abandon observés de ces régimes sont respectivement de 16 % et 23 % à 3 mois, de 31 % et 41 % à 6 mois, et de 41 % et 50 % à 12 mois.

Porta et ses collaborateurs [Porta *et al.*, 2009] ont colligé les données sur l'adhésion au régime cétogène classique (ratio 4:1 ou 3:1) et au régime Atkins modifié chez des enfants avec épilepsie réfractaire. Parmi les 17 sujets du groupe ayant reçu le régime cétogène classique, 65 % ont arrêté l'intervention avant 6 mois, dont 41 % en raison de l'inefficacité du régime et 6 % en raison d'une intolérance. Parmi les 10 sujets du groupe ayant reçu le régime Atkins modifié, 80 % ont arrêté l'intervention avant 6 mois, dont 40 % en raison de l'inefficacité du régime et 2 % en raison d'une intolérance. À 12 mois de suivi, le taux d'abandon au régime cétogène classique est de 71 % alors qu'il est de 80 % dans le groupe du régime Atkins modifié.

Raju et ses collaborateurs [Raju *et al.*, 2011] comparent dans leur ECRA les taux d'abandon de deux régimes cétogènes classiques ayant des ratios lipides : non-lipides de 4:1 et 2,5:1 chez des enfants avec épilepsie réfractaire. Dans les deux groupes, composés de 19 sujets chacun, 16 % des sujets ont arrêté le régime avant le suivi à 3 mois. Dans les groupes des ratios 4:1 et 2,5:1, respectivement 5 % et 13 % des sujets ont abandonné le régime en raison de son inefficacité, 5 % et 5 % en raison d'un refus

d'alimentation de l'enfant, et 5 % et 0 % en raison de difficultés d'observance de la part des parents.

El-Rashidy et ses collaborateurs [El-Rashidy *et al.*, 2013] rapportent dans leur ECRA un taux d'abandon avant la fin des 3 mois d'intervention en raison d'une intolérance au régime chez 20 % des 10 enfants recevant un régime cétogène à l'aide de la formule nutritionnelle KetoCal^{MD} 4:1 et chez 13 % des 15 enfants recevant un régime Atkins modifié.

Wibisono et ses collaborateurs [Wibisono *et al.*, 2015] font état de l'adhésion respective à un régime cétogène classique majoritairement de ratio 4:1 ou 3:1, à un régime cétogène avec TCM et à un régime Atkins modifié. Le moment du suivi variait de 3 à 27 mois. Dans le groupe suivant le régime cétogène classique, 37 % des 24 sujets ont cessé le régime, dont 8 % en raison d'effets indésirables (calculs rénaux et diarrhée) et 29 % en raison de l'inefficacité du régime. Dans le groupe suivant le régime cétogène avec TCM, 43 % des 16 sujets ont cessé le régime, dont 12 % des en raison d'effets indésirables (reflux gastro-œsophagien et irritabilité), 6 % en raison de l'inefficacité du régime, 6 % en raison d'un refus de la nourriture et 19 % en raison de difficultés d'observance de la part des parents. Dans le groupe suivant le régime Atkins modifié, 64 % des 8 sujets ont cessé le régime, dont 13 % en raison d'effets indésirables (perte de poids), 13 % en raison de l'inefficacité du régime, 13 % en raison d'un refus de la nourriture et 25 % en raison de difficultés d'observance de la part des parents. Il est toutefois à noter que le ratio lipides : non-lipides du régime de certains sujets appartenant au groupe du régime cétogène classique était de 2:1 (3/24) ou de 1:1 (1/24), alors que dans le groupe du régime Atkins modifié, le quart des sujets (4/16) avaient un régime avec un ratio 3:1 (pour les autres sujets de ce groupe, le ratio était inférieur).

Karimzadeh et ses collaborateurs [Karimzadeh *et al.*, 2019] évaluent dans leur ECRA l'efficacité d'un régime cétogène classique chez des sujets épileptiques ayant recours à une formule nutritionnelle cétogène 4:1 comparativement à d'autres sujets n'ayant pas recours à une formule nutritionnelle et dont le ratio lipides : non-lipides est non défini. Les taux d'abandon du régime à 1, 3 et 6 mois sont respectivement de 25 %, 46 % et 58 % lorsque l'alimentation est basée sur une formule nutritionnelle, alors qu'ils sont de 71 %, 90 % et 90 % lorsque l'apport nutritionnel ne provient pas d'une formule cétogène commerciale. À tous les temps de suivi, la différence entre les deux groupes concernant ce paramètre est statistiquement significative ($p < 0,01$ à 1 mois, $p = 0,002$ à 3 mois et $p = 0,02$ à 6 mois).

Dressler et ses collaborateurs [Dressler *et al.*, 2019] rapportent dans leur ECRA des taux d'abandon du régime cétogène classique à 12 et 24 mois de 13 % et 25 % respectivement, et de 16 % et 38 % dans la cohorte parallèle de sujets non randomisés. Comparativement, les taux d'abandon du traitement à l'ACTH aux mêmes temps de suivi étaient de 25 % et 25 %, respectivement, dans l'ECRA, et de 22 % et 40 % dans la cohorte parallèle.

En bref

Chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire, neuf études rapportent des résultats concernant l'observance et la persistance du régime cétogène classique en complément au traitement antiépileptique en cours :

- un ECRA [Seo *et al.*, 2007] rapporte des taux d'abandon à 6 mois de 15 % et de 17 % chez des enfants traités avec des régimes cétogènes classiques de ratio 4:1 et 3:1, respectivement. Cette différence n'est pas statistiquement significative;
- une étude observationnelle [Kossoff *et al.*, 2008] rapporte un taux d'abandon à 6 mois de 15 % chez les enfants traités avec un régime cétogène classique, comparé à un taux de 0 % chez ceux traités avec de l'ACTH;
- un ECRA [Neal *et al.*, 2009] rapporte des taux d'abandon d'un régime cétogène classique et d'un régime cétogène avec TCM qui sont respectivement de 16 % et 23 % à 3 mois, de 31 % et 41 % à 6 mois, et de 41 % et 50 % à 12 mois;
- une étude observationnelle [Porta *et al.*, 2009] rapporte qu'à 6 mois, 65 % des sujets traités avec un régime cétogène classique avaient arrêté l'intervention, dont 41 % en raison de l'inefficacité du régime et 6 % en raison d'une intolérance, et que 80 % des sujets traités avec un régime Atkins modifié avaient arrêté l'intervention, dont 40 % en raison de l'inefficacité du régime et 2 % en raison d'une intolérance. À 12 mois de suivi, les taux d'abandon du régime cétogène classique et du régime Atkins modifié étaient de 71 % et 80 %, respectivement;
- un ECRA [Raju *et al.*, 2011] rapporte un taux d'abandon identique de 16 % à 3 mois chez les sujets traités avec des régimes cétogènes classiques de ratio 4:1 et 2,5:1. Respectivement 5 % et 13 % des sujets ont cessé le traitement en raison de l'inefficacité du régime, 5 % et 5 % en raison d'un refus d'alimentation de l'enfant, et 5 % et 0 % en raison des difficultés d'observance de la part des parents;
- une étude observationnelle [El-Rashidy *et al.*, 2013] rapporte un taux d'abandon à 3 mois en raison d'une intolérance au régime chez 20 % des enfants recevant un régime cétogène à l'aide de la formule nutritionnelle KetoCal^{MD} 4:1 et chez 13 % des 15 enfants recevant un régime Atkins modifié;
- une étude observationnelle [Wibisono *et al.*, 2015] rapporte que 37 % des sujets suivant un régime cétogène classique l'ont cessé (dont 8 % en raison d'effets indésirables et 29 % en raison de l'inefficacité du régime), que 43 % des sujets suivant un régime cétogène avec TCM l'ont cessé (dont 12 % en raison d'effets indésirables, 6 % en raison de l'inefficacité du régime, 6 % en raison d'un refus de la nourriture et 19 % en raison de difficultés

d'observance de la part des parents), et que 64 % des sujets suivant un régime Atkins modifié l'ont cessé (dont 13 % en raison d'effets indésirables, 13 % en raison de l'inefficacité du régime, 13 % en raison d'un refus de la nourriture et 25 % en raison de difficultés d'observance de la part des parents);

- un ECRA [Karimzadeh *et al.*, 2019] rapporte que les taux d'abandon du régime cétogène classique à 1, 3 et 6 mois sont respectivement de 25 %, 46 % et 58 % lorsque l'alimentation est basée sur une formule nutritionnelle, et de 71 %, 90 % et 90 % lorsque l'apport nutritionnel ne provient pas d'une formule cétogène commerciale ($p < 0,01$, $p = 0,002$ et $p = 0,02$ respectivement);
- un ECRA [Dressler *et al.*, 2019] rapporte des taux d'abandon à 12 et 24 mois du régime cétogène classique de 13 % et 25 % respectivement, comparés à 25 % et 25 % respectivement pour le traitement à l'ACTH. Dans la cohorte parallèle de sujets non randomisés, les taux d'abandon rapportés pour le régime cétogène classique aux mêmes temps de suivi sont de 16 % et 38 % respectivement, comparés à 22 % et 40 % pour le traitement à l'ACTH.

4.5.2.2. Sommaire des revues systématiques

Parmi les publications retenues, deux RS [Martin-McGill *et al.*, 2018 ; Cai *et al.*, 2017] rapportent des résultats sur l'observance ou la persistance du régime cétogène classique en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'enfant.

La publication de Martin-McGill et ses collaborateurs [Martin-McGill *et al.*, 2018] est une RS de bonne qualité méthodologique faisant une description narrative du taux d'abandon de sujets enfants ayant reçu un traitement avec un régime cétogène classique en complément de leurs médicaments antiépileptiques habituels, avec des résultats provenant de 7 ECRA incluant 499 sujets suivis sur une période variant entre 3 et 16 mois. Dans les études ayant une durée de suivi de 3 ou 4 mois, 10 % à 26 % des sujets n'ont pas terminé le protocole d'étude, une proportion allant jusqu'à 33 % dans une étude ayant un temps de suivi de 6 mois et 42 % dans une autre ayant un temps de suivi de 16 mois. Les raisons de l'abandon des sujets incluaient le manque d'efficacité, l'intolérance, les effets indésirables, le refus de manger, la non-acceptation du régime par les autres membres de la famille, la survenue de conditions médicales telles une pancréatite aiguë et une maladie gastro-intestinale virale, la modification du type de crises, le retrait du consentement, l'observance, la présence de détresse respiratoire et l'augmentation de l'activité convulsive. Le nombre restreint d'études et la faible taille des échantillons sont toutefois des limites à noter. De plus, cette RS n'a pas analysé les résultats en fonction de l'âge des enfants et du type de crises.

La publication de Cai et ses collaborateurs [Cai *et al.*, 2017] est une RS de qualité méthodologique moyenne faisant une description narrative de la persistance de différents régimes cétogènes chez des enfants avec épilepsie réfractaire ainsi que des

motifs justifiant un arrêt du régime. En considérant un total de 23 études prospectives incluant 1504 sujets, les auteurs rapportent que les taux de persistance au régime cétogène à 1 an et à 2 ans étaient respectivement de 45,7 % et de 29,2 %. De plus, environ 10 % des enfants suivaient encore le régime cétogène après 3 ou 4 ans. Près de la moitié des sujets ont arrêté le régime en raison du manque d'efficacité et environ 11 % des sujets ou de leurs soignants ont trouvé le régime trop restrictif. Les auteurs constatent alors que les effets indésirables n'étaient pas la principale raison de l'arrêt du régime.

En bref

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, deux RS présentent des résultats concernant l'observance ou la persistance du régime cétogène classique :

- une RS [Martin-McGill *et al.*, 2018] rapporte que le taux d'abandon d'un régime cétogène classique à 3 ou 4 mois varie entre 10 et 26 %, atteint 33 % à 6 mois et 42 % à 16 mois. Parmi les raisons d'abandon recensées se trouvent le manque d'efficacité, l'intolérance, les effets indésirables, le refus de manger, la survenue de conditions médicales, la modification du type de crises, le retrait du consentement, les problèmes d'acceptabilité et d'observance, la présence de détresse respiratoire et l'augmentation de l'activité convulsive;
- une RS [Cai *et al.*, 2017] rapporte des taux de persistance au régime cétogène à 1 an et à 2 ans de 45,7 % et de 29,2 %, respectivement, puis de 10 % après 3 ou 4 ans. Les raisons d'abandon sont le manque d'efficacité dans presque 50 % des cas et des problèmes d'acceptabilité du régime dans environ 11 % des cas, ce qui mène à la conclusion que les effets indésirables ne sont pas la principale raison de l'arrêt du régime.

Principaux constats

Observance et persistance chez l'enfant

Toutes variantes du régime cétogène

Parmi l'ensemble des études recensées, cinq ont évalué le taux d'observance et de persistance d'enfants atteints d'épilepsie réfractaire soumis à un régime cétogène. Deux de ces études rapportent un taux d'abandon à 6 semaines variant entre 2 % et 8 %, trois études rapportent un taux d'abandon à 3 mois variant entre 5 et 15 %, et une étude rapporte un taux d'abandon à 4 mois de 8 %. Le taux d'abandon d'un régime cétogène (toutes variantes) a été analysé par une RS qui rapporte que la proportion de sujets se retirant du groupe avec régime cétogène varie de 8 % à 35 %, alors que la proportion de sujets se retirant d'un groupe d'intervention sans régime particulier varie de 0 % à 40 %.

Aucune des études examinées n'a observé de différence statistiquement significative concernant l'abandon du protocole entre ces deux groupes.

Régime cétogène classique

Parmi l'ensemble des études recensées, neuf ont évalué le taux d'observance et de persistance d'enfants atteints d'épilepsie réfractaire soumis à un régime cétogène classique. Quatre de ces études rapportent des données de non-adhésion après 3 mois d'intervention avec des taux variant de 15 à 20 %, trois études rapportent des données de non-adhésion après 6 mois d'intervention avec des taux variant de 15 à 71 % et une étude rapporte des données de non-adhésion après 12 mois d'intervention avec un taux de 41 %. Une des études, dont le taux de non-adhésion était de 37 %, ne précisait pas le moment du suivi. Finalement, une des études évaluant l'adhésion à un régime cétogène classique avec formule nutritionnelle KetoCal^{MD} 4:1 comparativement à un régime cétogène classique sans formule nutritionnelle montrait des taux de non-adhésion à 1 mois de 25 % et 71 % respectivement, à 3 mois de 46 % et 90 % respectivement, et à 6 mois de 58 % et 90 %, soit des résultats de non-adhésion beaucoup plus importante dans le groupe suivant le régime cétogène sans formule que ceux repérés dans les autres études primaires. D'autre part, dans l'étude menée par El-Rashidy et ses collaborateurs, l'abandon chez 20 % des sujets recevant un régime cétogène à l'aide d'une formule nutritionnelle était dû à une intolérance au régime. Ces études rapportent la non-adhésion au régime pour diverses raisons dont la présence d'effets indésirables, l'intolérance, l'inefficacité, le caractère restrictif du régime, le refus de s'alimenter, la faible observance et persistance de la part des parents. Selon les deux RS qui ont analysé le taux d'abandon d'un régime cétogène classique chez des enfants, celui-ci varie entre 10 et 26 % après 3 ou 4 mois, atteint 33 % à 6 mois, 54 % à 12 mois, 42 % à 16 mois et 71 % à 2 ans. Parmi les raisons d'abandon recensées se trouvent le manque d'efficacité (dans presque 50 % des cas), l'intolérance, les effets indésirables, le refus de manger, la survenue de conditions médicales, la modification du type de crises, le retrait du consentement, les problèmes d'acceptabilité et d'observance (dans environ 11 % des cas), la présence de détresse respiratoire et l'augmentation de l'activité convulsive.

4.6. Observance et persistance chez l'adulte

4.6.1. Toutes variantes du régime cétogène

Parmi les publications retenues, deux études [Kverneland *et al.*, 2018; Zare *et al.*, 2017] ont rapporté chez des adultes des résultats concernant l'adhésion à un régime considéré comme cétogène (classique, avec TCM ou Atkins modifié) et dont l'analyse ne permet pas de cibler spécifiquement le régime cétogène classique. Par ailleurs, deux RS [Liu *et al.*, 2018; Ye *et al.*, 2015] décrivent des résultats sur l'observance ou la persistance du

régime cétogène en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'adulte.

4.6.1.1. Résumé des études primaires

Deux ECRA [Kverneland *et al.*, 2018; Zare *et al.*, 2017] contiennent des données concernant l'observance et la persistance du régime cétogène chez des adultes épileptiques en complément au traitement antiépileptique en cours.

Dans l'étude de Zare et ses collaborateurs [Zare *et al.*, 2017], l'efficacité du régime Atkins chez 34 sujets est comparée à celle des soins habituels avec des médicaments antiépileptiques chez 32 sujets. Bien que ne faisant pas partie des objectifs de cette étude, les auteurs mentionnent un taux d'abandon du régime Atkins modifié avant les 2 mois d'intervention prévus de 35 %.

L'étude de Kverneland et ses collaborateurs [Kverneland *et al.*, 2018], dont l'objectif était de comparer l'efficacité du régime Atkins modifié chez 28 sujets à celle des soins habituels avec des médicaments antiépileptiques chez 34 sujets, rapporte que la proportion de sujets traités avec le régime Atkins modifié n'ayant pas complété les 3 mois d'intervention prévus au protocole est de 14 %. De ceux-ci, 11 % ont arrêté le régime cétogène en raison d'une augmentation de la fréquence des crises et 3 % en raison de nausées et de vomissements.

En bref

Chez les adultes atteints d'épilepsie réfractaire, deux études rapportent des résultats concernant l'observance et la persistance du régime cétogène (toutes variantes du régime) :

- un ECRA [Zare *et al.*, 2017] rapporte un taux d'abandon à 2 mois de 35 % des adultes traités avec le régime Atkins modifié;
- un ECRA [Kverneland *et al.*, 2018] [Kossoff *et al.*, 2008] rapporte un taux d'abandon à 3 mois de 14 % des adultes traités avec un régime Atkins modifié.

4.6.1.2. Sommaire des revues systématiques

Deux RS [Liu *et al.*, 2018; Ye *et al.*, 2015] rapportent des résultats sur l'observance du régime cétogène en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'adulte.

La publication de Ye et ses collaborateurs [Ye *et al.*, 2015] est une RS avec méta-analyse de qualité méthodologique moyenne qui combine les résultats d'observance et de persistance des différents types de régimes cétogènes chez des adultes atteints d'épilepsie réfractaire provenant de 11 études observationnelles, dont 5 utilisant le régime cétogène classique (totalisant 87 sujets), 5 utilisant le régime Atkins modifié (totalisant 87 sujets) et 1 utilisant un régime cétogène classique ou avec TCM (totalisant 15 sujets). La méta-analyse effectuée à l'aide d'un modèle à effets aléatoires a révélé un

taux d'observance combiné pour tous les sous-types de régimes de 45 %, avec une hétérogénéité significative entre les études ($I^2 = 76,3 \%$, $p = 0,001$). Le taux d'observance combiné pour le régime Atkins modifié est de 56 % avec une hétérogénéité non significative ($I^2 = 44,5 \%$, $p = 0,125$).

La publication de Liu et ses collaborateurs [Liu *et al.*, 2018] est une RS avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique qui combine les résultats d'observance des différents types de régimes céto-gènes chez des adultes âgés de 16 à 86 ans atteints d'épilepsie réfractaire provenant de 16 études observationnelles, dont 5 études utilisant le régime céto-gène classique (totalisant 76 sujets), 8 utilisant le régime Atkins modifié (totalisant 209 sujets), 1 utilisant un régime céto-gène à faible dose d'huile de poisson (24 sujets), 1 utilisant le traitement à faible indice glycémique (6 sujets) et 1 utilisant un régime céto-gène classique ou Atkins modifié (23 sujets). Pour l'ensemble des études, 209 sujets sur un total de 338 ont complété leur période d'intervention, ce qui donne un taux d'observance combiné pour tous les sous-types de régimes de 62 %. Par ailleurs, une proportion de 58 % de tous les sujets traités avec le régime Atkins modifié ont complété la période d'intervention de leur étude.

4.6.2. Régime céto-gène classique

Parmi les publications retenues, seules deux RS [Liu *et al.*, 2018; Ye *et al.*, 2015] décrivent des résultats sur l'observance ou la persistance du régime céto-gène classique en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'adulte.

4.6.2.1. Résumé des études primaires

Aucune étude primaire parmi celles retenues n'a comparé l'observance et la persistance des adultes atteints d'épilepsie réfractaire soumis à un régime céto-gène classique.

4.6.2.2. Sommaire des revues systématiques

Deux RS [Liu *et al.*, 2018; Ye *et al.*, 2015] rapportent des résultats sur l'observance ou la persistance du régime céto-gène classique en complément du traitement pharmacologique habituel dans un contexte d'épilepsie réfractaire chez l'adulte.

La publication de Ye et ses collaborateurs [Ye *et al.*, 2015] est une RS avec méta-analyse de qualité méthodologique moyenne qui combine les résultats d'observance et de persistance des différents types de régimes céto-gènes chez des adultes atteints d'épilepsie réfractaire provenant de 11 études observationnelles, dont 5 utilisant le régime céto-gène classique (totalisant 87 sujets), 5 utilisant le régime Atkins modifié (totalisant 87 sujets), et 1 utilisant un régime céto-gène classique ou avec TCM (incluant 15 sujets). La méta-analyse effectuée à l'aide d'un modèle à effets aléatoires a révélé un taux d'observance combiné pour le régime céto-gène classique de 38 % avec une hétérogénéité significative ($I^2 = 78,6 \%$, $p = 0,125$). Le rapport de cotes (RC) du taux d'observance pour le régime céto-gène classique relativement à celui pour le régime Atkins modifié est de 0,48 ([IC à 95 % : 0,38 ; 0,81] ; $p < 0,006$).

La publication de Liu et ses collaborateurs [Liu *et al.*, 2018] est une RS avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique qui rassemble les résultats d'observance des différents types de régimes cétogènes chez des adultes âgés de 16 à 86 ans atteints d'épilepsie réfractaire provenant de 16 études observationnelles, dont 5 études utilisant le régime cétogène classique (totalisant 76 sujets), 8 utilisant le régime Atkins modifié (totalisant 209 sujets), 1 utilisant un régime cétogène à faible dose d'huile de poisson (24 sujets), 1 utilisant le traitement à faible indice glycémique (6 sujets) et 1 utilisant un régime cétogène classique ou Atkins modifié (23 sujets). Des 76 sujets traités avec un régime cétogène classique, 43 ont complété la période d'intervention de leur étude, ce qui donne un taux d'observance combiné de 57 %.

Principaux constats

Observance et persistance chez l'adulte

Toutes variantes du régime cétogène

Parmi l'ensemble des études recensées, deux ont évalué le taux d'abandon d'un régime Atkins modifié chez des adultes atteints d'épilepsie réfractaire. L'une d'entre elles rapporte un taux d'abandon à 2 mois de 35 % et l'autre, un taux d'abandon à 3 mois de 14 %. Deux RS rapportent un taux d'observance combiné pour tous les sous-types de régimes cétogènes variant de 45 à 62 % (donc un taux d'abandon variant de 38 à 55 %) et un taux d'observance combiné pour le régime Atkins modifié variant de 56 à 58 % (donc un taux d'abandon de 42 à 44 %) sur une période d'intervention allant de 1 à 36 mois.

Régime cétogène classique

Parmi l'ensemble des publications recensées, aucune étude primaire n'a comparé l'observance et la persistance des adultes épileptiques soumis à un régime cétogène classique. Parce qu'elles ont inclus des devis d'étude exclus par l'INESSS, deux RS rapportent un taux d'observance combiné pour le régime cétogène classique variant de 38 à 57 % (donc un taux d'abandon variant de 43 à 62 %) et un taux d'observance combiné pour le régime Atkins modifié variant de 56 à 58 % (donc un taux d'abandon de 42 à 44 %) sur une période d'intervention allant de 2 à 26 mois.

5. ASPECTS CLINIQUES

Rappel de la question d'évaluation

Modalités de bonnes pratiques

- Quelles sont les modalités de bonnes pratiques cliniques de l'usage d'un régime cétogène en soutien au traitement pharmacologique de l'épilepsie réfractaire concernant :
 - les indications?
 - les contre-indications et précautions?
 - la composition d'un tel régime?
 - les paramètres de suivi (cliniques et analytiques)?
 - la durée?

5.1. Indication

Tout comme dans la littérature scientifique, les GPC qualifient l'épilepsie de réfractaire après l'échec de l'essai, pour une période adéquate, d'au moins deux médicaments anticonvulsivants appropriés et bien tolérés, que ce soit en monothérapie ou en utilisation combinée, pour éliminer les crises [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016; Wilmshurst *et al.*, 2015]. Cette situation toucherait environ le tiers des personnes ayant reçu un diagnostic d'épilepsie [Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

Lorsque l'épilepsie est réfractaire au traitement par anticonvulsivants, les options de traitement considérées par certains des GPC retenus sont la stimulation du nerf vague, l'immunothérapie, le régime cétogène et le traitement neurochirurgical [Epilepsy Implementation Task Force, 2016; Wilmshurst *et al.*, 2015]. À peu près 80 % des chirurgies pratiquées parviennent à éliminer les crises épileptiques, ce qui se traduit par de bien meilleurs résultats sur le plan de la qualité de vie et de la réduction des comorbidités psychosociales normalement associées à l'épilepsie réfractaire que ceux obtenus avec un traitement médical continu [Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Ces données expliquent pourquoi les GPC insistent sur l'importance de procéder d'abord aux investigations nécessaires pour déterminer si une personne avec des crises mal contrôlées est véritablement candidate à la chirurgie (voir la section 5.3.1 concernant l'établissement de l'étiologie), ce qui sera le cas pour les deux tiers des personnes (enfants et adultes) avec une épilepsie réfractaire [Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Ce taux est plus bas en pédiatrie en raison des épilepsies d'origine génétique. Plusieurs GPC s'entendent pour dire que, chez les enfants ou les nourrissons avec une épilepsie réfractaire qui ont fait l'essai de deux anticonvulsivants et qui sont non admissibles à un traitement neurochirurgical (ou qui sont en attente d'un traitement neurochirurgical), un régime cétogène devrait être fortement considéré, sans égard pour

l'âge, la présence de comorbidités ou la cause de leur épilepsie [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]. Dans un autre GPC, qui concerne exclusivement les nourrissons, il est dit que le régime cétogène devrait être offert à ceux avec certaines encéphalopathies épileptiques ou épilepsies réfractaires [Wilmshurst *et al.*, 2015].

Selon l'Epilepsy Implementation Task Force, l'établissement d'un diagnostic sûr et l'identification du type de crises constituent les facteurs les plus importants à considérer pour la sélection de traitements appropriés. Ce groupe souligne aussi l'importance d'avoir essayé les autres options de traitement avant d'envisager l'utilisation d'une thérapie nutritionnelle par régime cétogène [Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

5.1.1. Types d'épilepsie

Plusieurs syndromes épileptiques sont reconnus pour être généralement réfractaires, et pour certains d'entre eux, le régime cétogène s'est avéré plus efficace que pour d'autres selon certains auteurs des GPC retenus. Dans un des GPC [Kossoff *et al.*, 2018], différentes conditions et différents syndromes épileptiques ont été classifiés selon que le régime a démontré un taux de réponse moyen (c'est-à-dire qu'environ la moitié des personnes traitées ont vu la fréquence de leurs crises diminuer de 50 % ou plus) ou supérieur (soit plus des deux tiers des personnes traitées qui ont vu leurs crises diminuer de 50 % ou plus). Sans être aussi analytiques, les autres GPC retenus listent aussi certains types d'épilepsie pour lesquels le régime cétogène s'est montré bénéfique.

En comparaison des traitements usuels, un taux supérieur de réponse au régime cétogène pour le contrôle de l'épilepsie réfractaire est associé aux conditions ou syndromes épileptiques suivants :

- syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1 (GLUT-1) [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016; Wilmshurst *et al.*, 2015]
- déficit en pyruvate déshydrogénase (PDHD) [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016; Wilmshurst *et al.*, 2015]
- mitochondriopathies (complexe I) [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]
- spasmes infantiles (syndrome de West) [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]
- épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet) [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; Wilmshurst *et al.*, 2015]
- syndrome épileptique par infection fébrile (FIRES) [van der Louw *et al.*, 2019; Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017]
- épilepsie myoclonico-astatique (syndrome de Doose) [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]

- encéphalopathie épileptique infantile précoce (syndrome de Ohtahara) [Kossoff *et al.*, 2018; van der Louw *et al.*, 2016]
- état de mal épileptique réfractaire ou hyperréfractaire (SRSE) [van der Louw *et al.*, 2019; Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017]
- complexe de la sclérose tubéreuse [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]
- syndrome d'Angelman [Kossoff *et al.*, 2018]

Un taux de réponse moyen au régime cétogène, ou seulement rapporté dans des études isolées, est associé aux conditions ou syndromes épileptiques suivants :

- syndrome de Lennox-Gastaut [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]
- syndrome de Rett [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]
- absences épileptiques de l'enfance typiques [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]
- épilepsie partielle migrante [Kossoff *et al.*, 2018; van der Louw *et al.*, 2016]
- syndrome des pointes-ondes continues du sommeil (CSWS) [Kossoff *et al.*, 2018]
- déficit en adénylosuccinate lyase [Kossoff *et al.*, 2018]
- maladie de Lafora [Kossoff *et al.*, 2018]
- épilepsie myoclonique juvénile [Kossoff *et al.*, 2018]
- syndrome de Landau-Kleffner [Kossoff *et al.*, 2018]
- glycogénose de types 5 et 7 [Kossoff *et al.*, 2018]
- panencéphalite sclérosante subaiguë [Kossoff *et al.*, 2018]
- malformations corticales [Kossoff *et al.*, 2018]
- syndrome de Sturge-Weber [Epilepsy Implementation Task Force, 2016]

Il est précisé dans les documents retenus que le régime cétogène constitue le traitement de choix pour le syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1 (GLUT-1) ainsi que pour le déficit en pyruvate déshydrogénase (PDHD), et qu'il devrait être instauré dès la pose du diagnostic [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016; Wilmschurst *et al.*, 2015]. Une utilisation plus précoce, c'est-à-dire avant l'échec thérapeutique de deux anticonvulsivants, est également considérée par un groupe d'experts pour les syndromes de West, Dravet, FIRES, Doose et Angelman, de même que pour la sclérose tubéreuse [Kossoff *et al.*, 2018].

5.1.2. Populations

Dans le cadre d'un traitement pour contrôler les crises d'épilepsie, le régime cétogène a longtemps été proposé uniquement aux enfants étant donné le manque de données probantes pour les autres groupes d'âge [Kossoff *et al.*, 2018]. Puis, grâce à des études

chez des populations adultes dont les résultats sont similaires à ceux obtenus chez les enfants, et grâce à l'élaboration de variantes du régime cétogène classique, les GPC recommandent maintenant de proposer aussi le régime aux adultes et adolescents souffrant d'épilepsie réfractaire [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

Par ailleurs, l'utilisation du régime cétogène chez les nourrissons a été écartée pendant des années parce qu'on doutait de pouvoir maintenir ces derniers en état de cétose tout en répondant aux critères de croissance de cette période critique [Kossoff *et al.*, 2018]. Encore une fois, des études concluantes menées chez cette population ont conduit à l'intégration de celle-ci dans les recommandations sur la place de la thérapie nutritionnelle dans le traitement de l'épilepsie ou même à la production de GPC spécifiques à ce groupe d'âge [Kossoff *et al.*, 2018; van der Louw *et al.*, 2016; Wilmschurst *et al.*, 2015]. En fait, un des GPC retenus mentionne que les deux premières années de vie pourraient être la meilleure période pour commencer un régime cétogène selon de récentes données scientifiques prometteuses [Kossoff *et al.*, 2018]. L'utilisation d'un régime cétogène est certainement supportée non seulement chez les nourrissons âgés de 12 à 24 mois, mais aussi chez les bébés âgés de moins d'un an, et devrait donc être offerte aux nourrissons (< 2 ans) avec certaines encéphalopathies épileptiques ou épilepsies réfractaires selon certains auteurs [Wilmschurst *et al.*, 2015]. Les nourrissons sont même inclus dans la liste des conditions pour lesquelles le régime cétogène obtient un taux de réponse supérieur (20 % au-dessus du taux moyen) parce que l'observance et la persistance de la thérapie nutritionnelle, qui sont essentielles à son efficacité, sont facilitées par l'utilisation de formules commerciales. Cette observation s'étend également aux enfants plus vieux dont l'alimentation repose exclusivement sur la consommation de formules cétogènes, par exemple via un tube nasogastrique [Kossoff *et al.*, 2018].

5.2. Contre-indications

Plusieurs contre-indications absolues à l'adoption d'un régime cétogène sont décrites dans les GPC retenus. Ces contre-indications absolues se résument aux troubles du transport et d'oxydation mitochondriale des acides gras, notamment un déficit primaire en carnitine, un déficit en carnitine palmitoyltransférase I et II ou un déficit en carnitine-acylcarnitine translocase, au déficit en pyruvate carboxylase et à la porphyrie [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]. Un des GPC ajoute également les glycogénoses (sauf le type 2), les troubles de la cétolyse ou de la cétogénèse, le syndrome du QT long ou autres cardiopathies, l'insuffisance rénale, hépatique ou pancréatique et l'hyperinsulinémie à la liste de contre-indications absolues [van der Louw *et al.*, 2016].

Les GPC font mention de contre-indications relatives à l'utilisation d'un régime cétogène. Outre l'incapacité à maintenir une nutrition ou une hydratation adéquate et la non-observance de la part des parents ou soignants, qui sont unanimement listées, se trouvent aussi la présence d'un foyer épileptique chirurgical identifié par neuroimagerie et surveillance vidéo-EEG [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016], la dysphagie [Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation

Task Force, 2016], la présence de troubles gastro-intestinaux chroniques ou sévères (ex. reflux, diarrhée, vomissements), une dyslipidémie extrême ou hypercholestérolémie familiale, un retard de croissance [Roehl et Sewak, 2017; van der Louw *et al.*, 2016], la présence de cardiomyopathies, de maladies rénales, de maladies du foie, d'acidose métabolique de base [Roehl et Sewak, 2017], un usage concomitant de propofol (augmentation du risque de syndrome de perfusion au propofol) et enfin la grossesse [Kossoff *et al.*, 2018].

5.3. Précautions et appréciation des critères d'admissibilité au régime cétogène

Les GPC retenus indiquent tous qu'il est essentiel de procéder à un examen médical approfondi avant d'entreprendre un régime cétogène dans le cadre d'un traitement antiépileptique. Cet examen devrait couvrir plusieurs aspects et permettre de déterminer les éléments suivants :

- le type de crises;
- la présence d'une contre-indication à l'utilisation d'un régime cétogène;
- la présence de carences préexistantes;
- les risques particuliers de complications et les moyens de prévention;
- la nécessité d'administrer le régime à l'aide d'un tube d'alimentation entérale;
- le besoin d'utiliser des produits nutritionnels commerciaux;
- la variante du régime cétogène la plus appropriée;
- la méthode d'introduction du régime cétogène;
- les suppléments nutritionnels nécessaires;
- les besoins énergétiques et protéiques individuels;
- les moyens d'optimiser l'observance et la persistance du traitement nutritionnel;
- une estimation du fardeau financier engendré.

5.3.1. Caractérisation du contexte étiologique

Comme les recommandations concernant la place du régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie varient selon le type de crises (voir la section 4.1.3), les GPC suggèrent d'abord de s'assurer que le diagnostic d'épilepsie a correctement été posé et que l'étiologie, les types de crises ou le syndrome, le cas échéant, ont pu être identifiés. Dans les cas où il n'y a aucune étiologie clairement établie (p. ex. structurale ou syndromique), les GPC suggèrent fortement que l'examen préliminaire considère le diagnostic des troubles du métabolisme énergétique cérébral (ex. : syndrome de déficit en GLUT-1) par dosage du glucose dans le liquide céphalorachidien, un EEG ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; Wilmschurst *et al.*, 2015]. Les GPC soulignent que l'enregistrement vidéo-EEG prolongé et l'IRM sont essentiels pour déterminer si les

crises proviennent d'un foyer unique ou de plusieurs régions du cortex. Un foyer épileptique bien précis permet d'envisager une intervention neurochirurgicale, et les GPC reconnaissent l'importance de préalablement déterminer avec certitude si la personne est une candidate au traitement chirurgical puisque celui-ci fournit un traitement plus définitif que le régime cétogène [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]. De plus, un des GPC prend en considération le fait que des données probantes ont démontré qu'un régime cétogène est moins efficace chez les enfants dont l'épilepsie est due à une lésion focale et recommande donc qu'une imagerie soit effectuée aussi pour détecter la possible présence de telles lésions et ainsi maximiser les chances de succès du régime par le choix de bons candidats [Kossoff *et al.*, 2018]. Une évaluation poussée par un épiléptologue avant d'entreprendre un régime cétogène est qualifiée d'essentielle par certains GPC [Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

5.3.2. Repérage des contre-indications et des carences préexistantes

Tous les GPC retenus mentionnent que l'examen médical approfondi préalable à l'introduction du régime devrait inclure les analyses de laboratoire permettant de s'assurer que la personne n'a pas de contre-indications ou de carences préexistantes, et donc couvrir le dépistage des erreurs innées du métabolisme causant des maladies par déficit énergétique à la moindre suspicion clinique ou si aucune étiologie claire de l'épilepsie n'a été établie [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; van der Louw *et al.*, 2016]. Les maladies par déficit énergétique sont décrites dans la section *Contre-indications* du présent document.

5.3.3. Analyses de laboratoire préliminaires

De façon conséquente avec leurs recommandations sur l'importance de la détection préalable des erreurs innées du métabolisme reliées au déficit énergétique, tous les GPC prescrivent l'analyse du profil acylcarnitine, carnitine libre et carnitine totale dans le sang et des acides organiques dans l'urine. Dans cette même optique, tous les GPC sauf un [van der Louw *et al.*, 2016] prescrivent également l'analyse plasmatique des acides aminés. Afin de détecter des carences préexistantes, les GPC suggèrent la mesure des niveaux de certains oligo-éléments comme le zinc et le sélénium [Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016], le cuivre, les folates et la ferritine [van der Louw *et al.*, 2016], la vitamine D [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; van der Louw *et al.*, 2016] et les vitamines A, E et B12 [van der Louw *et al.*, 2016].

À ces tests s'ajoutent d'autres analyses de laboratoire considérées comme nécessaires par les GPC avant d'entreprendre un régime cétogène. Parmi celles-ci se trouvent une formule sanguine complète incluant la numération plaquettaire, la mesure des électrolytes incluant le bicarbonate sérique, le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium, le chlore, le phosphate ainsi que les protéines totales, un bilan hépatique et rénal incluant l'albumine, la créatinine, l'AST, l'ALT, l'ALP, la bilirubine, l'urée et l'azote uréique, une mesure du glucose, un bilan lipidique à jeun, et enfin une analyse d'urine

avec mesure du calcium, de la créatinine et du ratio albumine/créatinine urinaires [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]. Un des GPC recommande également l'évaluation du niveau de base de β -hydroxybutyrate [Roehl et Sewak, 2017] et deux GPC incluent dans leur liste la mesure de la concentration de médicaments anticonvulsivants si applicable [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

5.3.4. Évaluation des comorbidités et des risques de complications

L'évaluation clinique préparatoire recommandée par les GPC vise l'identification des risques particuliers de complications et des comorbidités pouvant compliquer la thérapie nutritionnelle. Les renseignements recueillis permettent de déterminer des mesures préventives à appliquer durant l'administration du régime. Cette évaluation clinique est surtout axée sur la nutrition pour éliminer toute préoccupation ou tout doute concernant la capacité de la personne à maintenir une nutrition ou une hydratation adéquate.

Par exemple, les GPC suggèrent de vérifier si des difficultés à avaler ou des risques d'aspiration semblent être présents, puis d'obtenir une évaluation de l'alimentation et de la déglutition par vidéofluoroscopie par un spécialiste le cas échéant [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Les personnes qui ont besoin de boissons épaissies à cause de problèmes de déglutition ne peuvent pas suivre un régime cétogène parce que les agents épaississants contiennent des glucides. Dans ces cas, l'option de recevoir le régime par nutrition entérale à l'aide d'un tube devrait leur être offerte [Epilepsy Implementation Task Force, 2016], de même qu'aux nourrissons avec une épilepsie sévère puisqu'ils ont généralement des difficultés à s'alimenter [van der Louw *et al.*, 2016]. La recherche des symptômes suivants est également proposée, avec au besoin la consultation d'un gastro-entérologue : vomissements, reflux gastro-œsophagien, constipation, réflexe nauséeux aux textures, gain de poids lent, variété ou quantité limitée de nourriture acceptée, refus de manger ou d'avalier [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

Une autre comorbidité à risque de complications qu'il est suggéré d'évaluer avant l'introduction du régime est la présence de lithiases rénales [Kossoff *et al.*, 2018]. D'après les GPC retenus, l'évaluation clinique préliminaire peut aussi comprendre une échographie des reins ou une consultation en néphrologie dans les cas d'histoire personnelle ou familiale de lithiase rénale [Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Si la personne prend des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique comme le topiramate et le zonisamide, il sera prudent de la surveiller de plus près pour le développement de pierres aux reins, de considérer le sevrage de ces médicaments ou de commencer la prise quotidienne de citrate ou de bicitrate pour alcaliniser l'urine [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017].

Une évaluation en cardiologie afin de procéder à un ECG avant de commencer le régime cétogène est aussi mentionnée dans les GPC, mais l'intensité de la recommandation varie de « test essentiel de routine pour s'assurer que l'intervalle QT est normal »

[Epilepsy Implementation Task Force, 2016] à « fortement considérée si risques ou histoire de maladies cardiaques » [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017].

Il est à noter que d'autres tests ou la consultation d'autres spécialistes peuvent être jugés pertinents par l'équipe traitante selon les comorbidités présentes et l'usage de médicaments (incluant les anticonvulsivants) [Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

5.3.5. Évaluation nutritionnelle et sociale

Un deuxième aspect de l'appréciation clinique d'admissibilité recommandée par les GPC consiste à évaluer l'apport alimentaire actuel de la personne et à établir les besoins nutritionnels. Compris dans l'apport alimentaire se trouvent tous les médicaments consommés. Les GPC insistent sur la nécessité d'évaluer la teneur en glucides de tous les médicaments de la personne avant de commencer le régime et pendant toute la durée de la thérapie. Ils suggèrent de consulter un pharmacien afin de trouver des options sans ou à faible teneur en glucides. Par exemple, les médicaments en suspension devraient être changés pour des formulations en comprimés ou des préparations de composés faites avec certains édulcorants [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Les édulcorants devraient cependant être évités chez les nourrissons [van der Louw *et al.*, 2016].

Ensuite, les GPC retenus considèrent essentiel d'obtenir des valeurs de base anthropométriques pour le poids et la grandeur, en plus de la circonférence de la tête pour les nourrissons et de l'IMC, lorsqu'approprié, dans le but d'estimer les besoins en énergie et en protéines de la personne [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]. Chez un enfant, cela permet en outre de procéder à l'évaluation essentielle de la présence d'un retard de croissance préexistant avant le début du régime et d'en rechercher les causes le cas échéant [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. La consultation d'un nutritionniste est prônée par les GPC afin de recenser les allergies alimentaires, intolérances, préférences religieuses ou aversions alimentaires, et de prévoir des options possibles adaptées [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017]. La consommation alimentaire notée sur une période de quelques jours devrait également être examinée pour aider à déterminer les besoins énergétiques de la personne [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]. Chez les enfants, la croissance récente avant le début du régime cétogène devrait aussi être évaluée et prise en compte dans ce calcul [van der Louw *et al.*, 2016].

D'après les GPC, l'identification de candidats pour lesquels le régime cétogène est indiqué n'implique pas seulement l'évaluation d'aspects cliniques. Il est crucial de cerner les enjeux psychosociaux qui pourraient influencer l'implantation de la thérapie nutritionnelle, comme des traits de caractère ou de comportement et les déterminants de la santé [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Il importe de confirmer la compréhension de la personne ou de ses proches aidants au sujet des implications associées au protocole d'introduction et de suivi prévu, à la préparation des

repas, à la restriction d'accès à la nourriture et aux effets indésirables afin de prévenir les complications [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017]. Une autre barrière psychosociale devant être examinée concerne le fardeau financier attribuable à la thérapie nutritionnelle. En effet, les GPC produits par des regroupements d'experts internationaux et ontariens soulignent la nécessité de produire une estimation des coûts basée sur la situation clinique de la personne révélée par tous les résultats de l'évaluation préliminaire, et d'en discuter avec cette dernière, ses proches aidants ou ses soignants [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Un GPC américain recommande même d'orienter la personne et sa famille vers un travailleur social pour discuter de l'accès à des services d'aide et à des programmes de soutien financier [Roehl et Sewak, 2017].

5.4. Composition du régime cétogène

Kossoff et ses collaborateurs soulignent que l'équipe traitante devrait être en mesure de déterminer l'admissibilité de la personne et la composition du régime cétogène la plus appropriée pour celle-ci, incluant les besoins énergétiques, les apports nutritionnels recommandés ou permis, les besoins en suppléments, la formulation et la méthode d'administration du régime cétogène, et ce, en se basant sur l'évaluation préliminaire clinique, nutritionnelle et sociale [Kossoff *et al.*, 2018].

Les GPC rappellent qu'un nutritionniste devrait être consulté pour des considérations sur les thérapies ciblées pour les personnes épileptiques, de même qu'un pharmacien puisque la quantité de glucides provenant des médicaments et suppléments nutritionnels consommés par la personne doit être prise en compte dans la composition du régime, et donc optimisée à la baisse [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016].

5.4.1. Suppléments nutritionnels

Selon les GPC retenus, les besoins en suppléments nutritionnels devraient être individualisés selon l'évaluation des apports nutritionnels, les comorbidités présentes, la variante de régime choisie, les médicaments anticonvulsivants utilisés et les résultats d'analyses de laboratoire [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

Dans tous les cas, la prise quotidienne de suppléments de multivitamines avec minéraux et oligo-éléments (incluant la vitamine D, le calcium et le sélénium) est recommandée pour toutes les personnes qui suivent un régime cétogène, quelle que soit la variante, afin de s'assurer que leurs besoins en micronutriments sont satisfaits [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017]. Le calcul des suppléments à administrer devrait être basé sur les apports nutritionnels de référence (ANREF) spécifiques au sexe, au poids et à l'âge de la personne [Kossoff *et al.*, 2018; van der Louw *et al.*, 2016].

En outre, des suppléments additionnels ou dépassant les ANREF devraient être considérés selon les besoins spécifiques de la personne. Par exemple, les individus qui suivent un régime cétogène classique avec un ratio plus élevé (3:1 ou 4:1) peuvent avoir

un besoin plus grand en suppléments de micronutriments pour atteindre les ANREF qui leur correspondent. Par ailleurs, certains médicaments anticonvulsivants altèrent les niveaux de certains minéraux et vitamines, notamment celui de la vitamine D [Roehl et Sewak, 2017; van der Louw *et al.*, 2016]. Parmi les besoins additionnels et particuliers pouvant résulter de conditions particulières, les GPC mentionnent les suppléments de sélénium, de magnésium, de zinc, de cuivre, de phosphore, de vitamine D, de fer, de probiotiques, d'acides eicosapentaénoïque ou docosahexaénoïque, d'huile de triglycérides à chaînes moyennes, de laxatifs, de carnitine, de citrates, de sel de table et d'enzymes digestives [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017].

Les formules commerciales liquides ou en poudre sont fortifiées avec des micronutriments et peuvent répondre aux besoins nutritionnels d'un individu, même adulte. Cependant, des suppléments pourraient malgré cela être nécessaires pour atteindre les ANREF de la personne selon sa condition de santé [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016] ou encore lorsqu'un enfant est sevré d'une alimentation exclusivement constituée de formules commerciales (c'est-à-dire que 20 % ou plus de ses besoins énergétiques sont comblés par des aliments autres que la formule) [van der Louw *et al.*, 2016].

Certains GPC rappellent que tous les suppléments devraient être sous forme de comprimés ou de poudre sans sucre pour minimiser la consommation de glucides [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017].

5.4.2. Variantes et ratios du régime cétogène

Dans les GPC consultés, il est mentionné que l'équipe traitante spécialisée en régime cétogène devrait être mise à contribution pour individualiser la variante du régime choisie selon la situation personnelle et familiale de la personne [Kossoff *et al.*, 2018]. En effet, appliquer au régime de la personne les principes du régime Atkins modifié, du traitement à faible indice glycémique et du régime aux triglycérides à chaînes moyennes ainsi que procéder à une introduction plus graduelle et hors clinique sont tous des moyens pouvant être employés afin de rendre la thérapie nutritionnelle moins coûteuse et plus agréable ou acceptable, et de favoriser ainsi l'observance et la persistance du traitement [Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

L'évaluation médicale préliminaire permet de spécifier la voie d'administration (orale ou entérale) la plus appropriée pour la personne. Selon le cas, la formulation (nourriture ou formule liquide) ou la variante du régime cétogène à privilégier peuvent s'en trouver influencées.

5.4.2.1. Chez les adultes et les adolescents

Le régime cétogène classique est utilisé chez l'adolescent ou l'adulte lorsque la personne reçoit la majorité de son alimentation par voie entérale (tubes d'alimentation) [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Une diète liquide administrée par sonde a l'avantage de favoriser un très haut taux d'observance du traitement, et donc une plus grande efficacité de celui-ci [Kossoff *et al.*, 2018].

Autrement, le régime Atkins modifié peut représenter une meilleure solution à long terme, car il exige moins de temps de la part d'un nutritionniste pour le calcul des repas, moins de pesées ou mesures des aliments, et est moins restrictif [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017]. Il peut donc être particulièrement approprié chez les adultes qui entreprennent une thérapie nutritionnelle anticonvulsivante pour la première fois, sont autonomes, occupent un emploi ou doivent s'occuper d'autres personnes [Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. L'apport quotidien net en glucides est alors de 10-15 g/jour initialement et ne doit pas dépasser 20 g/jour [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017] ou 30 g/jour [Epilepsy Implementation Task Force, 2016] s'il est éventuellement augmenté et que le contrôle des crises est maintenu. Plusieurs aliments préparés cétogènes sont disponibles commercialement et peuvent améliorer la tolérabilité, l'observance et la persistance de la thérapie nutritionnelle et le maintien de l'état de cétose, mais ne sont pas jugés essentiels [Kossoff *et al.*, 2018].

Le régime aux triglycérides à chaînes moyennes, dans lequel 60 % des calories proviennent de ceux-ci, est moins communément utilisé et est limité par les effets indésirables gastro-intestinaux désagréables provenant de la consommation d'une concentration élevée de tels triglycérides. Plutôt que ce régime, on utilise de plus petites quantités d'huile de triglycérides à chaînes moyennes qui sont incorporées, au besoin, dans d'autres variantes du régime cétogène pour rehausser le niveau de cétose, améliorer des anomalies lipidiques ou pour ses propriétés laxatives [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Lorsqu'ils sont utilisés, les triglycérides à chaînes moyennes devraient être répartis sur tous les repas et collations, et une plus grande tolérabilité peut être obtenue en réduisant la quantité d'huile donnée par repas, mais en augmentant le nombre de repas par jour [Kossoff *et al.*, 2018].

Les GPC recommandent également le traitement à faible indice glycémique pour les adultes et adolescents à cause de la meilleure observance et persistance qui lui sont associées [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016], sauf pour les cas de déficit en GLUT-1, car il n'entraîne pas un niveau de cétose adéquat [Kossoff *et al.*, 2018].

5.4.2.2. Chez les enfants

Chez l'enfant, les GPC préconisent l'utilisation du régime cétogène classique avec des ratios de 4:1 ou 3:1 [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017]. Un des GPC précise que, si l'enfant est âgé de moins de 5 ans, des ratios de 4:1 et 3:1 devraient être tentés, alors que si l'enfant est âgé de 5 ans ou plus, des ratios de 3:1, 2:1 ou 1:1 devraient plutôt être considérés [Roehl et Sewak, 2017]. Si des difficultés d'observance et de persistance sont rencontrées, le régime Atkins modifié ou le traitement à faible indice glycémique devraient alors être essayés, avec un apport quotidien net en glucides pour une population pédiatrique suivant un régime Atkins modifié limité à 10-15 g [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017].

5.4.2.3. Chez les nourrissons

Selon les GPC consultés, le régime cétogène classique devrait être utilisé chez les nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans, et un ratio de 3:1 est unanimement recommandé [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; van der Louw *et al.*, 2016]. Le ratio peut être ajusté à la baisse (2,5:1 ou 2:1) ou à la hausse (3,5:1 ou 4:1) selon la tolérance, le niveau de cétose et l'effet anticonvulsivant obtenu. Cependant, une grande prudence doit être exercée dans les calculs pour s'assurer que les besoins nutritionnels du bébé sont satisfaits si le ratio utilisé est plus grand que 3:1 [van der Louw *et al.*, 2016].

Chez les bébés de moins d'un an, une formule cétogène commerciale 3:1 peut être utilisée pure ou mélangée avec une quantité limitée de lait maternel. L'allaitement sur demande peut être possible brièvement pour les très jeunes nourrissons après qu'une quantité contrôlée de formule cétogène 3:1 eut été ingérée, et selon la diminution des crises ou le niveau de cétose observés [Kossoff *et al.*, 2018; van der Louw *et al.*, 2016]. Dans certains cas, l'usage d'une formule cétogène 4:1 pourrait être nécessaire, mais cela ne devrait être fait qu'après un calcul minutieux et sous étroite supervision médicale [van der Louw *et al.*, 2016].

5.4.3. Détermination des apports nutritionnels

Selon certains des GPC retenus, les besoins énergétiques de la personne devraient être déterminés sur la base de la consommation de nourriture documentée dans son journal alimentaire, en tenant compte de l'apport nutritionnel recommandé (ANR) selon l'âge et le sexe, et de sa croissance récente (si applicable) [Roehl et Sewak, 2017; van der Louw *et al.*, 2016]. La restriction calorique, qui était auparavant établie autour de 80 ou 90 % de la valeur de référence pour l'âge, n'a pas pu être démontrée comme étant bénéfique et n'est donc plus recommandée [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

Par définition, le régime cétogène est une diète normoprotéinée, et donc un apport en protéines qui correspond à l'ANR pour l'âge et le poids de la personne est conseillé par les GPC. Chez l'enfant, la quantité optimale de protéines devrait être visée, et celle-ci toujours supérieure au minimum recommandé par l'OMS. Cette population nécessite que la composition de la diète soit fréquemment ajustée pour son apport en protéines (p. ex. hebdomadairement pour le nourrisson) en fonction du gain de poids de l'enfant [van der Louw *et al.*, 2016].

Une hydratation adéquate est vivement conseillée par les GPC retenus. En effet, la restriction de liquide qui était auparavant utilisée dans le régime cétogène classique n'est plus recommandée, car non seulement sa nécessité ou ses bénéfices ne sont aucunement soutenus par les données probantes, mais elle pourrait contribuer au développement de néphrolithiases [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]. La consommation de liquides devrait être adéquate pour l'âge et le poids de la personne en fonction de l'ANR, puis ajustée de façon personnalisée en fonction de la croissance (si applicable) et de ses résultats

d'analyses de laboratoire (p. ex. ratio calcium : créatinine urinaire). La consommation de liquide devrait être répartie tout au long la journée [van der Louw *et al.*, 2016].

La quantité de glucides permise devrait également être répartie tout au long de la journée, et ce, afin d'éviter les effets indésirables tels que l'hypoglycémie et la cétose excessive. Cette quantité est établie selon la variante de régime choisie et les besoins en énergie et protéines de la personne. Il en va de même pour la détermination de la quantité de lipides requise [van der Louw *et al.*, 2016].

Enfin, l'apport en micronutriments devrait aussi être calculé de façon personnalisée en fonction de l'ANR pour l'âge et le poids de la personne, et donc régulièrement révisé chez l'enfant [van der Louw *et al.*, 2016]. Les recommandations des GPC portant sur cet aspect sont détaillées dans la section qui traite des suppléments nutritionnels.

Les GPC retenus rappellent unanimement le besoin de procéder à des ajustements de précision, surtout dans les quelques mois suivant l'introduction du régime, mais aussi plus tard, afin d'en améliorer l'efficacité [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]. En effet, les preuves établissant un lien de corrélation entre le niveau de cétose et l'efficacité du régime sont très limitées, et donc la composition de la diète doit être optimisée de façon personnalisée. Les moyens pouvant être employés comprennent l'incorporation graduelle d'huile de triglycérides à chaînes moyennes, l'ajustement de l'apport calorique, la supplémentation en carnitine au besoin et, pour les personnes suivant un régime cétogène à long terme, l'utilisation intermittente de courtes périodes de jeûne [Roehl et Sewak, 2017].

5.4.4. Méthodes d'introduction et d'administration du régime cétogène

Les GPC signalent que le régime cétogène classique peut se faire par l'ingestion de nourriture ou encore par la consommation exclusive de formules cétogènes liquides qui peuvent être administrées par la bouche, mais aussi par sonde nasogastrique, gastrostomie ou jéjunostomie. Une combinaison de nourriture et de formules est aussi faisable [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Il est possible, notamment dans les cas d'allergies aux protéines bovines et de soya, d'utiliser des formules liquides non commerciales obtenues à partir de purées diluées avec de l'eau et supplémentées avec une source liquide de lipides et des micronutriments, mais des précautions doivent être prises afin d'éviter le blocage de la sonde [Kossoff *et al.*, 2018]. L'utilisation de formules cétogènes par voie entérale, qu'elles soient standard, commerciales ou modulaires (comme des protéines en poudre et de l'huile de triglycérides à chaînes moyennes) peuvent être requises pour augmenter le niveau de cétose, répondre aux besoins en protéines, améliorer l'observance (et du même coup l'efficacité du régime) ou simplement pour pallier un risque d'aspiration ou une incapacité à maintenir une alimentation et une hydratation adéquates [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

Notamment, les nourrissons avec des formes sévères d'épilepsie ont besoin d'un tube d'alimentation entérale pour répondre à leurs besoins, mais les autres peuvent être

nourris à la bouteille. Pour éviter des aversions alimentaires et stimuler l'activité motrice orale, la nourriture solide peut être introduite vers 4-6 mois (ou vers 9 mois en cas de retard de développement). Il est possible de combiner la formule cétogène avec de la nourriture solide et de maintenir le régime cétogène classique en calculant les recettes selon le ratio original (3:1) [van der Louw *et al.*, 2016].

Le régime cétogène classique est généralement amorcé à l'hôpital par un neurologue et un nutritionniste, mais peut l'être de façon ambulatoire si la personne a été dépistée pour des troubles métaboliques, qu'une équipe traitante est en mesure de fournir de l'éducation dans un contexte ambulatoire et que des soins médicaux sont disponibles à proximité en cas d'effets indésirables. Cela est aussi vrai pour le régime aux triglycérides à chaînes moyennes complet (60 %), même s'il est rarement utilisé [Kossoff *et al.*, 2018]. En fait, il existe deux types de pratique en ce qui concerne l'introduction du régime cétogène classique. La pratique la plus commune est d'ajuster rapidement la diète, lors d'une admission à l'hôpital, pour que le niveau de cétose cible soit atteint en 3 à 5 jours. Cependant, cette approche fait en sorte que des personnes reçoivent des ratios plus élevés que ce dont ils ont besoin. En effet, pour plusieurs d'entre elles, le contrôle des crises s'obtient grâce à des ratios plus bas, avec la tolérabilité plus grande qui en découle, alors que pour d'autres, de plus hauts ratios sont synonymes d'une plus grande efficacité [Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. La manière recommandée pour procéder à un ajustement rapide peut se traduire comme suit : jour 1 — un repas cétogène, jour 2 — deux repas cétogènes, etc., ou bien jour 1 — ratio 1:1, jour 2 — ratio 2:1, etc. En revanche, si l'introduction se fait en contexte ambulatoire, le régime cétogène classique est amorcé à un ratio de 1:1, et le ratio est augmenté hebdomadairement, selon les symptômes de la personne, sa tolérance au régime, le contrôle des crises et ses résultats d'analyses de laboratoire. Le ratio qui offre un contrôle des crises est alors maintenu [Roehl et Sewak, 2017]. Cependant, chez les nourrissons de moins d'un an, seule la méthode d'introduction à l'hôpital est recommandée [van der Louw *et al.*, 2016].

Un des GPC précise qu'une introduction par alimentation continue est préférable dans les cas où le régime doit être administrée par voie orale, car celle-ci est mieux tolérée. Une fois que la tolérance est établie, une transition vers une alimentation entérale intermittente (en bolus) peut être effectuée [Roehl et Sewak, 2017].

Dans tous les GPC retenus, il est spécifié que le jeûne qui précédait traditionnellement l'amorce du régime cétogène n'est pas appuyé par les données probantes concernant une augmentation de l'efficacité de celle-ci, et qu'il peut même augmenter les risques d'effets secondaires et la durée de l'admission à l'hôpital [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]. Une exception peut toutefois être appropriée dans les cas où il est important d'obtenir une réponse plus rapide (voir la section sur l'utilisation du régime cétogène en contexte aigu [van der Louw *et al.*, 2019; Kossoff *et al.*, 2018].

Le régime Atkins modifié et le traitement à faible indice glycémique sont, quant à eux, presque toujours introduits de façon ambulatoire [Kossoff *et al.*, 2018].

5.5. Paramètres de suivi et fréquence

Les GPC retenus traitent séparément du suivi recommandé pendant la période d'introduction du régime cétogène et du suivi à faire pendant le reste de la durée de la thérapie nutritionnelle.

5.5.1. Durant la phase d'introduction du régime

Durant l'introduction du régime, les GPC recommandent de surveiller et de traiter les symptômes d'acidose, d'hyperglycémie et de cétose excessive. Ainsi, lors d'une introduction à l'hôpital, la glycémie devrait être vérifiée toutes les 4 à 8 heures, alors que la concentration de β -hydroxybutyrate (BHB), la formule sanguine complète, incluant les plaquettes, et le bilan métabolique devraient être analysés quotidiennement [Roehl et Sewak, 2017].

Chez les nourrissons, il est recommandé de vérifier quotidiennement le poids, l'apport nutritionnel et la tolérance au régime (ex. : vomissement, dérangements gastro-intestinaux). De plus, la glycémie ainsi que les cétones dans le sang devraient être vérifiées 2 fois par jour, ou plus souvent en présence de symptômes [van der Louw *et al.*, 2016].

5.5.2. Durant la phase de traitement

5.5.2.1. Fréquence

La fréquence des visites de suivi est normalement déterminée par l'épileptologue, la nutritionniste et d'autres membres de l'équipe soignante [Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Les recommandations concernant la fréquence des visites de suivi varient parmi les GPC retenus, entre autres parce qu'ils mettent parfois l'accent sur des populations différentes. Ainsi, un des GPC spécifie une fréquence de suivi modulée selon la variante de régime administrée. Pour le régime cétogène classique, un suivi ambulatoire est recommandé tous les mois, et ce, pour les 3 premiers mois, alors que pour le régime Atkins modifié et le traitement à faible indice glycémique, un suivi ambulatoire débute normalement de 1 à 3 mois après l'introduction. Après 3 mois de traitement, le suivi suggéré est le même pour toutes les variantes du régime, soit tous les 3 à 6 mois pour la durée de la thérapie, selon les besoins de la personne pour améliorer l'observance et la tolérance [Roehl et Sewak, 2017]. Un autre GPC recommande que les enfants soient vus en clinique à 1, 3, 6, 9 et 12 mois après l'introduction du régime, puis tous les 6 mois par la suite [Kossoff *et al.*, 2018].

En ce qui concerne les enfants de moins d'un an et ceux avec des problèmes de croissance, d'alimentation ou des carences nutritionnelles, les GPC s'accordent pour dire qu'ils devraient être évalués plus souvent si cela est cliniquement indiqué [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Un GPC précise que les enfants de moins d'un an sont normalement revus moins de 2 semaines après l'introduction, selon le jugement clinique ou le protocole de l'institution [Roehl et Sewak, 2017].

Les GPC encouragent fortement les nutritionnistes ou infirmières de l'équipe traitante à établir des contacts fréquents par courriel ou téléphone avec la personne ou ses soignants entre les visites de suivi, afin de maintenir le régime, de procéder à un ajustement optimal et d'offrir des solutions en cas de problème (ex. : effets indésirables, difficulté d'observance ou de persistance) [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Cependant, tout changement concernant les buts, cibles thérapeutiques ou réductions de doses d'anticonvulsivants doit être approuvé par le professionnel de la santé ultimement responsable [Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

5.5.2.2. Paramètres à évaluer

La personne traitée ou ses soignants doivent tenir un journal de l'apport nutritionnel quotidien, du changement de poids hebdomadaire, des détails concernant les crises (comme la fréquence, la durée et l'intensité), de la médication utilisée et de tout autre effet bénéfique observé (comme une amélioration de l'état post-ictal, de la clarté d'esprit, des capacités cognitives et du niveau d'éveil) [Roehl et Sewak, 2017; van der Louw *et al.*, 2016]. Chez les enfants, le journal peut servir à noter les concentrations de cétones urinaires, qu'il est recommandé de continuer à mesurer à la maison plusieurs fois par semaine [Kossoff *et al.*, 2018; van der Louw *et al.*, 2016].

À chaque visite de suivi, l'analyse de ce journal afin d'évaluer l'efficacité du régime est recommandée, de même qu'une vérification de la tolérance au régime (p. ex. dérangements gastro-intestinaux, sommeil, comportement, appétit) et de l'observance [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; van der Louw *et al.*, 2016]. Chez les enfants s'ajoute la mesure du poids, de la taille et de la circonférence de la tête avec un ajustement de la diète en conséquence si la croissance n'est pas jugée appropriée [Kossoff *et al.*, 2018; van der Louw *et al.*, 2016].

En outre, les paramètres à évaluer lors de chaque visite de suivi comprennent plusieurs analyses de laboratoire : formule sanguine complète avec compte plaquettaire, bilan métabolique (incluant sodium, potassium, chlorure, magnésium, calcium, phosphate, bicarbonate, azote uréique, créatinine, ALT, ALP, AST, bilirubine, albumine, protéines totales et glucose), bilan lipidique à jeun, acylcarnitine sérique (totale et libre) et analyses d'urine (incluant le calcium et la créatinine urinaires) [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Chez les nourrissons, ces analyses sont recommandées à 6 semaines, 3 mois et 6 mois suivant le début du régime, puis tous les 6 mois pour toute la durée du traitement [van der Louw *et al.*, 2016]. Les recommandations sur la fréquence des analyses sont modulables selon l'obtention de résultats anormaux ou de suspicions cliniques.

L'analyse de β -hydroxybutyrate (BHB), du zinc, du sélénium, des vitamines A, E, B12 et D3, du cuivre, des folates et de la ferritine est considérée comme optionnelle dans certains GPC [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016] et essentielle dans d'autres [Roehl et Sewak, 2017]. L'analyse de la concentration de médicaments anticonvulsivants peut également être pertinente [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

Enfin, les GPC recommandent une échographie des reins après 12 mois de régime [van der Louw *et al.*, 2016] ou si elle est cliniquement indiquée [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Le choix de procéder à une densitométrie osseuse est laissé au jugement clinique [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016], sauf pour les nourrissons, chez qui cet examen n'est pas recommandé en raison du manque de données cliniques [Kossoff *et al.*, 2018; van der Louw *et al.*, 2016]. L'ECG et l'EEG sont également mentionnés comme des tests de suivi optionnels dans certains des GPC retenus [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

5.6. Durée et achèvement du traitement

Les GPC soutiennent que le régime cétogène devrait être maintenu et activement ajusté pendant une période d'environ 3 mois avant qu'on puisse juger de façon objective de son d'efficacité [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]. Toutefois, si les crises empirent pour une période plus longue que quelques jours après son introduction, celui-ci pourrait être cessé immédiatement (de la même façon qu'un nouvel anticonvulsivant) [Epilepsy Implementation Task Force, 2016].

Ainsi, la cessation du régime devrait être considérée après 3 mois d'utilisation s'il s'est avéré inefficace. Dans les cas où le régime est efficace, il devrait être poursuivi pendant au moins 2 ans avant qu'on envisage sa cessation [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016].

Une durée plus longue peut aussi être simplement appropriée selon les réponses individuelles obtenues ou encore dans les cas de syndrome de déficit en GLUT-1, où l'utilisation du régime cétogène devrait être maintenue le plus longtemps possible (ou indéfiniment), que ce soit avec des ratios de 4:1 ou 3:1 s'ils sont tolérés et efficaces ou avec le régime Atkins modifié si des difficultés d'observance et de persistance sont rencontrées [Kossoff *et al.*, 2018; Epilepsy Implementation Task Force, 2016; van der Louw *et al.*, 2016]. À l'inverse, une durée plus courte peut parfois être appropriée, comme dans les cas de spasmes infantiles et d'état de mal épileptique [Kossoff *et al.*, 2018].

Si le régime cétogène montre une efficacité, les anticonvulsivants peuvent être réduits après un mois, mais la prudence est recommandée lors de la réduction du phénobarbital ou des benzodiazépines.

5.6.1. Méthodes de sevrage

Pour cesser le régime cétogène, il est recommandé de procéder à un sevrage graduel sous supervision médicale, sur une période de 1 à 4 mois (pendant laquelle les suppléments nutritionnels doivent être continués [Epilepsy Implementation Task Force, 2016]), sauf si le régime cétogène doit être cessé d'urgence [Kossoff *et al.*, 2018]. Plus l'enfant a utilisé le régime cétogène longtemps, plus la période de sevrage doit être longue. Le ratio de celui-ci devrait être réduit de 0,25, 0,5 ou 1 tous les quelques jours ou

semaines ou plus lentement, voire chaque mois. Dans les cas où le régime cétogène n'apporterait absolument aucun bénéfice (ou dont la durée était de moins de 3 mois), la période de sevrage peut être écourtée à 2 semaines (ou le ratio diminué de 0,5 ou 1 par semaine ou l'apport en glucides augmenté de 1 à 5 g nets par semaine jusqu'à la disparition de la cétose). Si, pendant le sevrage, les crises empirent ou si d'autres effets indésirables se produisent, le ratio peut être immédiatement augmenté au niveau qui était précédemment efficace [Roehl et Sewak, 2017; van der Louw *et al.*, 2016].

Les sources de glucides raffinés devraient être réintroduites de façon prudente chez l'enfant une fois le retour complet à une alimentation normale sans effets indésirables [van der Louw *et al.*, 2016]. Un autre GPC recommande de continuer à adhérer à un régime faible en aliments transformés et en sucre même après que le sevrage du régime a été complété avec succès (c'est-à-dire si on constate une disparition de l'état de cétose avec maintien du niveau de contrôle des crises [Roehl et Sewak, 2017]).

Chez les enfants qui ont vu leurs crises disparaître avec l'utilisation du régime cétogène, Kossoff et ses collaborateurs mentionnent qu'il peut être utile de faire un EEG de routine avant de cesser celui-ci afin d'évaluer les risques de récurrences [Kossoff *et al.*, 2018].

5.6.2. Transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes

Trois des GPC sélectionnés concernaient le régime cétogène chez le nourrisson et leur portée ne couvrait pas la transition vers les soins pour adultes. Cependant, lorsque le sujet était abordé, les GPC s'entendent pour souligner l'importance d'avoir une équipe dédiée ayant une expertise dans l'administration du régime cétogène chez les adultes ou d'un neurologue pour adultes familier avec les thérapies nutritionnelles cétogènes et d'une nutritionniste pour adultes. De tels spécialistes seront davantage en mesure de gérer les hospitalisations en unités non pédiatriques ainsi que les problèmes potentiels liés à la grossesse, à la vie autonome et aux différents besoins nutritionnels des adultes.

5.7. Gestion des effets indésirables

L'ajustement du régime cétogène ne concerne pas seulement le niveau de cétose, mais également la tolérabilité. Des effets indésirables liés à la tolérance peuvent se produire dans les premiers jours ou semaines suivant son introduction. Dans les GPC, la fatigue, les maux de tête, les nausées, la constipation, les reflux, l'hypoglycémie ou l'acidose sont mentionnés [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017; van der Louw *et al.*, 2016]. Les effets secondaires de la nutrition parentérale pendant le régime cétogène les plus fréquemment observés sont des lipides élevés, une cétose insuffisante ($< 1,5$ mmol/L), une hypoglycémie et, dans une moindre mesure, une hypercétose ($> 6,5$ mmol/L), une hyperbilirubine, une altération de la fonction hépatique et des enzymes pancréatiques [van der Louw *et al.*, 2019]. Si certains de ces symptômes sont observés, plusieurs actions sont possibles selon le cas. Notamment, des suppléments peuvent être ajoutés (ex. : citrate), la quantité de liquide peut être augmentée, le ratio du régime peut être réduit et certaines médications (ex. : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) peuvent être

ajustées à la baisse pour neutraliser l'acidose. La diminution du ratio du régime cétogène classique est aussi recommandée pour améliorer la palatabilité et la tolérabilité [Roehl et Sewak, 2017; Epilepsy Implementation Task Force, 2016], mais ne permettrait pas de contrer les effets négatifs associés à cette variante sur le retard de croissance pouvant être observé chez les plus jeunes enfants [Kossoff *et al.*, 2018]. Quand la quantité de lipides est augmentée graduellement, le risque d'effets indésirables est limité (donnée extraite du tableau 6). Les ajustements visant l'amélioration de la tolérabilité devraient être priorisés par rapport aux ajustements visant l'augmentation du niveau de cétose et d'efficacité [Roehl et Sewak, 2017].

5.8. Régime cétogène en contexte de soins critiques

Le GPC publié par van der Louw et ses collaborateurs en 2019, qui porte exclusivement sur la prise en charge clinique des enfants recevant le régime cétogène par voie parentérale, présente l'état de mal épileptique réfractaire ou hyperréfractaire (SRSE) et le syndrome épileptique par infection fébrile (FIRES) comme exemples de conditions médicales pouvant nécessiter que la thérapie nutritionnelle par régime cétogène soit amorcée, ou maintenue, par administration parentérale [van der Louw *et al.*, 2019]. Ces types d'épilepsie sont également considérés comme des indications pour l'utilisation du régime cétogène dans deux autres des GPC retenus [Kossoff *et al.*, 2018; Roehl et Sewak, 2017].

La nutrition parentérale peut également être indiquée en contexte aigu au cours d'un dysfonctionnement digestif temporaire ou plus rarement chronique pendant les procédures pré ou postopératoires, mais dans tous les cas, l'administration parentérale du régime cétogène ne devrait être amorcée que dans les situations où aucune alimentation par voie entérale n'est attendue pour une durée de plus de 48 heures [van der Louw *et al.*, 2019].

De façon générale, les contre-indications d'un traitement par régime cétogène par voie parentérale sont les mêmes que s'il était administré par voie entérale et l'évaluation clinique et nutritionnelle (incluant la teneur en glucides des médicaments oraux et intraveineux) requise avant l'introduction du régime est aussi la même. Cependant, deux contre-indications additionnelles s'ajoutent. La première concerne les nourrissons nés prématurément et les enfants souffrant de malnutrition pour qui le régime cétogène par voie parentérale ne devrait pas être considéré à cause d'un risque élevé de complications. La deuxième concerne l'anesthésie au propofol pendant laquelle il n'est pas recommandé de procéder à l'introduction du régime cétogène par voie parentérale en raison du risque de syndrome de perfusion au propofol en lien avec la haute teneur en triglycérides de ce médicament [van der Louw *et al.*, 2019].

Les modalités d'introduction de l'administration parentérale du régime cétogène qui sont recommandées par van der Louw et ses collaborateurs en 2019 diffèrent légèrement de celles suggérées par les autres GPC retenus à cause du contexte clinique particulier concerné. En effet, la nutrition parentérale cétogène doit être obligatoirement commencée à l'unité de soins intensifs, et pour maximiser le potentiel de cétose, il peut

être acceptable de faire précéder l'amorce du régime par un jeûne d'une période maximale de 24 heures. Alors que, dans un contexte de soins non critiques, il n'était pas recommandé par les GPC d'appliquer une restriction calorique, il est suggéré ici de commencer le régime à 50 % de l'objectif énergétique calculé, et d'établir celui-ci à 70 à 80 % des besoins énergétiques calculés pour la personne, ou encore à la dépense énergétique au repos si cette mesure ainsi que le quotient respiratoire peuvent être obtenus. L'objectif énergétique devrait être atteint à l'intérieur d'une semaine, en même temps que le ratio du régime cétogène est graduellement augmenté de 1:1 jusqu'au ratio le plus élevé possible avec le niveau de complications le plus faible. Les lipides devraient être administrés en continu et ne pas dépasser 4 g/kg/jour [van der Louw *et al.*, 2019].

Le volume net de liquide disponible pour la nutrition parentérale devrait être déterminé en fonction de l'état de santé, du poids corporel, de l'excrétion, du niveau d'électrolytes sanguins, urinaires et d'hématocrite, de l'état acido-basique et de la gravité spécifique de l'urine. Un soluté sans dextrose peut être acceptable pendant les 3 ou 4 premiers jours suivant l'amorce pour favoriser la cétogenèse. Dans ce même but, un apport en protéines restreint à 0,5 à 0,8 g/kg/jour de façon temporaire peut être considéré, mais la quantité optimale de protéines devrait être visée, avec 1,5 g/kg/jour comme apport minimal. Pendant une maladie grave, des protéines supplémentaires peuvent être nécessaires pour favoriser un bilan azoté positif [van der Louw *et al.*, 2019]. Les recommandations en ce qui concerne les suppléments nutritionnels sont similaires à celles en contexte de soins non critiques.

Les mesures de suivi (p. ex. anthropométriques) et les analyses de laboratoire recommandées pendant l'administration parentérale du régime cétogène sont sensiblement les mêmes que lors d'une administration par voie entérale, avec en plus des mesures du niveau d'amylase/lipase et d'hémoglobine. La fréquence recommandée de ces tests varie selon la stabilité de l'état de l'enfant et selon qu'il est âgé de moins d'un an ou non. Par ailleurs, les auteurs du GPC considèrent que le niveau de cétose n'est qu'un guide pour l'amélioration des symptômes ou mesures cliniques (p. ex. la fréquence des crises ou la capacité de réduire l'anesthésie) et qu'il peut être acceptable qu'un niveau approprié de cétose ne soit pas atteint si la fréquence des crises diminue. La mesure du niveau de β -hydroxybutyrate est donc utile afin de surveiller l'apparition de l'état de cétose suivant l'introduction du régime ou d'évaluer le maintien de l'état de cétose après le passage d'une administration entérale à une administration parentérale [van der Louw *et al.*, 2019].

Enfin, un GPC recommande que le retour à une nutrition par voie entérale soit effectué aussitôt qu'il est cliniquement approprié de le faire et qu'il soit adapté à la condition médicale et nutritionnelle de l'enfant. Ainsi, lorsque la cause sous-jacente à la nutrition parentérale est résolue, une nutrition trophique devrait être amorcée en utilisant soit une formule nutritionnelle cétogène ou de l'huile de triglycérides à chaînes moyennes [van der Louw *et al.*, 2019].

DISCUSSION

Le présent état des connaissances a examiné la valeur thérapeutique d'un régime cétogène en complément du traitement pharmacologique déjà en place, et de façon plus particulière l'efficacité, l'innocuité ainsi que la persistance et l'observance reliées au régime cétogène classique en comparaison d'autres interventions nutritionnelles, pharmacologiques ou chirurgicales. La revue systématique effectuée a permis de recueillir des preuves issues de douze ECRA et de dix études observationnelles. À cause du caractère hétérogène de ces études, aucune méta-analyse de ces preuves n'a été effectuée dans la RS de l'INESSS. Les résultats rapportés dans sept RS publiées dans les dernières années ont par ailleurs été examinés. Enfin, une analyse sommaire des modalités de bonnes pratiques cliniques de l'usage d'un régime cétogène en soutien au traitement pharmacologique de l'épilepsie réfractaire provenant de six GPC de qualité méthodologique acceptable a été présentée.

Bilan des principaux constats

Chez les enfants qui souffrent d'épilepsie réfractaire, l'efficacité des régimes cétogènes à réduire la fréquence des crises d'au moins 50 %, en complément du traitement pharmacologique, surpasse celle d'une alimentation standard. Les données scientifiques actuellement disponibles ne permettent toutefois pas d'affirmer que les régimes cétogènes peuvent diminuer la fréquence des crises d'au moins 90 % ou éliminer complètement les crises. La littérature démontre que le régime cétogène classique, le régime Atkins modifié et le régime à base de TCM seraient efficaces pour réduire la fréquence moyenne des crises. Il en ressort également que ces régimes cétogènes permettraient de diminuer la sévérité des crises et d'améliorer certaines aptitudes cognitives et comportementales (activité, productivité et anxiété). Toutefois, les études comportent toutes des limites méthodologiques rendant impossible de conclure que l'un ou l'autre des régimes cétogènes est supérieur pour réduire la fréquence et la sévérité des crises ou améliorer les paramètres cognitifs et comportementaux. Par ailleurs, le régime classique 4:1 ne semblerait pas avoir une efficacité supérieure aux régimes classiques avec un plus faible ratio lipides : non-lipides. D'autre part, il est impossible de se prononcer sur l'efficacité de l'utilisation de formules nutritionnelles commerciales pour l'administration du régime cétogène. Il n'existe qu'une seule étude comparant l'efficacité à diminuer la fréquence des crises d'un régime cétogène dont la nutrition est constituée uniquement à l'aide de formules nutritionnelles cétogènes à celle dont la nutrition est élaborée à l'aide de menus diététiques. Cette dernière présente un effet en faveur du régime cétogène classique avec formule cétogène, mais des limites méthodologiques affectent le niveau de confiance par rapport aux résultats. L'utilisation du régime cétogène n'est toutefois pas sans effets indésirables. Chez les enfants souffrant d'épilepsie réfractaire, les plus communs dans les études sont les troubles gastro-intestinaux, dont la constipation, la diarrhée, les vomissements et les difficultés alimentaires. Les données scientifiques actuelles ne permettent pas de comparer l'innocuité entre les différents types de régimes cétogènes. Selon les données

scientifiques disponibles, il est néanmoins possible qu'un régime avec un plus haut ratio lipides : non-lipides engendre davantage d'effets indésirables. De plus, toutes les variantes du régime cétogène semblent être associées à des changements dans le profil lipidique, possiblement transitoires, mais l'impact clinique de ces changements n'a pas été étudié. Le taux d'observance du régime cétogène chez les enfants souffrant d'épilepsie réfractaire semble diminuer avec le temps selon les études consultées. Le régime cétogène classique, qui est généralement plus strict, pourrait davantage avoir un impact sur ce paramètre. Les formules nutritionnelles commerciales pourraient améliorer l'observance du régime cétogène classique, mais les données scientifiques actuellement disponibles ne permettent pas clairement de le démontrer.

Chez les adultes qui souffrent d'épilepsie réfractaire, les données scientifiques ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité d'un régime cétogène, en complément du traitement pharmacologique, à réduire la fréquence des crises. Seules deux études ont comparé l'efficacité du régime Atkins modifié à une alimentation standard. Ces dernières présenteraient un avantage en faveur du régime cétogène concernant une diminution d'au moins 50% des crises, mais une seule montrait une différence statistiquement significative. De plus, la prise d'un régime cétogène ne permettait pas d'éliminer complètement les crises, selon les études analysées. Aucun autre paramètre d'efficacité n'a été évalué dans les études recensées. Tout comme chez les enfants, le régime Atkins modifié a aussi été associé à la survenue d'effets indésirables chez les adultes atteints d'épilepsie réfractaire, les plus communs étant les troubles gastro-intestinaux, dont la constipation, la diarrhée, les vomissements et les reflux gastriques, ainsi que le manque d'énergie. La prise de ce régime a également été associée à des changements dans le profil lipidique, tels des niveaux élevés de LDL, de cholestérol total et de triglycérides. L'étude à long terme de l'impact clinique de ces changements n'a toutefois pas été menée. Le taux d'observance d'un régime cétogène chez les adultes souffrant d'épilepsie réfractaire pourrait être un enjeu majeur. Aucune donnée scientifique actuellement disponible ne permet de déterminer si les formules nutritionnelles commerciales pourraient améliorer l'observance des régimes cétogènes.

Les principaux constats issus de l'analyse de l'ensemble des ECRA et des études observationnelles ayant servi à réaliser la revue systématique de l'INESSS sont en accord avec les conclusions des RS recensées. À la fin du mois d'avril 2020, une RS avec méta-analyse de résultats d'études non comparatives, évaluant l'efficacité, l'innocuité ainsi que la persistance et l'observance du régime cétogène chez les nourrissons atteints d'épilepsie réfractaire, a été publiée. Cette dernière rapporte un taux d'efficacité de 59 % à diminuer de 50% et plus la fréquence des crises sur une période de 3 à 12 mois. Par ailleurs, dans cette RS, la prévalence des principaux effets indésirables (dyslipidémie et troubles gastro-intestinaux) et les taux de persistance du régime rapportés sont sensiblement similaires à ceux de l'ensemble des enfants et des adultes considérés dans la présente RS de l'INESSS [Lyons *et al.*, 2020].

Selon la recension des recommandations cliniques issues de la littérature consultée, les patients avec épilepsie réfractaire non admissibles au traitement neurochirurgical, ou en attente de celui-ci, devraient être fortement considérés pour un régime cétogène, sans

égard pour l'âge, la présence de comorbidités ou la cause de leur épilepsie. Avant d'entreprendre le régime cétogène, il serait essentiel de procéder à un examen médical approfondi afin de déterminer le type de crises, la présence de contre-indications, carences ou risques de complications, la voie d'administration, la variante du régime cétogène, les besoins en énergie, protéines ou suppléments nutritionnels, ainsi que la volonté de la personne ou de ses parents d'observer le traitement et d'être persistant par rapport à celui-ci. Un suivi serré pendant la phase d'introduction du régime et pendant toute sa durée devrait être effectué afin d'ajuster la composition de la diète et de maximiser l'observance. L'efficacité du régime cétogène devrait être jugée sur une période d'optimisation de 3 mois. S'il est efficace, le régime devrait être poursuivi pendant 2 ans avant qu'on entreprenne un sevrage s'étendant sur environ 3 mois et basé sur l'évolution de l'état de la personne.

Forces et limites de l'évaluation

La présente RS rassemble des données scientifiques tirées d'études cliniques qui comportent plusieurs limites méthodologiques. Les principaux facteurs qui diminuent la confiance par rapport aux résultats sont les faibles tailles d'échantillons et la spécificité des populations cliniques (divers types de crises et de syndromes épileptiques réfractaires) recrutées dans les études primaires, ainsi que les risques inhérents de biais reliés aux plans d'étude adoptés et qui découlent du fait que le régime cétogène n'est pas utilisé comme traitement de première intention.

L'intervention étudiée elle-même est caractérisée par une hétérogénéité remarquable, que ce soit relativement à la composition du régime cétogène, à sa méthode d'introduction, à son ratio lipides : non-lipides ou à sa durée, réduisant ainsi le nombre d'études pouvant être combinées à des fins d'analyse comparative.

Par ailleurs, bien que le présent rapport repose sur une méthodologie qui comprend une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications retenues ainsi qu'une validation des données extraites et de la synthèse des conclusions par deux professionnels scientifiques, il n'est pas impossible que des publications pertinentes soient manquantes ou encore mal interprétées à cause du manque d'informations concernant les subtilités de leur contexte clinique ou le protocole d'étude souvent non publié.

Le présent état des connaissances diffère de plusieurs RS consultées principalement par la nature des études retenues. L'application rigoureuse des critères d'inclusion et d'exclusion des documents a mené au rejet d'une certaine quantité de données cliniques provenant d'études avant-après parce qu'elles ne comprenaient pas de groupe contrôle, alors que certaines autres RS les ont incluses malgré la faible robustesse de leur plan d'étude. En même temps, la présente revue ne s'est pas limitée, comme d'autres, à l'inclusion seule d'ECRA grâce à l'examen minutieux du plan d'étude présenté dans chaque publication recensée. L'analyse très compartimentée des données cliniques extraites distingue également le présent état des connaissances de certaines autres RS. En effet, les résultats de paramètres d'évaluation n'ont pas été combinés si la population à l'étude était pédiatrique ou adulte, si les types de régimes cétogènes pouvaient être

décortiqués au sein du groupe exposé ou si le comparateur était un groupe contrôle ou un autre type de régime cétogène.

Concernant la revue des aspects cliniques du régime cétogène incluse dans le présent rapport, il importe de mentionner la faible qualité des GPC recensés dans la littérature. En effet, même les GPC retenus ont reçu un score global entre 40 et 53 % en utilisant la grille d'évaluation AGREE II en raison de leur manque de rigueur d'élaboration. En outre, plusieurs des guides recensés provenaient des mêmes quelques instituts ou hôpitaux tertiaires, alors que des sociétés savantes reconnues pour leur méthodologie d'élaboration robuste, comme le NICE ou le SIGN, et qui ont produit des GPC sur la prise en charge de l'épilepsie mentionnent à peine la place de la thérapie nutritionnelle cétogène dans celle-ci, encore moins les bonnes pratiques qui encadrent son utilisation.

D'ailleurs, aucun comité consultatif d'experts cliniques n'a été formé pour la production de cet état des connaissances puisque la formulation de recommandations ne faisait pas partie des objectifs de celui-ci. Cependant, en lien avec la demande initiale ayant catalysé l'amorce des travaux, la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'INESSS a formé un petit groupe de travail dont faisaient partie un neurologue et une nutritionniste. Le partage du savoir expérientiel de ces deux spécialistes dans l'utilisation du régime cétogène a permis, en cours de projet, une meilleure compréhension de l'utilisation de ce régime ici au Québec de même que la validation de la synthèse des données recueillies et autres prémisses. De plus, le présent document ainsi que les annexes complémentaires qui l'accompagnent ont été commentés par des lecteurs externes qualifiés dans le domaine afin qu'ils évaluent la méthodologie employée et les conclusions tirées.

Impact sur la recherche

Les résultats rassemblés dans le présent état des connaissances mettent en évidence, par leur hétérogénéité, leur risque de biais associés et leur rare signification statistique, le besoin d'entreprendre davantage d'essais comparatifs à répartition aléatoire avec des puissances statistiques qui tiennent compte de la variété de facteurs confondants risquant d'être rencontrés. Cela est particulièrement vrai pour la population adulte atteinte d'épilepsie réfractaire chez qui l'utilisation du régime cétogène a très peu fait l'objet d'études, et donc pour laquelle plusieurs questions de recherche restent sans réponse. D'autre part, l'évaluation à court terme (quelques mois) de la mise en rémission de patients atteints d'épilepsie réfractaire n'est pas cliniquement utile car le contrôle adéquat des crises est souvent constaté par périodes intermittentes, pouvant durer quelques semaines à quelques mois. Une évaluation de l'efficacité sur une période de 1 à 2 ans, voire plus, serait cliniquement plus appropriée.

Impact sur la pratique clinique

Dans un tiers des cas d'épilepsie, les crises ne peuvent pas être contrôlées par un ou deux médicaments anticonvulsivants, même administrés en bithérapie à des doses optimales. Les chances que l'ajout d'un troisième anticonvulsivant améliore la fréquence des crises sont minimales. Une partie seulement de ces épilepsies réfractaires sont

d'origine lésionnelle ou focale et pourront être traitées par neurochirurgie. Les autres cas, et même ceux qui sont en attente d'un traitement chirurgical, gagneraient donc à tenter un régime cétogène. Cependant, l'introduction et le suivi du régime requièrent beaucoup de temps de la part d'une équipe spécialisée qui inclut entre autres un neurologue et un nutritionniste ayant de l'expérience avec le régime cétogène. Or, ces ressources sont limitées, du moins au Québec. Les données d'observance et de persistance du régime cétogène présentées dans le présent document ont d'importantes implications par rapport à l'utilisation judicieuse de ces rares ressources professionnelles en nutrition. Ainsi, les recommandations rapportées dans la section « Aspects cliniques » qui concernent l'appréciation des critères d'admissibilité sont cruciales et devraient faire en sorte que tout problème préexistant en lien avec l'alimentation chez une personne soit traité avant l'engagement dans un régime aussi restrictif. La volonté d'observer le régime cétogène et d'être persistant par rapport à celui-ci de même que la parfaite compréhension des implications de la part des parents ou soignants sont déterminantes pour le succès de la thérapie.

La stricte observance du régime cétogène et la persistance étant cruciales pour l'efficacité de celui-ci, il est légitime de considérer toutes les avenues possibles afin de les faciliter. Des données sur l'observance du régime cétogène qui ont été recensées mentionnent comme principales raisons d'abandon un manque d'efficacité et d'acceptabilité de la part de la personne traitée ou de ses soignants. Les formules cétogènes commerciales ont potentiellement la capacité d'amender ces deux aspects. En effet, elles représentent un aspect pratique pour la mise en place et le maintien du régime pour les familles et pour l'équipe médicale. Elles apportent divers avantages aux familles par rapport au régime solide. Non seulement leur goût est proche des formules lactées normalement utilisées chez les enfants, mais de plus elles évitent aux familles la préparation complexe des repas.

Enfin, il semblerait que le contrôle des crises épileptiques et l'absence d'effets indésirables d'un médicament antiépileptique soient plus importants que son efficacité à contrôler des crises seulement, car les effets indésirables d'un anticonvulsivant constituent une importante raison de modifier un traitement [Epilepsy Implementation Task Force, 2016]. Dans cette optique, l'utilisation d'un régime cétogène pourrait présenter en outre un bénéfice potentiel de réduction des doses des anticonvulsivants en cours, et par le fait même la diminution des effets indésirables qui leur sont associés.

CONCLUSION

Le présent état des connaissances a permis de mettre en lumière l'efficacité du régime cétogène utilisé en complément d'un traitement antiépileptique pour diminuer la fréquence des crises chez les populations pédiatrique et adulte, bien qu'il ressorte de l'analyse le besoin d'entreprendre davantage d'essais comparatifs à répartition aléatoire avec des puissances statistiques qui tiennent compte de la variété de facteurs confondants risquant d'être rencontrés. Il confirme également que le régime cétogène n'est pas associé à des effets indésirables graves, bien qu'il requière un suivi médical étroit continu. Ce suivi est d'ailleurs nécessaire pour assurer l'observance et la persistance du régime, indispensables à son efficacité.

Les présents travaux ont par ailleurs souligné la complexité reliée à l'élaboration de la composition du régime, amplifiée par la nécessité d'individualiser celui-ci afin d'optimiser son efficacité, sa tolérabilité et son acceptabilité, de même que les enjeux associés à la préparation des repas, pour éviter toute carence nutritionnelle et respecter un ratio de lipides : non-lipides nécessaire au maintien de la céto-genèse. C'est dans ce contexte que l'utilisation de formules nutritionnelles cétogènes pourrait amener une valeur ajoutée et constituer une façon sécuritaire et efficace de maintenir un régime cétogène à long terme pour traiter l'épilepsie réfractaire.

En conclusion, les travaux réalisés par l'INESSS ont mis en perspective les données d'efficacité, d'innocuité et d'observance concernant le régime cétogène dans un contexte de traitement de l'épilepsie réfractaire, et ont permis d'éclairer le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'INESSS quant à la valeur du régime cétogène dans cette pathologie, et ce, afin de lui permettre de faire des [recommandations au ministre](#) au regard de l'inscription de formules nutritives imitant ce régime.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Alliance canadienne de l'épilepsie. Disponible à : <https://www.canadianepilepsyalliance.org/a-propos-de-lepilepsie/les-types-de-crisis-depilepsie/?lang=fr>.
- Anon. !!! INVALID CITATION !!! ;
- Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. . *Epilepsy Res* 2009;85(1):31-45.
- Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci* 2019;1-10.
- Bough KJ et Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48(1):43-58.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. The Global Rating Scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 2012;65(5):526-34.
- Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, Wan CM. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr* 2017;13(6):528-36.
- Cervenka MC et Kossoff EH. Dietary treatment of intractable epilepsy. *Continuum* 2013;19(3 Epilepsy):756-66.
- Collectif J-PW. *Le Larousse médical*. 2012:1113.
- Dahlin MM, J. E.; Åmark, P. CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine, metabolites are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy. . *Epilepsy Res* 2012;99(1-2):132–8.
- de Kinderen RJ, Lambrechts DA, Wijnen BF, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie MH, Evers SM. An economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy: An interim analysis. *Epilepsia* 2016;57(1):41-50.

- Dressler A, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, Groppel G, Porsche B, Abraham K, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial. *Epilepsia* 2019;60(3):441-51.
- El-Rashidy OF, Nassar MF, Abdel-Hamid IA, Shatla RH, Abdel-Hamid MH, Gabr SS, et al. Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013;128(6):402-8.
- Epilepsie Canada. Tableau de l'épilepsie. 1996. Disponible à : <https://www.epilepsyfr.ca/tableau-de-leacuteepilepsie.html>.
- Epilepsy Implementation Task Force. Provincial Guidelines for the Management of Medically-Refractory Epilepsy in Adults and Children Who are not Candidates for Epilepsy Surgery. 2016.
- Fabe J. Régime alimentaire cétogène pour l'épilepsie. 2015.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82.
- Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70(3):243-51.
- Ghazavi A, Tonekaboni SH, Karimzadeh P, Nikibakhsh AA, Khajeh A, Fayyazi A. The Ketogenic and Atkins diets effect on intractable epilepsy: A comparison. *Iranian Journal of Child Neurology* 2014;8(3):12-7.
- Groomes LB, Pyzik PL, Turner Z, Dorward JL, Goode VH, Kossoff EH. Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets? *J Child Neurol* 2011;26(2):160-5.
- IJff DM, Postulart D, Lambrechts D, Majoie M, de Kinderen RJA, Hendriksen JGM, et al. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav* 2016;60:153-7.
- Kang JW, Rhie SK, Yu R, Eom S, Hong W, Kim SH, et al. Seizure outcome of infantile spasms with focal cortical dysplasia. *Brain Dev* 2013;35(8):816-20.
- Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR. Effects of a Formula-Based Ketogenic Diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3 Year-Old Patients under Classic Ketogenic Diet. *Iranian Journal of Child Neurology* 2019;13(4):83-90.
- Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, Kang HC. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2016;57(1):51-8.
- Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, Freeman JM. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia* 2008;49(9):1504-9.

- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018;3(2):175-92.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierod MB, Tauboll E, Selmer KK, Nakken KO. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia* 2018;59(8):1567-76.
- Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie HJ. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017;135(2):231-9.
- Liu F, Peng J, Zhu C, Xiao H, He F, Yin F, Chen C. Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome: A focus on neuropsychological development. *Epilepsy Behav* 2019;92:98-102.
- Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, Zhao Y. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open* 2018;3(1):9-17.
- Lutas A et Yellen G. The ketogenic diet: Metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends in Neurosciences* 2013;36(1):32-40.
- Lyons L, Schoeler NE, Langan D, Cross JH. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2020;00:1-21.
- Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD001903.
- McDonald TJW, Ratchford EV, Henry-Barron BJ, Kossoff EH, Cervenka MC. Impact of the modified Atkins diet on cardiovascular health in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;79:82-6.
- Miranda MJ, Mortensen M, Povlsen JH, Nielsen H, Beniczky S. Danish study of a modified Atkins diet for medically intractable epilepsy in children: can we achieve the same results as with the classical ketogenic diet? *Seizure* 2011;20(2):151-5.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(5):1109-17.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet neurol* 2008;7(6):500-6.

- OMS Omdls. Épilepsie. 2018. Disponible à : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
- Porta N, Vallee L, Boutry E, Fontaine M, Dessein AF, Joriot S, et al. Comparison of seizure reduction and serum fatty acid levels after receiving the ketogenic and modified Atkins diet. *Seizure* 2009;18(5):359-64.
- Raju KN, Gulati S, Kabra M, Agarwala A, Sharma S, Pandey RM, Kalra V. Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: a randomized open labeled study. *Epilepsy Res* 2011;96(1-2):96-100.
- Rezaei S, Abdurahman AA, Saghaizadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci* 2019;22(5):317-34.
- Roehl K et Sewak SL. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy. *J Acad Nutr Diet* 2017;117(8):1279-92.
- Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 1989;31(2):145-51.
- Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007;48(4):801-5.
- Sharma S, Goel S, Jain P, Agarwala A, Aneja S. Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Res* 2016;127:152-9.
- Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2013;54(3):481-6.
- Simeone TA, Simeone KA, Stafstrom CE, Rho JM. Do ketone bodies mediate the anti-seizure effects of the ketogenic diet? *Neuropharmacology* 2018;133:233-41.
- van Berkel AA, DM IJ, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. *Epilepsy Behav* 2018;87:69-77.
- van der Louw E, Aldaz V, Harvey J, Roan M, van den Hurk D, Cross JH, et al. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol* 2019;16:16.
- van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Europ J Paediatr Neurol* 2016;20(6):798-809.
- WHO. Epilepsy: a public health imperative. 2019. Disponible à : https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/.

- Wibisono C, Rowe N, Beavis E, Kepreotes H, Mackie FE, Lawson JA, Cardamone M. Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance. *J Pediatr* 2015;166(4):1030-6.e1.
- Wilder R. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921;1921;2:307
- Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015;56(8):1185-97.
- Ye F, Li XJ, Jiang WL, Sun HB, Liu J. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Clin Neurol* 2015;11(1):26-31.
- Zare M, Okhovat AA, Esmailzadeh A, Mehvari J, Najafi MR, Saadatnia M. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran* 2017;16(2):72-7.
- Zhang J, Mao X, Wu Y. Efficacy of ketogenic diets in children with refractory epilepsy: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2018;11(11):11396-405.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

