

JUILLET 2020

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Le régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire

Annexes complémentaires

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

Direction des services de santé

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport Le régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport La diète cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Stratégies de repérage de l'information scientifique	1
ANNEXE B.....	4
Sélection des documents : listes et raisons des exclusions	4
ANNEXE C.....	11
Évaluation de la qualité méthodologique des documents.....	11
ANNEXE D.....	16
Caractéristiques des études primaires retenues.....	16
ANNEXE E.....	37
Extraction des données scientifiques.....	37
ANNEXE F.....	62
Caractéristiques et résultats des revues systématiques retenues.....	62
ANNEXE G.....	71
Extraction des guides de pratiques cliniques.....	71
ANNEXE H.....	87
Commentaires des lecteurs externes.....	87
RÉFÉRENCES	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A-1 Bases de données bibliographiques	1
Tableau B-1 Liste des documents retenus pour répondre aux questions d'évaluation.....	5
Tableau B-2 Liste des études exclues et raisons de l'exclusion	9
Tableau C-1 Évaluation de la qualité méthodologique des études primaires à partir de la grille ASCP	11
Tableau C-2 Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée.....	13
Tableau C-3 Évaluation des GPC – Grille AGREE II détaillée	14
Tableau C-4 Évaluation des GPC – Sommaire de la grille AGREE II	15
Tableau D-1 Caractéristiques de Schwartz 1989	16
Tableau D-2 Caractéristiques de Kossoff 2008	18
Tableau D-3 Caractéristiques de Porta 2009	20
Tableau D-4 Caractéristiques de Groomes 2011	22
Tableau D-5 Caractéristiques de Miranda 2011	24
Tableau D-6 Caractéristiques de Kang 2013.....	25
Tableau D-7 Caractéristiques de Ghazavi 2014.....	26
Tableau D-8 Caractéristiques de Wibisono 2015	27
Tableau D-9 Caractéristiques de Kverneland 2018.....	29
Tableau D-10 Caractéristiques de McDonald 2018.....	31

Tableau D-11	Caractéristiques de Dressler 2019.....	33
Tableau D-12	Caractéristiques de Karimzadeh 2019.....	35
Tableau D-13	Caractéristiques de Liu F 2019	36
Tableau E-1	Schwartz, 1989 – Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy	37
Tableau E-2	Seo, 2007 – Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet	38
Tableau E-3	Kossoff, 2008 – A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms.....	39
Tableau E-4	Neal, 2008 – The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial	40
Tableau E-5	Neal, 2009 – A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy	41
Tableau E-6	Porta, 2009 – Comparison of seizure reduction and serum fatty acid levels after receiving the ketogenic and modified Atkins diet	42
Tableau E-7	Groomes, 2011 – Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets?	43
Tableau E-8	Miranda, 2011 – 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?.....	44
Tableau E-9	Raju, 2011 – Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: A randomized open labeled study	45
Tableau E-10	El-Rashidy 2013 – Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy	46
Tableau E-11	Kang, 2013 – Seizure outcome of infantile spasms with focal cortical dysplasia	47
Tableau E-12	Sharma, 2013 – Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial	48
Tableau E-13	Ghazavi, 2014 – The ketogenic and Atkins diets effect on intractable epilepsy: a comparison.....	49
Tableau E-14	Wibisono, 2015 – Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance	50
Tableau E-15	De Kinderen 2016 – An economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy.....	51
Tableau E-16	Ijff, 2016 – Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial	52
Tableau E-17	Kim, 2016 – Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy	53
Tableau E-18	Sharma, 2016 – 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....	55
Tableau E-19	Lambrechts, 2017 – A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy.....	56
Tableau E-20	Zare, 2017 – Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial	57
Tableau E-21	Kverneland, 2018– Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy : A randomized clinical trial	58
Tableau E-22	McDonald, 2018– Impact of the modified Atkins diet on cardiovascular health in adults with epilepsy	59

Tableau E-23	Dressler, 2019 – Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms : A single-center parallel-cohort randomized controlled trial	60
Tableau E-24	Karimzadeh, 2019 – Effects of a formula-based ketogenic diet on refractory epilepsy in 1 to 3 year-old patients under classic ketogenic diet	61
Tableau E-25	Liu, 2019 – Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome: a focus on neuropsychological development	61
Tableau F-1	Caractéristiques de la revue systématique de Ye, 2015	62
Tableau F-2	Caractéristiques de la revue systématique de Cai, 2017	63
Tableau F-3	Caractéristiques de la revue systématique de Liu H, 2018	64
Tableau F-4	Caractéristiques de la revue systématique de Martin-McGill, 2018.....	65
Tableau F-5	Caractéristiques de la revue systématique de van Berkel, 2018.....	67
Tableau F-6	Caractéristiques de la revue systématique de Zhang, 2018.....	68
Tableau F-7	Caractéristiques de la revue systématique de Rezaei, 2019.....	69
Tableau G-1	Recommandations extraites des GPC retenus concernant les indications	71
Tableau G-2	Recommandations extraites des GPC retenus concernant les contre-indications	73
Tableau G-3	Recommandations extraites des GPC retenus concernant les précautions, tests et analyses de laboratoire préliminaires	74
Tableau G-4	Recommandations extraites des GPC retenus concernant la composition et les variantes de diète cétogène	77
Tableau G-5	Recommandations extraites des GPC retenus concernant le suivi médical	81
Tableau G-6	Recommandations extraites des GPC retenus concernant la durée de la diète et sa cessation	85
Tableau G-7	Recommandations extraites des GPC retenus concernant la transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes	86
Tableau H 1	Traitement des commentaires du premier lecteur externe	87
Tableau H 2	Traitement des commentaires du deuxième lecteur externe	88
Tableau H 3	Traitement des commentaires du troisième lecteur externe	95

LISTE DES FIGURES

Figure B- 1	Diagramme de flux	4
-------------	-------------------------	---

ANNEXE A

Stratégies de repérage de l'information scientifique

Tableau A-1 Bases de données bibliographiques

Medline (Ovid)	
Date du repérage : octobre 2019	
Limite : anglais, français	
1	(keto OR ketogenic OR atkins OR high fat OR low carb OR low carbohydrate OR carbohydrate restrict*).ti
2	(epilep* OR seizure* OR dravet syndrome).ti,ab
3	1 AND 2
4	(keto OR ketogenic OR atkins OR high fat OR low carb OR low carbohydrate OR carbohydrate restrict*).ti,ab
5	(epilep* OR seizure* OR dravet syndrome).ti
6	4 AND 5
7	metaboli*.ti
8	1 AND 7
9	exp *Diet, Ketogenic/
10	exp *Epilepsy/
11	9 AND 10
12	(safe* OR ((adverse OR undesirable OR harm* OR serious OR toxic OR severe OR unintended OR injurious OR negative) ADJ3 (effect OR effects OR consequence* OR reaction* OR event OR events OR outcome* OR interaction* OR condition* OR result* OR risk*)) OR (side ADJ3 (effect OR effects)) OR innocuity OR innocuous* OR complication* OR toler* OR adher* OR nonadherence* OR comply* OR compliance* OR accept* OR cooperat* OR non-compl* OR dropout* OR discontinuat* OR stopped OR feasib*).ti,ab
13	1 AND 12
14	3 OR 6 OR 8 OR 11 OR 13
15	(diet OR diets OR dietar*).ti,ab
16	14 AND 15
17	(animal* OR rat OR rats OR mice OR mouse OR murine* OR rodent* OR dog OR dogs OR canine).ti,ab,kw,hw
18	16 NOT 17

Embase (Ovid)	
Date du repérage : octobre 2019	
Limites : anglais, français, embase, exclusion périodiques medline; articles et revues	
1	(keto OR ketogenic OR atkins OR high fat OR low carb OR low carbohydrate OR carbohydrate restrict*).ti
2	(epilep* OR seizure* OR dravet syndrome).ti,ab
3	1 AND 2
4	(keto OR ketogenic OR atkins OR high fat OR low carb OR low carbohydrate OR carbohydrate restrict*).ti,ab
5	(epilep* OR seizure* OR dravet syndrome).ti
6	4 AND 5
7	metaboli*.ti
8	1 AND 7
9	exp *Diet, Ketogenic/
10	exp *Epilepsy/
11	9 AND 10
12	(safe* OR ((adverse OR undesirable OR harm* OR serious OR toxic OR severe OR unintended OR injurious OR negative) ADJ3 (effect OR effects OR consequence* OR reaction* OR event OR events OR outcome* OR interaction* OR condition* OR result* OR risk*)) OR (side ADJ3 (effect OR effects)) OR innocuity OR innocuous* OR complication* OR toler* OR adher* OR nonadherence* OR comply* OR compliance* OR accept* OR cooperat* OR non-compl* OR dropout* OR discontinuat* OR stopped OR

	feasib*).ti,ab
13	1 AND 12
14	3 OR 6 OR 8 OR 11 OR 13
15	(diet OR diets OR dietar*).ti,ab
16	14 AND 15
17	(animal* OR rat OR rats OR mice OR mouse OR murine* OR rodent* OR dog OR dogs OR canine).ti,ab,kw,hw
18	16 NOT 17

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Date du repérage : octobre 2019 Limite : anglais, français	
1	(keto OR ketogenic OR atkins OR high fat OR low carb OR low carbohydrate OR carbohydrate restrict*).ti,ab

* troncature si à la fin d'un mot; * sujet principal si devant un descripteur; / descripteur; exp descripteur et termes spécifiques et associés; ti titre; ab résumé; kw mots-clés de l'auteur; mp titre, titre original, résumé, descripteurs, qualificatif, nom de substance et autres champs textes; th therapy; sh descripteur; fs sous-descripteur attaché à n'importe quel descripteur

Littérature grise

Évaluation des technologies en santé (ÉTS), organismes gouvernementaux, sociétés savantes, associations et ordres professionnels

Date de la consultation : octobre 2019

Limite : anglais et français

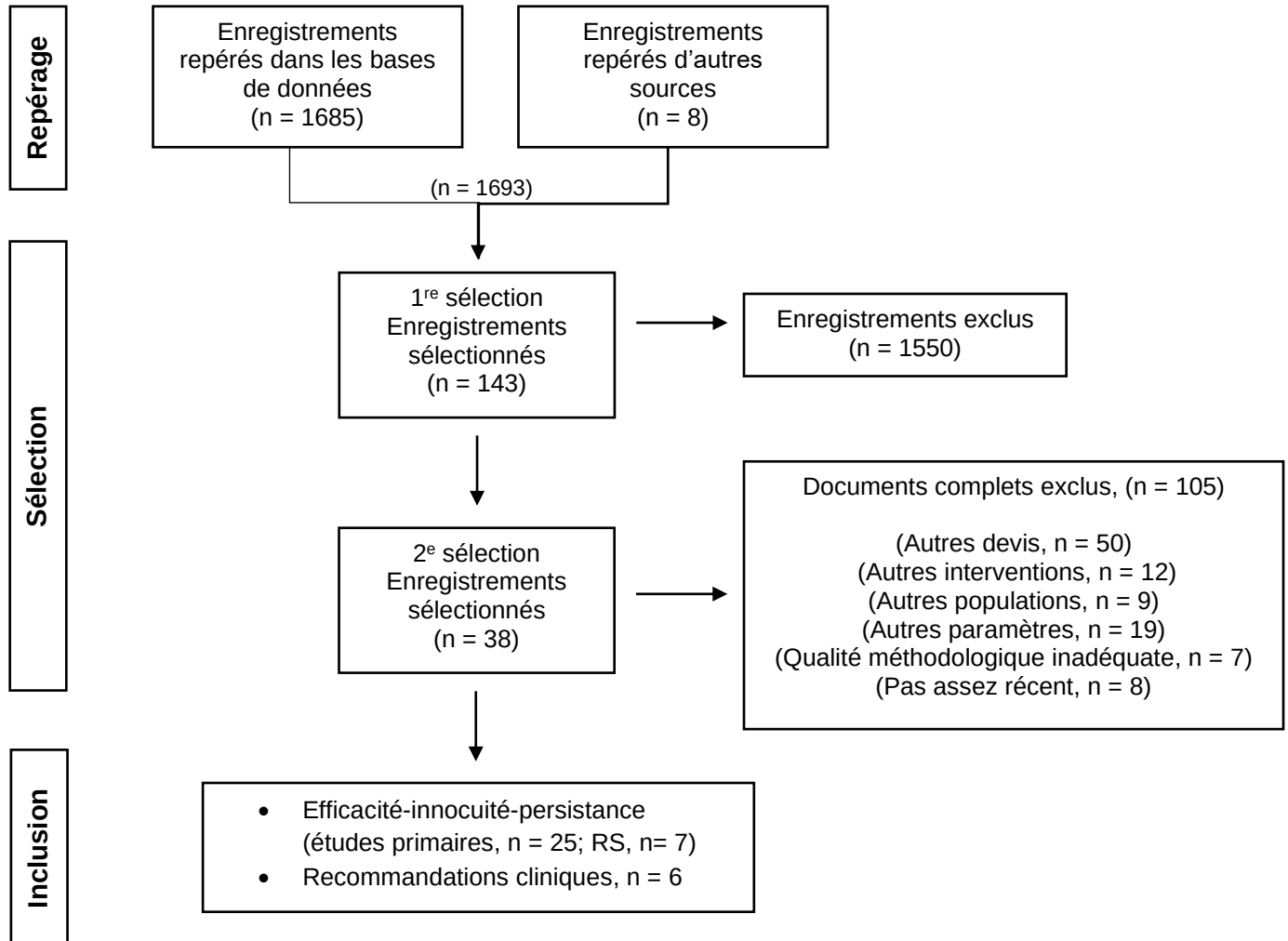
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
<https://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>
- Agence canadienne des médicaments et des technologies/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (ACMTS/CADTH)
https://www.cadth.ca/fr/rapports?keywords=&result_type%5B%5D=report&sort=field_date%3Avalue-desc&amount_per_page=10&email=&page=1
- Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)
<https://www.clinicalguidelines.gov.au/>
- BCGuidelines.ca
<http://www.bcguidelines.ca/>
- Centre fédéral d'expertise en santé (KCE)
<https://kce.fgov.be/fr>
- Guidelines International Network (G-I-N)
<http://www.g-i-n.net/>
- Haute Autorité de Santé (HAS)
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6056/fr/recherche-avancee
- Health Quality Ontario (HQO)
<http://www.hqontario.ca/Evidence>

- Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)
<https://www.cma.ca/Fr/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>
- Institute for Clinical Evaluative Sciences
www.ices.on.ca/
- International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
<http://www.inahta.org>
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
<http://www.guideline.gov/>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>
- NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
<https://www.nice.org.uk/guidance>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
<http://www.sign.ac.uk>
- Toward Optimized Practice (TOP)
http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/cpgupdatesubscribehere/?sid_id=-1&gid_id=609&lid=1
- World Health Organization (WHO)
www.who.int/fr/

ANNEXE B

Sélection des documents : listes et raisons des exclusions

Figure B- 1 Diagramme de flux



Liste des documents retenus

Tableau B-1 Liste des documents retenus pour répondre aux questions d'évaluation

Identification	Référence (par ordre chronologique de publication)	Devis	Population	Traitement	Raison d'inclusion			
					Efficacité	Adhésion	Innocuité	Recommandations
[Schwartz <i>et al.</i> , 1989a]	Schwartz, R. H., et al. (1989). "Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects." <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i> 31(2): 145-151.	Étude de cohorte prospective	Épilepsie réfractaire, enfants et adultes, UK.	CKD 4 :1, MCT, MCT modifié	X	X	X	
[Seo <i>et al.</i> , 2007]	Seo, J. H., et al. (2007). "Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet." <i>Epilepsia</i> 48(4): 801-805.	ECRA	Épilepsie réfractaire, enfants, Corée.	CKD 4:1, 3:1	X	X	X	
[Kossoff <i>et al.</i> , 2008]	Kossoff, E. H., et al. (2008). "A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms." <i>Epilepsia</i> 49(9): 1504-1509.	Étude de cohorte rétrospective	Spasmes infantiles, enfants, USA.	CKD	X	X	X	
[Neal <i>et al.</i> , 2008]	Neal, E. G., et al. (2008). "The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial." <i>Lancet Neurology</i> 7(6): 500-506.	ECRA	Épilepsie réfractaire, enfants, UK.	CKD, MCT	X	X	X	
[Neal <i>et al.</i> , 2009]	Neal, E. G., et al. (2009). "A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsyl." <i>Epilepsia</i> 50(5): 1109-1117.	ECRA	Épilepsie réfractaire, enfants, UK.	CKD, MCT	X	X	X	
[Porta <i>et al.</i> , 2009]	Porta, N., et al. (2009). "Comparison of seizure reduction and serum fatty acid levels after receiving the ketogenic and modified Atkins diet." <i>Seizure</i> 18(5): 359-364.	Étude de cohorte rétrospective	Épilepsie réfractaire, enfants, France.	CKD, MAD	X	X	X	
[Groome <i>et al.</i> , 2011]	Groome, L. B., et al. (2011). "Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets?" <i>Journal of Child Neurology</i> 26(2): 160-165.	Étude rétrospective	Absence épileptique/épilepsie généralisé, enfants, USA.	CKD, MAD	X			
[Miranda <i>et al.</i> , 2011]	Miranda, M. J., et al. (2011). "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?" <i>Seizure</i> 20(2): 151-155.	ECNR	Épilepsie réfractaire, enfants, Danemark.	CKD, MAD	X		X	
[Raju <i>et al.</i> , 2011]	Raju, K. N., et al. (2011). "Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: a randomized open labeled study." <i>Epilepsy Research</i> 96(1-2): 96-100.	ECRA	Épilepsie réfractaire, enfants, Inde.	CKD 4 :1, CKD 2.5 :1	X	X	X	
[El-Rashidy <i>et al.</i> , 2013]	El-Rashidy, O., F., et al. (2013). "Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy." <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> 128(6): 402-408.	Étude prospective cas contrôle	Épilepsie réfractaire, enfants, Égypte.	CKD, MAD	X	X	X	

Identification	Référence (par ordre chronologique de publication)	Devis	Population	Traitement	Raison d'inclusion			
					Efficacité	Adhésion	Innoccuité	Recommandations
[Kang <i>et al.</i> , 2013]	Kang, J. W., et al. (2013). "Seizure outcome of infantile spasms with focal cortical dysplasia." <i>Brain & Development</i> 35(8): 816-820.	Étude rétrospective	Spasmes infantiles avec dysplasie corticale focale, enfants, Corée.	KD	X			
[Sharma <i>et al.</i> , 2013]	Sharma, S., et al. (2013). "Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial." <i>Epilepsia</i> 54(3): 481-486.	ECRA	Épilepsie réfractaire, enfants, Inde.	MAD	X	X	X	
[Ghazavi <i>et al.</i> , 2014]	Ghazavi, A., et al. (2014). "The Ketogenic and Atkins diets effect on intractable epilepsy: A comparison." <i>Iranian Journal of Child Neurology</i> 8(3): 12-17.	Étude de cohorte prospective	Épilepsie réfractaire, enfants, Iran.	CKD, MAD	X			
[Wibisono <i>et al.</i> , 2015]	Wibisono, C., et al. (2015). "Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance." <i>Journal of Pediatrics</i> 166(4): 1030-1036.e1.	Étude rétrospective	Épilepsie réfractaire, enfants, Australie.	CKD 3:1-4:1, MCT ou MAD	X	X	X	
[Wilmshurst <i>et al.</i> , 2015]	Wilmshurst, J. M., et al. (2015). "Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics." <i>Epilepsia</i> 56(8):1185-1197.	GPC	Crises convulsives chez le nourrisson, enfants, International.	KD				X
[Ye <i>et al.</i> , 2015]	Ye, F. et al. (2015). "Efficacy of and Patient Compliance with a Ketogenic Diet in Adults with Intractable Epilepsy: A Meta-Analysis." <i>J Clin Neurol</i> 2015;11(1): 26-31.	RS	Épilepsie réfractaire, adultes, Chine.	CKD, MCT, MAD ou LGIT	X	X		
[de Kinderen <i>et al.</i> , 2016]	De Kinderen, R. J. A. et al. (2016). "An economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy: An interim analysis." <i>Epilepsia</i> 57(1): 41-50.	ECRA	Épilepsie réfractaire, enfants-adolescents, Pays-Bas.	CKD ou MCT	X			
[Epilepsy Implementation Task Force, 2016]	Epilepsy Implementation Task Force (2016). "Provincial Guidelines for the Management of Medically-Refractory Epilepsy in Adults and Children Who are not Candidates for Epilepsy Surgery" Critical Care Services Ontario, https://www.criticalcareontario.ca/EN/Epilepsy%20Guideline%20Series/Prov%20Guidelines%20for%20Management%20of%20MRE%20in%20Adults%20Children%20not%20candidates%20for%20Surgery_EN.pdf .	GPC	Épilepsie réfractaire, enfants-adultes, Canada.	KD				X
[IJff <i>et al.</i> , 2016]	IJff, D. M. et al. (2016). "Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial." <i>Epilepsy & Behavior</i> 60: 153-157.	ECRA	Épilepsie réfractaire, enfants-adolescents, Pays-Bas.	CKD ou MCT	X			

Identification	Référence (par ordre chronologique de publication)	Devis	Population	Traitement	Raison d'inclusion			
					Efficacité	Adhésion	Innocuité	Recommandations
[Kim <i>et al.</i> , 2016]	Kim, J. A. et al. (2016). "Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy." <i>Epilepsia</i> 57(1): 51-58.	ECRA	Épilepsie réfractaire, enfants-adolescents, Corée.	CKD ou MAD	X		X	
[Sharma <i>et al.</i> , 2016]	Sharma, S., et al. (2016). "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." <i>Epilepsy Research</i> 127: 152-159.	ECRA	Épilepsie réfractaire, enfants, Inde.	MAD	X	X	X	
[van der Louw <i>et al.</i> , 2016]	van der Louw, E., et al. (2016). "Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy." <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> 20(6): 798-809.	GPC	Épilepsie réfractaire chez les nourrissons, enfants, International.	KD				X
[Cai <i>et al.</i> , 2017]	Cai, Q. Y., et al. "Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies." <i>World Journal of Pediatrics</i> 13(6): 528-536.	RS	Épilepsie réfractaire, enfants, Chine.	CKD ou MCT	X	X	X	
[Lambrechts <i>et al.</i> , 2017]	Lambrechts, D. A. J. E., et al. (2017). "A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy". <i>Acta Neurol Scand.</i> 135(2):231-239.	ECRA	Épilepsie réfractaire, enfants, Pays-Bas.	CKD ou MCT	X	X	X	
[Roehl et Sewak, 2017]	Roehl, K. et S. L. Sewak (2017). "Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy". <i>Journal of the Academy of Nutrition & Dietetics</i> 117(8): 1279-1292.	GPC	Épilepsie, enfants et adultes, USA.	KD				X
[Zare <i>et al.</i> , 2017]	Zare, M., et al. (2017). "Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial". <i>Iranian Journal of Neurology</i> 13(2):72-77.	ECRA	Épilepsie réfractaire, adultes, Iran.	MAD	X	X	X	
[Kverneland <i>et al.</i> , 2018]	Kverneland, M., et al. (2018). "Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial". <i>Epilepsia</i> 59(8):1567-1576.	ECRA	Épilepsie focale réfractaire, adultes, Norvège.	MAD	X	X	X	
[Kossoff <i>et al.</i> , 2018]	Kossoff, E. H., et al. (2018). "Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group". <i>Epilepsia Open</i> 3(2): 175-192.	GPC	Épilepsie, enfants, International.	KD				X
[Liu <i>et al.</i> , 2018]	Liu, H. et al. (2018). "Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies". <i>Epilepsia Open</i> 3(1): 9-17.	RS	Épilepsie réfractaire, adultes, Chine.	CKD, LGID, LFOD ou MAD.	X	X	X	
[Martin-McGill <i>et al.</i> , 2018]	Martin-McGill, K. J., et al. (2018). "Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 11: CD001903.	RS	Épilepsie réfractaire, enfants-adultes, Royaume-Uni.	CKD, MCT ou MAD.	X	X	X	

Identification	Référence (par ordre chronologique de publication)	Devis	Population	Traitement	Raison d'inclusion			
					Efficacité	Adhésion	Innocuité	Recommandations
[McDonald <i>et al.</i> , 2018b]	McDonald, T. J. W., et al. (2018). "Impact of the modified Atkins diet on cardiovascular health in adults with epilepsy." <i>Epilepsy & Behavior</i> 79:82-86.	ECNR	Épilepsie, adultes, USA.	MAD			X	
[van Berkel <i>et al.</i> , 2018]	van Berkel, A. A., et al. (2018). "Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview." <i>Epilepsy & Behavior</i> 87:69-77.	RS	Épilepsie, enfants-adultes, Pays-Bas.	CKD, MCT ou MAD	X			
[Zhang <i>et al.</i> , 2018]	Zhang, J., et al. (2018). "Efficacy of ketogenic diets in children with refractory epilepsy: A meta-analysis." <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> 11(11): 11396-11405.	RS	Épilepsie réfractaire, enfants, Chine.	CKD, MCT ou MAD	X		X	
[Dressler <i>et al.</i> , 2019]	Dressler, A., et al. (2019). "Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial." <i>Epilepsia</i> 60(3): 441-451.	ECRA	Spasmes infantiles, enfants, Autriche.	CKD 3 :1	X	X	X	
[Karimzadeh <i>et al.</i> , 2019]	Karimzadeh, P., et al. (2019). "Effects of a Formula-Based Ketogenic Diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3-Year-Old Patients under Classic Ketogenic Diet." <i>Iranian Journal of Child Neurology</i> 13(4):83-90.	ECRA	Épilepsie réfractaire, enfants, Iran.	CKD	X	X		
[Liu <i>et al.</i> , 2019a]	Liu, F., et al. (2019). "Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome: A focus on neuropsychological development." <i>Epilepsy & Behavior</i> 92:98-102.	Étude rétrospective	Épilepsie myoclonique sévère du nourrisson / syndrome de Dravet, enfants, Chine.	CKD 4 :1	X			
[Rezaei <i>et al.</i> , 2019]	Rezaei, S., et al. (2019). "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." <i>Nutritional Neuroscience</i> 22(5):317-334.	RS	Épilepsie, enfants-adolescents, Iran.	CKD ou MAD	X			
[van der Louw <i>et al.</i> , 2019]	Van der Louw, E., et al. (2019). "Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide". <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i> 16: 1-9.	GPC	Nutrition parentérale, enfants, International.	KD				X

Liste des études exclues et raisons de l'exclusion

Tableau B-1 Liste des études exclues et raisons de l'exclusion

	Référence (par ordre chronologique de publication)	Raison d'exclusion
1	[Huttenlocher, 1976]	Autre paramètre de mesure
2	[Hahn <i>et al.</i> , 1979]	Autre paramètre de mesure
3	[Woody <i>et al.</i> , 1988]	Autre intervention
4	[Schwartz <i>et al.</i> , 1989b]	Autre paramètre de mesure
5	[Nebeling et Lerner, 1995]	Autre devis (comparateur)
6	[Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) 1998]	Autre devis (comparateur)
7	[Tallian <i>et al.</i> , 1998]	Autre devis (comparateur)
8	[TEC Assessment, 1998]	Autre devis (comparateur)
9	[Gilbert <i>et al.</i> , 1999]	Autre paramètre de mesure
10	[Lefevre et Aronson, 2000]	Autre devis (comparateur)
11	[Oguni <i>et al.</i> , 2002]	Autre paramètre de mesure
12	[Bravata <i>et al.</i> , 2003]	Autre population
13	[Levy et Cooper, 2003]	RS pas assez récente
14	[Liu <i>et al.</i> , 2003]	Autre paramètre de mesure
15	[Thiele, 2003]	Autre devis (comparateur)
16	[Fejerman <i>et al.</i> , 2005]	Autre devis (comparateur)
17	[Caraballo et Fejerman, 2006]	Autre devis (comparateur)
18	[Coppola <i>et al.</i> , 2006]	Autre paramètre de mesure
19	[Henderson <i>et al.</i> , 2006]	RS pas assez récente
20	[Keene, 2006]	Autre devis (comparateur)
21	[Vianna <i>et al.</i> , 2006]	Autre devis (comparateur)
22	[Hallbook <i>et al.</i> , 2007]	Autre devis (comparateur)
23	[Kilaru et Bergqvist, 2007]	Autre devis (comparateur)
24	[Kossoff <i>et al.</i> , 2007]	Autre intervention
25	[Stainman <i>et al.</i> , 2007]	Autre paramètre de mesure
26	[Jung <i>et al.</i> , 2008]	Autre devis (comparateur)
27	[Freeman, 2009b]	Autre devis (comparateur)
28	[Freeman, 2009a]	Autre devis (comparateur)
29	[Freeman <i>et al.</i> , 2009]	Autre devis (comparateur)
30	[Caraballo, 2011]	Autre devis (comparateur)
31	[de Kinderen <i>et al.</i> , 2011]	Autre devis (comparateur)
32	[Frye <i>et al.</i> , 2011]	Autre devis (comparateur)
33	[Kang <i>et al.</i> , 2011]	Autre intervention
34	[Lee et Kossoff, 2011]	GPC pas assez récent
35	[Lambrechts <i>et al.</i> , 2012]	Autre devis (comparateur)
36	[Levy <i>et al.</i> , 2012]	RS pas assez récente
37	[Brigo et Storti, 2013]	Autre devis (comparateur)
38	[Caraballo <i>et al.</i> , 2013]	Autre devis (comparateur)
39	[Frye <i>et al.</i> , 2013]	Autre population
40	[Li <i>et al.</i> , 2013]	Autre devis (comparateur)
41	[Syful Azlie, 2013]	RS pas assez récente
42	[Yoon <i>et al.</i> , 2013]	Autre devis (comparateur)
43	[Caraballo <i>et al.</i> , 2014]	Autre devis (comparateur)
44	[Jain et Glauser, 2014]	Autre devis (comparateur)
45	[Klein <i>et al.</i> , 2014]	Autre devis (comparateur)
46	[Ramm-Petersen <i>et al.</i> , 2014]	Autre devis (comparateur)
47	[Cross, 2015]	RS pas assez récente
48	[de Kinderen <i>et al.</i> , 2015]	Autre devis (comparateur)
49	[Dressler <i>et al.</i> , 2015]	Autre paramètre de mesure
50	[Jackson <i>et al.</i> , 2015]	Autre intervention
51	[Kossoff <i>et al.</i> , 2015]	Qualité méthodologique inadéquate
52	[Lima <i>et al.</i> , 2015]	Autre devis (comparateur)
53	[Lopez Gonzalez <i>et al.</i> , 2015]	Autre devis (type de publication)
54	[Morandi <i>et al.</i> , 2015]	Autre devis (comparateur)
55	[Simard-Tremblay <i>et al.</i> , 2015]	Autre devis (comparateur)
56	[Alberti <i>et al.</i> , 2016]	Qualité méthodologique inadéquate
57	[Amalou <i>et al.</i> , 2016]	Autre devis (comparateur)
58	[Bermeo-Ovalle, 2016]	Autre devis (comparateur)
59	[Cervenka <i>et al.</i> , 2016]	Autre devis (comparateur)

60	[Fallah <i>et al.</i> , 2016]	Autre paramètre de mesure
61	[Fujii <i>et al.</i> , 2016]	Autre devis (comparateur)
62	[Kass <i>et al.</i> , 2016]	Autre devis (comparateur)
63	[Kossoff <i>et al.</i> , 2016]	Autre intervention
64	[Luat <i>et al.</i> , 2016]	Qualité méthodologique inadéquate
65	[Martin <i>et al.</i> , 2016]	RS pas assez récente
66	[Muller <i>et al.</i> , 2016]	Autre population
67	[Schoeler et Cross, 2016]	Qualité méthodologique inadéquate
68	[Tibussek <i>et al.</i> , 2016]	Autre intervention
69	[Almomen et Burton, 2017]	Autre devis (comparateur)
70	[Amin <i>et al.</i> , 2017]	Autre devis (comparateur)
71	[Brigo <i>et al.</i> , 2017]	Autre intervention
72	[Cervenka <i>et al.</i> , 2017]	Autre devis (comparateur)
73	[Davis et Sadleir, 2017]	Autre intervention
74	[Fung <i>et al.</i> , 2017]	Qualité méthodologique inadéquate
75	[Liu <i>et al.</i> , 2017]	Autre intervention
76	[Reardon <i>et al.</i> , 2017]	Autre population
77	[Song <i>et al.</i> , 2017]	Autre population
78	[Sofou <i>et al.</i> , 2017]	Autre devis (comparateur)
79	[Titre-Johnson <i>et al.</i> , 2017]	Autre devis (comparateur)
80	[Wijnen <i>et al.</i> , 2017]	Autre paramètre de mesure
81	[Dozieres-Puyravel <i>et al.</i> , 2018]	Autre devis (type de publication)
82	[Fessas et Duret, 2018]	Autre population
83	[Gomes <i>et al.</i> , 2018]	Qualité méthodologique inadéquate
84	[Lambrechts <i>et al.</i> , 2018]	Autre devis (comparateur)
85	[Makari <i>et al.</i> , 2018]	Autre devis (comparateur)
86	[McDonald <i>et al.</i> , 2018a]	Autre intervention
87	[Oguni <i>et al.</i> , 2018]	Autre devis (comparateur)
88	[Padmanabha <i>et al.</i> , 2018]	Autre devis (comparateur)
89	[Prezioso <i>et al.</i> , 2018]	Autre population
90	[Rezaei <i>et al.</i> , 2018]	Autre intervention
91	[Ruzsanyi <i>et al.</i> , 2018]	Autre paramètre de mesure
92	[Villaluz <i>et al.</i> , 2018]	Autre devis (comparateur)
93	[Arulappan <i>et al.</i> , 2019]	Qualité méthodologique inadéquate
94	[Elliott <i>et al.</i> , 2019]	Autre paramètre de mesure
95	[Fitzgerald <i>et al.</i> , 2019]	Autre paramètre de mesure
96	[Haney <i>et al.</i> , 2019]	Autre paramètre de mesure
97	[Kirkpatrick <i>et al.</i> , 2019]	Autre paramètre de mesure
98	[Liu <i>et al.</i> , 2019b]	Autre paramètre de mesure
99	[Marit <i>et al.</i> , 2019]	Autre population
100	[Muscogiuri <i>et al.</i> , 2019]	Autre paramètre de mesure
101	[National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019]	GPC pas assez récent ¹
102	[Riantarini <i>et al.</i> , 2019]	Autre devis (comparateur)
103	[Roehl <i>et al.</i> , 2019]	Autre intervention
104	[Sandu <i>et al.</i> , 2019]	Autre population
105	[Schreck <i>et al.</i> , 2019]	Autre paramètre de mesure

¹ La mise à jour de 2019 ne concernait que l'ajout d'avertissements à propos de médicaments anticonvulsivants et n'a pas impliqué une nouvelle recherche de littérature.

ANNEXE C

Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Tableau C-1 Évaluation de la qualité méthodologique des études primaires à partir de la grille ASCP

Questions	Schwartz <i>et al.</i> 1989		Kossoff <i>et al.</i> 2008		Porta <i>et al.</i> 2009		Groomes <i>et al.</i> 2011		Miranda <i>et al.</i> 2011		Kang <i>et al.</i> 2013		Ghazavi <i>et al.</i> 2014	
Plan d'étude	Cohorte		Cohorte		Cohorte		ENCAA		Cohorte		Cohorte		Cohorte	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Faible	Mod.	Faible	Mod.	Mod.	Mod.
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Faible	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Faible	Faible	Faible
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Faible	Faible	Faible	Mod.	Faible	Faible	Faible	Mod.	Faible	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Faible	Faible	Mod.	Faible	Faible	Faible	Mod.	Faible	Faible
7. Justesse de la conservation et du suivi	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Faible	Mod.	Mod.	Faible	Faible	Faible	Mod.	Forte	Forte
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Faible	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Faible	Mod.	Mod.
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
10. Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Forte	Forte	Faible	Faible	Forte	Forte	Faible	Faible	Forte	Forte	Forte	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Qualité de l'étude	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Faible	Faible	Faible	Mod.	Faible	Mod.	Faible	Faible	Faible	Faible
Évaluation de la qualité méthodologique	Faible		Moyenne		Faible		Faible		Faible		Faible		Faible	

Questions	Wibisono <i>et al.</i> 2015		Karimzadeh <i>et al.</i> 2018		Kverneland <i>et al.</i> 2018		McDonald <i>et al.</i> 2018 b		Dressler <i>et al.</i> 2019		Liu, F. <i>et al.</i> 2019	
Plan d'étude	Cohorte		ECRA		ECRA		Cohorte		ECRA		ENCAA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Forte	Forte	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Faible
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Mod.	Faible	Mod.	Mod.	Forte	Forte	Mod.	Forte	Forte	Forte	Mod.	Faible
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Forte	Forte	Mod	Faible
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Faible	Mod.	Faible	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Forte	Forte	Faible	Mod.
7. Justesse de la conservation et du suivi	Faible	Faible	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Forte	Faible	Mod.	Mod.	Faible	Faible
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Forte	Forte	Mod.	Faible	Forte	Forte/Mod.	Faible	Faible
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Forte	Forte	Faible	Faible	Mod.	Forte	Faible	Faible
10. Justesse de la conduite éthique	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Mod.	Mod.	Forte	Forte	Mod.	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Mod.
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Faible	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Forte	Forte	Mod.	Mod.	Faible	Faible
Qualité de l'étude	Faible	Faible	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Forte	Faible	Faible
Évaluation de la qualité méthodologique	Faible		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Forte		Faible	

Tableau C-2 Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée

	Ye et al. 2015		Cai et al. 2017		Liu, H. et al. 2018		Martin-McGill et al. 2018		van Berkel et al. 2018		Zhang et al. 2018		Rezaei et al. 2019	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	3	3	3	3	3	4	4	3	3	3	3	4	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	2	4	2	3	2	4	4	4	1	1	3	4	2	3
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	4	3	3	4	4	3	3	4	4	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	3	3	4	4	4	4	4	4	3	3	2	3	3	3
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	2	2	2	2	2	2	4	4	1	1	2	2	2	2
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	3	4	4	4	3	4	4	4	4	2	3	3	3
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	1	3	2	3	3	4	3	4	1	1	2	4	1	1
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	2	4	1	3	2	4	4	4	1	2	2	3	1	1
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4	1	1	3	4	4	4	1	1	4	4	3	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	3	3	1	1	3	3	3	3	2	1	2	2	4	4
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	2	3	3	3	2	2	4	4	2	1	2	2	3	3
Total (max. 4 points par question)	30	35	27	31	31	36	42	43	22	21	28	34	30	32
Pourcentage moyen	73,9		65,9		76,1		96,6		48,9		70,5		70,5	

Tableau C-3 Évaluation des GPC – Grille AGREE II détaillée

	Wilmschurst <i>et al.</i> 2015		Epilepsy Implementation Task Force 2016		van der Louw <i>et al.</i> 2016		Roehl <i>et al.</i> 2018		Kossoff <i>et al.</i> 2018		van der Louw <i>et al.</i> 2019	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.	4	3	7	7	7	7	5	5	5	5	7	7
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.	7	7	7	7	7	7	6	7	6	6	3	3
3. La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.	1	1	7	7	7	7	4	5	6	7	6	5
4. Le groupe de travail ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.	6	6	6	6	7	6	7	6	7	5	5	5
5. Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	6	6	7	7	3	3	7	7	3	3	7	7
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	6	7	1	1	1	1	1	1	1	1	4	5
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	6	7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	3	4	1	2	1	5	2	3	3	5	3	4
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	3	2	1	1	3	7	1	1	5	6	7	7
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	7	7	3	4	7	7	4	4	7	7	5	7
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.	7	7	2	4	3	4	2	4	5	6	7	5
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.	1	1	1	1	6	6	3	5	4	3	6	5
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	1	1	1	1	1	1	6	6	1	3	3	3
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	6	6	5	5	6	6	4	5	7	7	5	6
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	7	7	7	7	6	6	3	6	7	6	7	3
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	7	7	1	1	4	4	1	1	5	5	7	7
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.	3	3	6	7	1	1	5	5	2	2	6	6
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	1	1	5	7	1	1	6	6	5	4	2	1
20. Les répercussions potentielles sur les ressources de l'application des recommandations ont été examinées.	1	1	1	1	1	1	3	3	1	1	1	1
21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.	1	1	2	1	1	2	1	1	3	1	4	1
22. Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC.	4	1	1	3	7	6	7	7	3	3	1	1
23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	6	5	1	1	6	6	2	6	5	5	2	5
Score total (/161)	95	92	75	83	88	96	82	96	93	93	98	96
Qualité générale du guide (1 à 7)	4	4	3	5	4	4	4	4	4	5	4	3
Recommandation de l'utilisation du guide	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui

Tableau C-4 Évaluation des GPC – Sommaire de la grille AGREE II

	Wilmschurst <i>et al.</i> 2015				Epilepsy Implementation Task Force 2016				van der Louw <i>et al.</i> 2016				Roehl <i>et al.</i> 2018				Kossoff <i>et al.</i> 2018				van der Louw <i>et al.</i> 2019			
Évaluateurs	1	2			1	2			1	2			1	2			1	2			1	2		
Dimensions			T*	%†			T*	%†			T*	%†			T*	%†			T*	%†			T*	%†
Champ d'application et objectifs	12	11	23	47,2	21	21	42	100	21	21	42	100	15	17	32	72,2	17	18	35	80,6	16	15	31	69,4
Participation des groupes concernés	13	13	26	55,6	14	14	28	61,1	11	10	21	41,7	15	14	29	63,9	11	9	20	38,9	13	13	26	55,6
Rigueur du processus d'élaboration du guide	34	36	70	56,3	11	15	26	10,4	23	32	55	40,6	20	25	45	30,2	27	32	59	44,8	34	37	71	57,3
Clarté et présentation	20	20	40	94,4	13	13	26	55,6	16	16	32	72,2	8	12	18	33,3	19	18	37	86,1	19	16	35	80,6
Applicabilité	6	6	12	8,3	14	16	30	45,8	4	5	9	2,1	15	15	30	45,8	11	8	19	22,9	13	9	22	29,2
Indépendance éditoriale	10	6	16	50,0	2	4	6	8,3	13	12	25	87,5	9	13	22	75,0	8	8	16	50,0	3	6	9	20,8
Total	95	92	187		75	83	158		88	96	184		82	96	178		93	93	186		98	96	194	
Score global**	51,1				40,6				50,0				47,8				50,7				53,6			
Recommandation de l'utilisation du guide	Oui				Oui				Oui				Oui				Oui				Oui			

*Somme des scores obtenus pour l'ensemble des domaines pour chaque évaluateur.

† Pourcentage des scores par domaine = [(Total – score minimal possible) / (score maximal possible – score minimal possible)] x 100.

** Score global = [(Total des scores pour l'ensemble des domaines – score minimal possible (46)) / (score maximal possible (322) - score minimal possible (46))] x 100

ANNEXE D

Caractéristiques des études primaires retenues

Tableau D-1 Caractéristiques de Schwartz 1989

Auteurs, année		Ruby H. Schwartz, Jane Eaton, B. D. Bower, A. Aynsley-Green, 1989																												
Essai clinique	Nom (no)	s.o.																												
	Phase	s.o.																												
	Amendements au protocole	s.o.																												
Titre		Ketogenic diets in the treatment of epilepsy : short-term clinical effects																												
Objectif		Rapporter et comparer les résultats d'efficacité et d'innocuité de différentes variantes de diète cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire.																												
Devis et méthode		Étude de cohorte prospective																												
Population	Nombre sujets inclus	59 sujets (63 cas étudiés dû à des changements de variante de diète après la période d'essai minimum).																												
	Critères inclusion	Patients enfants référés à la Paediatric neurology clinic de l'hôpital John Radcliffe à Oxford et patients adultes référés par un neurologue pour qui l'essai adéquat des thérapies anticonvulsivante conventionnelles n'a pas réussi à contrôler les crises ou pour qui la thérapie a été associée à des effets indésirables.																												
	Critères exclusion	s.o.																												
	Caractéristiques sujets inclus	<table><tr><th>Variable</th><th>Régime cétogène 4 :1 n=24</th><th>MCT n=27</th><th>MCT modifié n=12</th><th>Valeur p</th></tr><tr><td>Âge au début du traitement nutritionnel, mois</td><td colspan="3">< 5 ans, n=20 Entre 5 et 10 ans, n=25 Entre 11 et 15 ans, n=9 Entre 15 et 54 ans, n=5</td><td>s.o.</td></tr><tr><td>Type de crises principal chez les enfants</td><td colspan="3">Drop attacks, n=24 Absences myocloniques généralisées, n=2 Spasmes infantiles, n=7 Toniques-cloniques, n=6 Partielles complexes, n=5 Partielles simples, n=4 Absences simples, n=2 Absences complexes, n=4</td><td>s.o.</td></tr></table>	Variable	Régime cétogène 4 :1 n=24	MCT n=27	MCT modifié n=12	Valeur p	Âge au début du traitement nutritionnel, mois	< 5 ans, n=20 Entre 5 et 10 ans, n=25 Entre 11 et 15 ans, n=9 Entre 15 et 54 ans, n=5			s.o.	Type de crises principal chez les enfants	Drop attacks, n=24 Absences myocloniques généralisées, n=2 Spasmes infantiles, n=7 Toniques-cloniques, n=6 Partielles complexes, n=5 Partielles simples, n=4 Absences simples, n=2 Absences complexes, n=4			s.o.													
Variable	Régime cétogène 4 :1 n=24	MCT n=27	MCT modifié n=12	Valeur p																										
Âge au début du traitement nutritionnel, mois	< 5 ans, n=20 Entre 5 et 10 ans, n=25 Entre 11 et 15 ans, n=9 Entre 15 et 54 ans, n=5			s.o.																										
Type de crises principal chez les enfants	Drop attacks, n=24 Absences myocloniques généralisées, n=2 Spasmes infantiles, n=7 Toniques-cloniques, n=6 Partielles complexes, n=5 Partielles simples, n=4 Absences simples, n=2 Absences complexes, n=4			s.o.																										
Intervention		Un régime cétogène a débuté chez tous les patients après une période d'évaluation basale de la fréquence des crises de 3 semaines, pendant lesquelles les traitements anticonvulsivants n'ont pas été modifiés. Les patients étaient ensuite admis pour une évaluation biochimique et un EEG, puis un jeûne de 24h précédait l'initiation de la diète. Les cétones urinaires et les crises étaient notées chaque jour, et des tests biochimiques et un EEG étaient effectués 3 semaines plus tard. La diète était maintenue pendant au moins 6 semaines à moins que le contrôle des crises ne soit pas satisfaisant ou qu'un problème majeur soit rencontré. Dans ces cas, la variante de diète était modifiée et le protocole repris du début. Les variantes de diète avaient la composition suivante : <table><tr><td></td><td>Calculs</td><td>Huile MCT</td><td>Lipides saturés à chaîne longue</td><td>Protéines</td><td>Glucides</td></tr><tr><td>Classique 4 :1</td><td>75 calories/kg poids corporel ; 1 g protéines/kg poids corporel</td><td colspan="4">36 calories provenant des lipides pour 4 cal provenant des protéines et glucides</td></tr><tr><td>MCT</td><td>ANR</td><td>60 %</td><td>11 %</td><td>10 %</td><td>19 %</td></tr><tr><td>MCT modifiée</td><td>ANR</td><td>30 %</td><td>41 %</td><td>10 %</td><td>19 %</td></tr></table> MCT : triglycérides à chaîne moyenne ; ANR : Apport nutritionnel recommandé. Les doses d'anticonvulsivants n'ont pas été modifiés, cependant les sirops ont été remplacés par des comprimés pour éviter un apport en glucides. Tous les patients ont reçu des suppléments vitaminés Ketovite.						Calculs	Huile MCT	Lipides saturés à chaîne longue	Protéines	Glucides	Classique 4 :1	75 calories/kg poids corporel ; 1 g protéines/kg poids corporel	36 calories provenant des lipides pour 4 cal provenant des protéines et glucides				MCT	ANR	60 %	11 %	10 %	19 %	MCT modifiée	ANR	30 %	41 %	10 %	19 %
	Calculs	Huile MCT	Lipides saturés à chaîne longue	Protéines	Glucides																									
Classique 4 :1	75 calories/kg poids corporel ; 1 g protéines/kg poids corporel	36 calories provenant des lipides pour 4 cal provenant des protéines et glucides																												
MCT	ANR	60 %	11 %	10 %	19 %																									
MCT modifiée	ANR	30 %	41 %	10 %	19 %																									
Comparateur		Les 3 différentes variantes de diète sont comparées entre elles.																												
Paramètres	Principal	Fréquence des crises : réduction > 90%, réduction de 50 à 90 %, réduction < 50%,																												

évalués (outcomes)		augmentation de la fréquence des crises
	Secondaires	Anomalies localisées ou généralisées à l'EEG ictal ou inter-ictal.
Milieu de dispensation des soins		Initié à l'hôpital John Radcliffe, complété à domicile. Suivis téléphoniques et en clinique externe.
Durée du suivi		Suivi à 3 et 6 semaines
Analyses statistiques	Puissance	Aucune information
	Type	Analyse multivariées
	Test	Test de X^2
Conclusion générale des auteurs		Le régime cétogène produit une réponse clinique et peut être d'une aide considérable pour la prise en charge des enfants souffrant d'épilepsie réfractaire. La réponse clinique s'est avérée être indépendante de la variante de régime utilisée pour les moins de 15 ans, du sexe et du type de crises du patient. Comme un traitement nutritionnel cétogène impose des restrictions alimentaires strictes qui doivent être suivies méticuleusement, il est essentiel de s'assurer de la coopération des parents et des patients, ainsi que de fournir un soutien nutritionnel qualifié.
Financement de l'étude		Cette étude a été soutenue par la British Epilepsy Association
Déclaration des conflits d'intérêts		s.o.
Approbation éthique		L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'Oxford Area Health Authority (voir Schwartz 1989a)
Qualité méthodologique		ASPC = Faible

Tableau D-2 Caractéristiques de Kossoff 2008

Auteurs, année		Eric H. Kossoff, Erika F. Hedderick, Zahava Turner, John M. Freeman, 2008			
Essai clinique	Nom (no)	S.o.			
	Phase	S.o.			
	Amendements au protocole	S.o.			
Titre		A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms			
Objectif		Rapporter les résultats d'efficacité et d'innocuité d'une diète cétogène dans le traitement de spasmes infantiles par rapport à une population témoin traitée avec de l'ACTH sur la même période.			
Devis et méthode		Étude de cohorte rétrospective			
Population	Nombre sujets inclus	33 sujets			
	Critères inclusion	Enfants évalués initialement à l'hôpital Johns Hopkins ayant un rapport électronique d'électroencéphalographie (EEG) pour les termes suivants : hypsarythmie, spasmes infantiles, gouttes, désorganisés, ACTH ou syndrome de West. Les nourrissons ont été inclus pour l'analyse s'il y avait des antécédents de crises, mais que c'était la première occurrence de spasmes infantiles et qu'aucun anticonvulsivant indiqué pour les spasmes infantiles n'a jamais été utilisé.			
	Critères exclusion	Groupe régime cétogène : trouble métabolique ou mitochondrial, incapacité perçue à tolérer la formule cétogène, régression profonde du développement de l'enfant coïncidant avec le début des spasmes infantiles, pas de nutritionniste disponible pour initier d'urgence le régime, mauvaise compréhension de la nature non-traditionnelle du traitement de la part des parents. Groupe ACTH : ceux ne répondant pas aux critères d'inclusion			
	Caractéristiques sujets inclus	Variable	Régime cétogène n=13	ACTH n=20	Valeur p
		Âge au début de l'épilepsie (intervalle), mois	5 (2-10)	6 (1-10)	0,33
		Durée médiane des spasmes avant le traitement (intervalle), jours	10 (3-45)	23,5 (3-100)	0,02
		Épisodes de spasmes par jour (intervalle)	5 (3-10)	4 (2-10)	0,08
		Sexe masculin, n (%)	6 (46)	13 (63)	0,16
Étiologie connue, n (%)		8 (62)	14 (70)	0,45	
	Hypsarythmie, n (%)	7 (54)	12 (60)	0,50	
Intervention		Un régime cétogène a débuté chez tous les nourrissons selon le protocole en place à Johns Hopkins (Freeman et coll., 2007), consistant en une augmentation progressive des calories sur 3 jours suivant un jeûne de 24 à 48 heures. Tous les nourrissons ont reçu des suppléments de multivitamines et de calcium et des analyses de laboratoires périodiques du sérum et de l'urine. Le régime cétogène a débuté uniquement à l'aide de formule nutritionnelle. Ensuite, certains enfants sans crises épileptiques ont poursuivi le régime en débutant lentement des aliments en purée, après une période de 3 mois. Les formules utilisées étaient soit une combinaison des formules suivantes : <i>Carbohydrate-free Ross</i> (Abbott Park, IL, États-Unis), <i>Novartis Microlipid</i> (Novartis, Fremont, MI, États-Unis) et <i>Ross Polycose</i> (Ross), ou soit <i>Nutricia KetoCal</i> (Nutricia, Gaithersburg, MD, États-Unis) chez tous les enfants.			
Comparateur		L'ACTH à haute dose a été introduit par injection intramusculaire à 150 unités / m ² / jour administrés en 2 prises quotidiennes pendant 1 semaine, puis à 75 unités / m ² / jour pour les 3 semaines suivantes. Une surveillance de la glycémie et de la tension artérielle a été effectuée chez tous les enfants, et la ranitidine a été administré par voie orale en prophylaxie de troubles gastro-intestinaux pendant les 4 semaines.			
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Fréquence de rémission (absence de crise)			
	Secondaires	Temps de rémission électroclinique en jours; Fréquence de rechute après la réponse initiale; Amélioration de l'EEG; Effets indésirables; Évolution du développement au dernier suivi (6 mois)			
Milieu de dispensation des soins		Initié à l'institution John Hopkins, complété à domicile			
Durée du suivi		Suivi à 1 mois et 6 mois. Tous les nourrissons avaient au moins 6 mois de suivi, y compris un examen du développement effectué par un neurologue.			
Analyses statistiques	Puissance	Aucune information			
	Type	S.o.			

	Test	Les données catégorielles ont été analysées à l'aide du test exact de Fisher et les médianes ont été comparées en utilisant le test de Wilcoxon à deux échantillons. Le niveau de signification pour tous les tests était $p = 0,05$.
Conclusion générale des auteurs		Le régime cétogène permet de faire cesser les crises épileptiques dans près de deux tiers des cas et occasionne moins d'effets indésirables et de rechutes que l'ACTH. Par contre, l'ACTH normalise les tracés EEG plus rapidement et a plus de chances d'amener une cessation des crises après 1 mois. Pas de différence entre KD et ACTH sur le développement des enfants traités.
Financement de l'étude		Cette étude a été soutenue à JHH par l'École de médecine générale en recherche clinique de l'Université Johns Hopkins, subvention no M01-RR00052, du <i>National Center for Research Resources / NIH</i> .
Déclaration des conflits d'intérêts		Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à divulguer.
Approbation éthique		Un consentement verbal concernant la durée du régime cétogène, l'importance d'un suivi étroit et le passage potentiel à l'ACTH si le régime cétogène était inefficace a été obtenu chez tous les enfants recevant le régime cétogène. L'analyse rétrospective des dossiers des nourrissons traités par l'ACTH a été approuvée séparément par le <i>Johns Hopkins Institutional Review Planché</i> .
Qualité méthodologique		ASPC = Moyenne

Tableau D-3 Caractéristiques de Porta 2009

Auteurs, année		Natacha Porta, Louis Vallée, Elisabeth Boutry, Monique Fontaine, Anne-Frédérique Dessein, Sylvie Joriot, Jean-Marie Cuisset, Jean-Christophe Cuvellier, Stéphane Auvin, 2009		
Essai clinique	Nom (no)	s.o.		
	Phase	s.o.		
	Amendements au protocole	s.o.		
Titre		Comparison of seizure reduction and serum fatty acid levels after receiving the ketogenic and modified Atkins diet		
Objectif		Comparer l'efficacité relative d'un régime cétogène classique et du régime Atkins modifié et évaluer le profil sérique des acides gras à longue chaîne.		
Devis et méthode		Étude de cohorte rétrospective		
Population	Nombre sujets inclus	27 sujets		
	Critères inclusion	Enfant avec épilepsie réfractaire à au moins 3 anticonvulsivants Avoir >2 crises par semaine		
	Critères exclusion	Avoir été exposé à un régime cétogène ou Atkins modifié		
	Caractéristiques sujets inclus	Variable	Régime cétogène classique n=17	Régime Atkins modifié n=10
		Nombre médian d'anticonvulsivants antérieurs au régime, (intervalle)	6 (4-14)	7 (3-14)
		Âge médian au début des crises (intervalle), ans	0,5 (0,01-5,6)	1,15 (0-4)
		Type d'épilepsie ou étiologie	1p36 délétion=1 Hypoxique-ischémique=2 Cryptogénique=4 Syndrome Sturge-Weber=1 Sclérose tubéreuse=1 Mitochondropathies=2 Encéphalite virale=1 Malformation=3 Non-identifié=2	1p36 délétion=0 Hypoxique-ischémique = 1 Cryptogénique=3 Syndrome Sturge-Weber=1 Sclérose tubéreuse=1 Mitochondropathies=0 Encéphalite virale=1 Malformation=1 Non-identifié=2
		Âge médian au début du régime (intervalle), mois	32 (11-153)	77 (4-182)
		Durée du traitement (intervalle), mois	5 (1-24)	3 (1-6_)
		Anticonvulsivant concomitant au début du régime (intervalles)	3 (2-4)	3 (2-4)
Intervention		Régime cétogène classique 3 :1 ou 4 :1 introduit graduellement sur 3 jours, sans jeûne et sans restriction liquidienne		
Comparateur		Régime Atkins modifié composé de 60% de lipides, 30% de protéines et 10% de glucides (glucides limités à 10g/jour)		
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Réduction des crises de ≥50% et profil sérique des acides gras à longue chaîne		
	Secondaires	Occurrence d'épisode de status epilepticus		
Milieu de dispensation des soins		Initié à l'Hôpital universitaire de Lille, complété à domicile		
Durée du suivi		Suivi à 1, 3, 6 et 12 mois		
Analyses statistiques	Puissance	Aucune information		
	Type	s.o.		
	Test	Les données catégorielles ont été analysées à l'aide du test exact de Fisher. Les moyennes (± S.E.M.) ont été analysées en utilisant le test de Mann – Whitney. Le niveau de signification pour tous les tests était p = 0,05.		
Conclusion générale des auteurs		Le régime cétogène classique et le régime Atkins modifié semblent démontrer une efficacité similaire sur une période de 6 mois chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire. Le régime Atkins modifié était bien toléré. Les patients répondant à l'un ou l'autre de ces régimes avaient des taux sériques d'acide arachidonique diminués.		
Financement de l'étude		Cette étude a été soutenue par l'association AEAC et N. Porta a été soutenu par la subvention « Conseil Régional Nord-Pas-de-Calais et le CHRU de Lille ».		

Déclaration des conflits d'intérêts	Les autres auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à divulguer.
Approbation éthique	Non mentionnée
Qualité méthodologique	ASPC = faible

Tableau D-4 Caractéristiques de Groomes 2011

Auteurs, année		Laura B. Groomes, Paula L. Pyzik, Zahava Turner, Jennifer L. Dorward, Victoria H. Goode, Eric H. Kossoff, 2011																																																																																																																																																													
Essai clinique	Nom (no)	s.o.																																																																																																																																																													
	Phase	s.o.																																																																																																																																																													
	Amendements au protocole	s.o.																																																																																																																																																													
Titre		Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets?																																																																																																																																																													
Objectif		Déterminer l'efficacité du régime cétogène et du régime Atkins modifié chez les enfants atteints d'épilepsie d'absence juvénile à l'hôpital Johns Hopkins à partir de la littérature publiée ainsi que des études prospectives en cours.																																																																																																																																																													
Devis et méthode		Étude observationnelle prospective																																																																																																																																																													
Population	Nombre sujets inclus	21 sujets																																																																																																																																																													
	Critères inclusion	Enfants avec absence épileptique																																																																																																																																																													
	Critères exclusion	Aucune mention																																																																																																																																																													
	Caractéristiques sujets inclus	Aucune différence significative n'a été observée dans les caractéristiques démographiques de base (âge, sexe, fréquence des crises, nombre d'anticonvulsivants essayés) entre les enfants recevant le régime cétogène classique et ceux recevant le régime Atkins modifié. <table> <tr> <th>Patient</th><th>Régime</th><th>Genre</th><th>Âge au début des crises, ans</th><th>Âge au début du régime, ans</th><th>Fréquence des crises (par jour)</th><th>Anticonvulsivants au début du régime</th></tr> <tr><td>1</td><td>Régime cétogène 4:1</td><td>Masculin</td><td>1</td><td>6</td><td>1</td><td>Valproate</td></tr> <tr><td>2</td><td>Régime cétogène 3:1</td><td>Masculin</td><td>5</td><td>8</td><td>25</td><td>lamotrigine</td></tr> <tr><td>3</td><td>Régime cétogène 3:1</td><td>Féminin</td><td>3</td><td>7</td><td>80</td><td>lamotrigine</td></tr> <tr><td>4</td><td>Régime cétogène 4:1</td><td>Féminin</td><td>6</td><td>9</td><td>240</td><td>Ethosuximide</td></tr> <tr><td>5</td><td>Régime cétogène 3:1</td><td>Féminin</td><td>5</td><td>14</td><td>150</td><td>Valproate</td></tr> <tr><td>6</td><td>Régime cétogène 4:1</td><td>Féminin</td><td>1</td><td>4</td><td>50</td><td>Zonisamide, levetiracetam</td></tr> <tr><td>7</td><td>Régime cétogène 4:1</td><td>Féminin</td><td>6</td><td>9</td><td>50</td><td>Levetiracetam, valproate</td></tr> <tr><td>8</td><td>Régime cétogène 3:1</td><td>Féminin</td><td>4</td><td>14</td><td>25</td><td>Valproate, ethosuximide</td></tr> <tr><td>9</td><td>Atkins modifié</td><td>Masculin</td><td>3</td><td>9</td><td>15</td><td>Aucun</td></tr> <tr><td>10</td><td>Atkins modifié</td><td>Masculin</td><td>6</td><td>8</td><td>30</td><td>lamotrigine</td></tr> <tr><td>11</td><td>Atkins modifié</td><td>Masculin</td><td>2</td><td>4</td><td>30</td><td>Levetiracetam</td></tr> <tr><td>12</td><td>Atkins modifié</td><td>Masculin</td><td>6</td><td>7</td><td>75</td><td>Ethosuximide</td></tr> <tr><td>13</td><td>Atkins modifié</td><td>Féminin</td><td>5</td><td>9</td><td>150</td><td>Topiramate</td></tr> <tr><td>14</td><td>Atkins modifié</td><td>Féminin</td><td>9</td><td>11</td><td>10</td><td>Levetiracetam</td></tr> <tr><td>15</td><td>Atkins modifié</td><td>Féminin</td><td>2</td><td>6</td><td>50</td><td>lamotrigine</td></tr> <tr><td>16</td><td>Atkins modifié</td><td>Féminin</td><td>3</td><td>7</td><td>15</td><td>lamotrigine</td></tr> <tr><td>17</td><td>Atkins modifié</td><td>Féminin</td><td>4</td><td>6</td><td>4</td><td>Valproate, lamotrigine</td></tr> <tr><td>18</td><td>Atkins modifié</td><td>Féminin</td><td>3</td><td>5</td><td>25</td><td>Ethosuximide, lamotrigine</td></tr> <tr><td>19</td><td>Atkins modifié</td><td>Féminin</td><td>4</td><td>9</td><td>10</td><td>Ethosuximide, lamotrigine</td></tr> <tr><td>20</td><td>Atkins modifié</td><td>Féminin</td><td>6</td><td>20</td><td>1</td><td>Levetiracetam, zonisamide</td></tr> <tr><td>21</td><td>Atkins modifié</td><td>Féminin</td><td>4</td><td>16</td><td>25</td><td>Levetiracetam, clobazam, oxcarbazepine</td></tr> </table>					Patient	Régime	Genre	Âge au début des crises, ans	Âge au début du régime, ans	Fréquence des crises (par jour)	Anticonvulsivants au début du régime	1	Régime cétogène 4:1	Masculin	1	6	1	Valproate	2	Régime cétogène 3:1	Masculin	5	8	25	lamotrigine	3	Régime cétogène 3:1	Féminin	3	7	80	lamotrigine	4	Régime cétogène 4:1	Féminin	6	9	240	Ethosuximide	5	Régime cétogène 3:1	Féminin	5	14	150	Valproate	6	Régime cétogène 4:1	Féminin	1	4	50	Zonisamide, levetiracetam	7	Régime cétogène 4:1	Féminin	6	9	50	Levetiracetam, valproate	8	Régime cétogène 3:1	Féminin	4	14	25	Valproate, ethosuximide	9	Atkins modifié	Masculin	3	9	15	Aucun	10	Atkins modifié	Masculin	6	8	30	lamotrigine	11	Atkins modifié	Masculin	2	4	30	Levetiracetam	12	Atkins modifié	Masculin	6	7	75	Ethosuximide	13	Atkins modifié	Féminin	5	9	150	Topiramate	14	Atkins modifié	Féminin	9	11	10	Levetiracetam	15	Atkins modifié	Féminin	2	6	50	lamotrigine	16	Atkins modifié	Féminin	3	7	15	lamotrigine	17	Atkins modifié	Féminin	4	6	4	Valproate, lamotrigine	18	Atkins modifié	Féminin	3	5	25	Ethosuximide, lamotrigine	19	Atkins modifié	Féminin	4	9	10	Ethosuximide, lamotrigine	20	Atkins modifié	Féminin	6	20	1	Levetiracetam, zonisamide	21	Atkins modifié	Féminin	4	16	25
Patient	Régime	Genre	Âge au début des crises, ans	Âge au début du régime, ans	Fréquence des crises (par jour)	Anticonvulsivants au début du régime																																																																																																																																																									
1	Régime cétogène 4:1	Masculin	1	6	1	Valproate																																																																																																																																																									
2	Régime cétogène 3:1	Masculin	5	8	25	lamotrigine																																																																																																																																																									
3	Régime cétogène 3:1	Féminin	3	7	80	lamotrigine																																																																																																																																																									
4	Régime cétogène 4:1	Féminin	6	9	240	Ethosuximide																																																																																																																																																									
5	Régime cétogène 3:1	Féminin	5	14	150	Valproate																																																																																																																																																									
6	Régime cétogène 4:1	Féminin	1	4	50	Zonisamide, levetiracetam																																																																																																																																																									
7	Régime cétogène 4:1	Féminin	6	9	50	Levetiracetam, valproate																																																																																																																																																									
8	Régime cétogène 3:1	Féminin	4	14	25	Valproate, ethosuximide																																																																																																																																																									
9	Atkins modifié	Masculin	3	9	15	Aucun																																																																																																																																																									
10	Atkins modifié	Masculin	6	8	30	lamotrigine																																																																																																																																																									
11	Atkins modifié	Masculin	2	4	30	Levetiracetam																																																																																																																																																									
12	Atkins modifié	Masculin	6	7	75	Ethosuximide																																																																																																																																																									
13	Atkins modifié	Féminin	5	9	150	Topiramate																																																																																																																																																									
14	Atkins modifié	Féminin	9	11	10	Levetiracetam																																																																																																																																																									
15	Atkins modifié	Féminin	2	6	50	lamotrigine																																																																																																																																																									
16	Atkins modifié	Féminin	3	7	15	lamotrigine																																																																																																																																																									
17	Atkins modifié	Féminin	4	6	4	Valproate, lamotrigine																																																																																																																																																									
18	Atkins modifié	Féminin	3	5	25	Ethosuximide, lamotrigine																																																																																																																																																									
19	Atkins modifié	Féminin	4	9	10	Ethosuximide, lamotrigine																																																																																																																																																									
20	Atkins modifié	Féminin	6	20	1	Levetiracetam, zonisamide																																																																																																																																																									
21	Atkins modifié	Féminin	4	16	25	Levetiracetam, clobazam, oxcarbazepine																																																																																																																																																									
Intervention		Régime cétogène 3 :1 et 4 :1																																																																																																																																																													
Comparateur		Régime Atkins modifié																																																																																																																																																													
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Efficacité d'un régime cétogène classique et du régime cétogène Atkins modifié (50-90%, 90-99%, absence de crise)																																																																																																																																																													
	Secondaires	s.o.																																																																																																																																																													
Milieu de dispensation des soins		Hôpital Johns Hopkins ou autres																																																																																																																																																													
Durée du suivi		1 mois et 3 mois																																																																																																																																																													

Analyses statistiques	Puissance	Aucune information
	Type	s.o.
	Test	Les analyses statistiques ont été réalisées avec le test exact de Fisher et le test de Wilcoxon. Le niveau de signification pour tous les tests était $P < 0,05$.
Conclusion générale des auteurs		Les régimes cétogènes classiques et Atkins modifiés semblent être efficaces pour traiter l'absence épileptique réfractaire.
Financement de l'étude		Cette étude a été subventionnée par le <i>National Center for Research Resources / NIH</i> , n ° M01-RR00052. Mme Groomes a reçu un soutien salarial de la Fondation Carson Harris. Certains patients inscrits à des études à l'Hôpital Johns Hopkins ont été soutenu par la Fondation Dr Robert C. Atkins, Nutricia, Inc. et l'École de médecine de l'Université Johns Hopkins.
Déclaration des conflits d'intérêts		Les auteurs ont déclaré un potentiel conflit d'intérêts (relation avec les organisations ou produits commerciaux discutés dans cet article). Dr. Kossoff a reçu des subventions de Nutricia, Inc. et de Atkins Nutritionals, Inc. sans être liées à cette étude. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.
Approbation éthique		Le comité d'examen institutionnel de l'hôpital Johns Hopkins a approuvé la recherche d'information requise pour cette étude.
Qualité méthodologique		ASPC = faible

Tableau D-5 Caractéristiques de Miranda 2011

Auteurs, année		Maria J. Miranda, Mette Mortensen, Jane H. Povlsen, Helle Nielsen, Sandor Beniczky, 2011			
Essai clinique	Nom (no)	s.o.			
	Phase	s.o.			
	Amendements au protocole	s.o.			
Titre		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?			
Objectif		Comparer l'efficacité du régime Atkins modifié au régime cétoène classique pour traiter l'épilepsie réfractaire chez des enfants			
Devis et méthode		Étude de cohorte prospective (régime Atkins modifié) comparé à une cohorte rétrospective (régime classique)			
Population	Nombre sujets inclus	Régime Atkins modifié : 33 sujets Régime cétoène classique : 50 sujets			
	Critères inclusion	Enfants avec épilepsie réfractaire, ayant au moins 1 crise par semaine et ayant au moins essayé 3 médicaments antiépileptiques			
	Critères exclusion	Moins de 1 mois de traitement			
	Caractéristiques sujets inclus	Variable	Régime Atkins modifié n=33	Régime cétoène classique n=50	Valeur p
		Sexe masculin/féminin	18/15	27/23	0,9
		Âge en année, moyenne (ET)	8,25 (0,7)	4,6 (0,4)	<0,001
		Fréquence des crises avant le début du traitement, moyenne (ET)	124 (51)	80 (15)	0,4
		Épilepsie symptomatique / cryptogénique liées à la localisation, n (%)	31 (94)	44 (88)	0,4
		Épilepsie focale idiopathique, n (%)	1 (3)	3 (6)	0,5
Épilepsie généralisée idiopathique, n (%)		1 (3)	3 (6)	0,5	
ET : écart-type					
Intervention		Régime Atkins modifié			
Comparateur		Régime cétoène classique (3 :1 ou 4 :1)			
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Efficacité et effets indésirables d'un régime Atkins modifié comparé à un régime cétoène classique (réduction des crises >50%, entre 50-90%, >90%)			
	Secondaire	Régime Atkins modifié seulement : adhésion, induction de cétose, impact sur les paramètres sanguins (Cholestérol, triglycérides), impression de changement global rapporté par les parents (attention, comportement, sommeil)			
Milieu de dispensation des soins		À domicile			
Durée du suivi		6 mois (comparaison Atkins modifié vs classique) et 3, 6 et 12 mois (Atkins modifié seulement)			
Analyses statistiques	Puissance	Aucune information			
	Type	s.o.			
	Test	L'efficacité entre le régime Atkins modifié et les régime cétoène classique a été comparée en utilisant test du chi carré. Les patients du groupe régime Atkins modifié étaient plus âgés que ceux du groupe régime cétoène classique. Par conséquent, l'analyse de régression multiple pour l'âge, le type de régime, et l'efficacité ont été effectués.			
Conclusion générale des auteurs		Cette étude suggère que le régime Atkins modifié est tout aussi efficace que le régime cétoène classique pour réduire la fréquence des crises chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire.			
Financement de l'étude		Non mentionnée			
Déclaration des conflits d'intérêts		Non mentionnée			
Approbation éthique		Non mentionnée			
Qualité méthodologique		ASPC = faible			

Tableau D-6 Caractéristiques de Kang 2013

Auteurs, année		Joon Won Kang, Seon Kyeong Rhie, Rita Yu, Soyong Eom, William Hong, Shin Hye Kim, Hoon-Chul Kang, Joon Soo Lee, Young-Mock Lee, Heung Dong Kim, 2013	
Essai clinique	Nom (no)	s.o.	
	Phase	s.o.	
	Amendements au protocole	s.o.	
Titre		Seizure outcome of infantile spasms with focal cortical dysplasia	
Objectif		Évaluer l'effet des différents traitements possibles sur les spasmes infantiles avec dysplasie corticale focale.	
Devis et méthode		Étude de cohorte rétrospective	
Population	Nombre sujets inclus	51 sujets	
	Critères inclusion	Enfants avec diagnostic de dysplasie corticale focale confirmé par IRM cérébrale ou par des résultats de pathologie obtenus lors de chirurgie de résection.	
	Critères exclusion	s.o.	
	Caractéristiques sujets inclus	Variable	
		Sexe masculin/féminin	28/23
		Début moyen de l'épilepsie, mois (ET)	5,6 (0-20)
		Durée moyenne du suivi, mois (intervalle)	54,3 (13-103)
		Âge moyen au dernier suivi, mois (intervalle)	66,9 (16-129)
		Développement normal avant le début de l'épilepsie, n (%)	22 (43)
		Développement avec retard avant le début de l'épilepsie, n (%)	28 (55)
		Développement inconnu avant le début de l'épilepsie, n (%)	1 (2)
		DCF multilobaire, n (%)	26 (51)
		DCF multilobaire fronto-temporal, n (%)	14 (54)
		DCF multilobaire temporo-occipital, n (%)	3 (12)
		DCF multilobaire temporo-occipito-parietal, n (%)	2 (8)
DCF multilobaire de l'hémisphère, n (%)		7 (27)	
DCF unilobaire, n (%)		20 (39)	
DCF unilobaire frontal, n (%)	13 (65)		
DCF unilobaire temporal, n (%)	4 (20)		
DCF unilobaire occipital, n (%)	2 (10)		
DCF unilobaire pariétal, n (%)	1 (5)		
DCF bilatéral, n (%)	5 (10)		
ET : écart-type DCF : dysplasies corticales focales			
Intervention		Régime cétogène	
Comparateur		Médicaments antiépileptiques et chirurgie	
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Rémission des crises épileptiques (définie comme absence clinique de crises, résolution de l'hypsarrhythmie dans un EEG de plus de 4h, et reprise des progrès de développement)	
	Secondaires	s.o.	
Milieu de dispensation des soins		Traitement initié à Severance Children's Hospital, médication et régime administré à domicile et chirurgie faite à l'institut	
Durée du suivi		33,5 ± 20,9 (6–76) mois	
Analyses statistiques	Puissance	Aucune information	
	Type	s.o.	
	Test	Une analyse logistique binaire, le test du chi carré et le test t ont été appliqués pour comparer les variables catégorielles, avec une valeur de p inférieure à 0,05 considérée comme statistiquement significative.	
Conclusion générale des auteurs		Les spasmes infantiles avec dysplasie corticale focale peuvent être traités avec succès chez la plupart des patients en appliquant activement divers traitements, y compris le régime cétogène et la chirurgie.	
Financement de l'étude		Non mentionnée	
Déclaration des conflits d'intérêts		Non mentionnée	
Approbation éthique		L'étude a été approuvée par le comité d'éthique institutionnel du Severance Children's Hospital. Le consentement des patients n'était pas nécessaire.	
Qualité méthodologique		ASPC = faible	

Tableau D-7 Caractéristiques de Ghazavi 2014

Auteurs, année		Ahad Ghazavi, Seyed Hassan Tonekaboni, Parvaneh Karimzadeh, Ahmad Ali Nikibakhsh, Ali Khajeh, Afshin Fayyazi, 2014				
Essai clinique	Nom (no)	s.o.				
	Phase	s.o.				
	Amendements au protocole	s.o.				
Titre		The ketogenic and Atkins diets effect on intractable epilepsy: A comparison				
Objectif		Évaluer les effets du régime cétogène classique et du régime Atkins chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire et comparer les diminutions des crises d'épilepsie.				
Devis et méthode		Étude de cohorte prospective				
Population	Nombre sujets inclus	40 sujets				
	Critères inclusion	- Enfants de 1 à 16 ans souffrant d'épilepsie réfractaire (pas contrôlée par au moins 3 anticonvulsivants utilisés adéquatement) - Pas de convulsions fébriles - Sans tumeur cérébrale ni de maladie neurologique évolutive - Enfants de mères ayant minimalement un diplôme d'étude primaire				
	Critères exclusion	s.o.				
	Caractéristiques sujets inclus	Variable		Régime cétogène	Régime Atkins	Valeur p
		Âge moyen, mois		40,26 ± 17,69	78,45 ± 23,85	0,29
		Sexe masculin, n (%)		13 (65)	14 (70)	> 0,05
		Sexe féminin, n (%)		7 (35)	6 (30)	> 0,05
		Nombre moyen de crises d'épilepsie par jour, n (intervalle)		15,30 ± 14,67 (2-50)	14,15 ± 12,60 (2-50)	0,86
		Classification du syndrome	Idiopathique, (%)	5	20	n.d.
			Cryptogénique, (%)	45	25	n.d.
Symptomatique, (%)			50	55	n.d.	
Type d'épilepsie		Tonico-clonique généralisé, (%)	10	10	n.d.	
		Tonique généralisé, (%)	35	5	n.d.	
	Myoclonique, (%)	30	10	n.d.		
	Complexe partiel, (%)	0	5	n.d.		
Mixte, (%)	25	70	n.d.			
Intervention		Régime cétogène (apport calorique quotidien réduit de 75%, et fourni par 1 g / kg de protéines, de 5 à 10 g de glucides et le reste de l'apport calorique fourni par des lipides)				
Comparateur		Régime Atkins (60 % de l'apport calorique quotidien provenant des lipides, 30 % des protéines et limité à 10 g de glucides /jour)				
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Réduction des crises épileptiques (réponse au traitement = réduction >50 % du nombre de crises quotidiennes)				
	Secondaires	s.o.				
Milieu de dispensation des soins		Traitement initié à Mofid hospital à Téhéran, régimes administrés à domicile				
Durée du suivi		3 mois				
Analyses statistiques	Puissance	Aucune information				
	Type	s.o.				
	Test	Une analyse statistique a été effectué en utilisant le test t apparié, le test exact de Fisher, le test non paramétrique de Friedman, le test non paramétrique de Wilcoxon et l'analyse répétée de la variance (ANOVA).				
Conclusion générale des auteurs		L'efficacité des régimes Atkins et cétogène classique sur l'épilepsie réfractaire s'avère similaire. Puisque le régime Atkins modifié est plus facile à mettre en œuvre et à maintenir que le régime cétogène classique, il peut être possible de remplacer le régime cétogène classique par le régime Atkins modifié pour le traitement de l'épilepsie réfractaire.				
Financement de l'étude		Non mentionnée				
Déclaration des conflits d'intérêts		Non mentionné				
Approbation éthique		Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'Université des sciences médicales de Shahid Beheshti. Le consentement éclairé était donné par les parents des patients de cette étude.				
Qualité méthodologique		ASPC = faible				

Tableau D-8 Caractéristiques de Wibisono 2015

Auteurs, année		Cintha Wibisono, Natalie Rowe, Erin Beavis, Helen Kepreotes, Fiona E. Mackie, John A. Lawson, Michael Cardamone				
Essai clinique	Nom (no)	s.o.				
	Phase	s.o.				
	Amendements au protocole	s.o.				
Titre		Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance				
Objectif		Évaluer l'efficacité, la tolérabilité et l'observance de 3 variantes de régimes céto­gènes, soit le régime céto­gène classique, le régime triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et le régime Atkins modifié.				
Devis et méthode		Étude de cohorte rétrospective				
Population	Nombre sujets inclus	48 sujets				
	Critères inclusion	Patients diagnostiqués avec une épilepsie réfractaire, âgés de 8 mois à 17 ans, qui ont reçu le régime céto­gène entre 2003 et 2012 au <i>Sydney Children's Hospital</i> .				
	Critères exclusion	s.o.				
	Caractéristiques sujets inclus	Variable		Régime céto­gène	Valeur p	
		Âge moyen à la 1 ^{ère} crise, mois (IQR)		5,00 (2,25-24,00)	n.d.	
		Étiologie des crises	Inconnue, n (%)	18 (38)	n.d.	
			Génétique : sclérose tubéreuse complexe, n (%)		8 (17)	n.d.
			Génétique : syndrome d'Angelman, n (%)		1 (2)	n.d.
			Génétique : syndrome de Dravet, n (%)		2 (4)	n.d.
			Génétique : syndrome de Doose, n (%)		2 (4)	n.d.
			Génétique : autres, n (%)		13 (27)	n.d.
			Structurale : postinfection, n (%)		3 (6)	n.d.
			Structurale : malformation corticale, n (%)		1 (2)	n.d.
			Métabolique : déficience en GLUT-1, n (%)		1 (2)	n.d.
			Encéphalopathie épileptique : syndrome Lennox Gastaut, n (%)		14 (29)	n.d.
Encéphalopathie épileptique : spasme infantile, n (%)			8 (10,5)	n.d.		
Encéphalopathie épileptique : syndrome d'Angelman, n (%)			1 (2)	n.d.		
Encéphalopathie épileptique : syndrome de Dravet, n (%)			2 (4)	n.d.		
Encéphalopathie épileptique : épilepsie partiel maligne migratoire, n (%)			1 (2)	n.d.		
Encéphalopathie épileptique : épilepsie généralisée symptomatique, n (%)			7 (14,5)	n.d.		
Changement de doses de médication		Diminution, n (%)		18 (38)	n.d.	
		Augmentation, n (%)		5 (10)	n.d.	
		Aucun changement, n (%)		22 (46)	n.d.	
		Inconnu, n (%)		3 (6)	n.d.	
Âge moyen au début du régime, ans (IQR)		3,8 (2,3-7,0)	n.d.			
Type de régime céto­gène		Classique 4 :1, n (%)		14 (29)	n.d.	
		Classique 3 :1, n (%)		6 (13)	n.d.	
		Classique 2 :1, n (%)		3 (6)	n.d.	
		Classique 1 :1, n (%)		1 (2)	n.d.	
		MCT 3 :1, n (%)		4 (8)	n.d.	
	MCT 2 :1, n (%)		10 (21)	n.d.		
	MCT 1 :1, n (%)		2 (4)	n.d.		
	Atkins modifié, n (%)		8 (17)	n.d.		
Voie	Oral, n (%)		25 (52)	n.d.		
	Gastrostomie endoscopique percutanée, n (%)		18 (38)	n.d.		
	Tube nasogastrique, n (%)		3 (6)	n.d.		
	Inconnue, n (%)		2 (4)	n.d.		
IQR : intervalle interquartile						
Intervention		Régime céto­gène classique 3 :1 ou 4 :1				

Comparateur		Régime cétogène MCT (3 :1 ou 4 :1) et régime Atkins modifié
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Efficacité (taux de réduction des crises épileptiques), adhésion et innocuité
	Secondaires	Croissance
Milieu de dispensation des soins		Le régime cétogène classique et le régime MCT ont été commencés pendant une hospitalisation au <i>Sydney Children's Hospital</i> alors que le régime Atkins modifié a été commencé en soins ambulatoires (sauf pour 1 patient).
Durée du suivi		Variable
Analyses statistiques	Puissance	Aucune information
	Type	s.o.
	Test	La normalité de la distribution des données a été analysé en utilisant le test de Shapiro-Wilk. Les variables catégorielles étaient analysées en utilisant le test χ^2 et les corrélations de Spearman. Le test de Fisher a été utilisé lorsque les assumptions du test χ^2 n'étaient pas satisfaites. Kruskal-Wallis a été utilisé pour évaluer les différences entre les variables non paramétriques. La signification statistique était considérée comme atteinte avec $P < 0,05$.
Conclusion générale des auteurs		Les 3 variantes de régimes cétogènes ont une efficacité comparable dans le contrôle des crises épileptiques et sont généralement bien tolérés. La supplémentation en citrate de potassium est un complément prophylactique efficace pour la prévention de la néphrolithiase.
Financement de l'étude		Non mentionnée
Déclaration des conflits d'intérêts		J.L. a reçu des honoraires de conférencier et une aide de voyage de Novartis. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt.
Approbation éthique		L'approbation éthique a été obtenue du Comité d'éthique du réseau de l'hôpital pour enfants de Sydney.
Qualité méthodologique		ASPC = faible

Tableau D-9 Caractéristiques de Kverneland 2018

Auteurs, année		Magnhild Kverneland, Ellen Molteberg, Per O. Iversen, Marit B. Veierød, Erik Taubøll, Kaja K. Selmer, Karl O. Nakken, 2018		
Essai clinique	Nom (no)	No. 2010/2326		
	Phase	Non mentionné		
	Amendements au protocole	s.o.		
Titre		Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial		
Objectif		Évaluer l'effet sur la fréquence des crises d'épilepsie de l'ajout d'un régime Atkins modifié au traitement médicamenteux actuel chez les adultes avec une épilepsie focale résistante aux médicaments.		
Devis et méthode		ECRA		
Population	Nombre sujets inclus	75 sujets assignés à l'un ou l'autre des traitements, 63 ont reçu l'un ou l'autre des traitements		
	Critères inclusion	Être âgé > 16 ans; Avoir une épilepsie focale ou multifocale, selon la classification de la Ligue internationale contre l'épilepsie; Avoir au moins 3 crises dénombrables par mois; Avoir essayé au moins 3 médicaments antiépileptiques incluant le traitement en cours; Avoir un indice de masse corporelle > 18,5 kg / m ² ; Être motivé et capable d'adhérer au régime, avec assistance si nécessaire.		
	Critères Exclusion	Grossesse; Utilisation de régimes cétogènes au cours des 12 derniers mois; Changement dans le traitement antiépileptique; Crises psychogènes non épileptiques; État de mal épileptique (status epilepticus) au cours des 6 mois précédents; Avoir subi une chirurgie résective ou une implantation d'un stimulateur du nerf vague dans les 12 derniers mois; Comorbidités contre-indiquant l'utilisant du régime.		
	Caractéristiques sujets inclus	Variable	Régime Atkins modifié (n=28)	Alimentation habituelle (n=34)
		Age, ans (intervalle)	36 (32-40)	37 (32-41)
Sexe				
Féminin		19 (68%)	16 (47%)	
Masculin		9 (32%)	18 (53%)	
Étiologie de l'épilepsie				
Structurale		5 (18%)	11 (32%)	
Infectieuse		2 (7%)	4 (12%)	
Inconnue		21 (75%)	19 (56%)	
Age à la 1 ^e crise, ans (intervalle)		14 (8-19)	11 (7-14)	
Années avec épilepsie, ans (intervalle)		22 (17-27)	25 (21-30)	
Handicap intellectuel		9 (32%)	13 (38%)	
Emploi				
Emploi rémunéré		9 (32%)	4 (12%)	
Invalide		17 (61%)	26 (80%)	
Autre		2 (7%)	3 (9%)	
Besoin d'aide pour calculer ou préparer les repas		14 (50%)	17 (50%)	
Stimulateur de nerf vague (précédemment ou actuellement)		14 (50%)	16 (47%)	
Chirurgie pour soigner l'épilepsie	7 (25%)	7 (21%)		
Nombre de médicaments antiépileptiques essayés (intervalle)	9 (7-10)	10 (8-11)		
Nombre actuel de médicaments antiépileptiques (intervalle)	2,2 (1,8-2,6)	2,1 (1,8-2,4)		
Intervention		Régime Atkins modifié (groupe régime), max 16 g de glucides par jour.		
Comparateur		Alimentation habituelle (groupe contrôle)		

Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Changement dans la fréquence des crises
	Secondaires	- Réduction des crises de > 50%; - Réduction des crises de > 25%; - Effets indésirables; - Changement de poids corporel; - Changement concernant des biomarqueurs du métabolisme (ASP, AST, ALT, carnitine, acide urique, HbA1c, cholestérol total. LDL, HDL, triglycérides, concentration sérique des médicaments antiépileptiques; - Changement de sévérité des crises épileptiques selon le questionnaire Liverpool Seizure Severity Scale (LSSS) révisé
Milieu de dispensation des soins		Évaluation de base au National Center for Epilepsy en Norvège. Régime initié à la maison.
Durée du suivi		12 semaines
Analyses statistiques	Puissance	Avec une puissance de 80 % et un niveau de signification de 5 %, 35 sujets était requis dans chaque groupe pour détecter une différence de 25 % dans le pourcentage moyen de crises initiales entre les groupes. En ajoutant 30 % d'abandon, un total de 92 sujets devait être inclus.
	Type	Intention de traiter
	Test	Les différences de caractéristiques de base ont été analysées par le test U de Mann-Whitney pour les variables continues et par les tests exacts de Fisher ou de khi carré pour variables catégorielles. Pour le résultat principal (fréquence des crises pendant 12 semaines d'intervention), la comparaison entre les 2 groupes, en ajustant pour les saisies de base, a été effectuée par une analyse de covariance (ANCOVA). En raison de l'asymétrie, les fréquences des crises (basale et à la suite de l'intervention) ont été transformées en log. La méthode de Hodges-Lehman's a été utilisée pour estimer la différence des médianes entre les 2 groupes avec un IC à 95 %. Pour les résultats secondaires, la différence entre les groupes après l'intervention de 12 semaines a également été testée en utilisant ANCOVA. Lorsqu'elle était asymétrique, la transformation log a été utilisée et les différences estimées par la méthode de Hodges-Lehman. Les proportions de patients ayant atteint > 50 % et > 25 % de réduction des crises dans le groupe régime vs le groupe contrôle a été calculée selon la fréquence moyenne hebdomadaire de crises entre la 5e et la 12e semaine d'intervention, avec un IC à 95%. Les tests exacts de Fisher et du khi carré ont été utilisés pour tester les différences entre les 2 groupes en regard des paramètres > 50% et > 25% de réduction des crises, respectivement. Dans le groupe régime, le coefficient de corrélation de Spearman a été calculé pour estimer l'association entre le pourcentage de variation de la concentration sérique de médicaments antiépileptiques et de la variation en pourcentage de la fréquence des crises après 12 semaines de traitement diététique.
Conclusion générale des auteurs		Le régime Atkins modifié chez les adultes ayant une épilepsie focale réfractaire, en complément aux médicaments antiépileptiques n'a aucun effet significatif pour réduire les crises. Cependant, parce que la variation individuelle était considérable et que le régime était bénéfique pour certains patients, il est nécessaire d'étudier l'effet du régime alimentaire dans différents sous-groupes de patients (types et syndrome épileptiques). Un plus grand échantillon avec plus un suivi prolongé est nécessaire pour tirer de véritables conclusions concernant l'efficacité d'un tel traitement chez l'adulte avec épilepsie réfractaire.
Financement de l'étude		Les auteurs ont reçu le soutien économique de Norwegian Extra Foundation for Health and Rehabilitation, Norwegian Epilepsy Association's Research Fund, South-Eastern Norway Regional Health Authority, Throne Holst Foundation.
Déclaration des conflits d'intérêts		MK a reçu un paiement de Nutricia pour une conférence tenue en 2015. EM, POI, MBV, ET, KKS et KON ne déclarent aucun conflit d'intérêt. Les auteurs confirment avoir lu la position du journal publiant l'étude sur les questions liées à la publication éthique et affirment que ce rapport est conforme à aux lignes directrices.
Approbation éthique		L'étude a été approuvée par le Comité régional d'éthique de la recherche médicale et sanitaire dans le sud-est de la Norvège. Dans le cadre de la projection d'éligibilité, les candidats potentiels ont reçu des informations orales écrites sur l'étude. Le consentement écrit était signé par tous les participants.
Qualité méthodologique		ASPC = Moyenne

Tableau D-10 Caractéristiques de McDonald 2018

Auteurs, année		Tanya J.W. McDonald, Elizabeth V. Ratchford, Bobbie J. Henry-Barron, Eric H. Kossoff, Mackenzie C. Cervenka, 2018				
Essai clinique	Nom (no)	s.o.				
	Phase	s.o.				
	Amendements au protocole	s.o.				
Titre		Impact of the modified Atkins diet on cardiovascular health in adults with epilepsy				
Objectif		Étudier les marqueurs biochimiques et vasculaires de santé cardiovasculaire chez les patients adultes avec une épilepsie réfractaire et traités par un régime cétogène à long terme (supérieur à 1 an) en comparaison à un groupe témoin.				
Devis et méthode		Étude de cohorte prospective				
Population	Nombre sujets inclus	41 sujets				
	Critères inclusion	Être âgé de ≥18 ans et être atteint d'épilepsie réfractaire				
	Critères exclusion	Antécédent de maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral, utilisation de statines ou autres facteurs de risque cardiovasculaires préexistants				
	Caractéristiques sujets inclus	Variable		Régime Atkins modifié, n=20	Groupe témoin, n=21	Valeur p
		Sexe masculin, n (%)		10 (50)	6 (29)	0,208
		Âge moyen au début de l'étude, ans		35,7 ± 14,7	34,6 ± 12,1	0,865
		Âge moyen au début du régime, ans		33,5 ± 14,9	34,6 ± 12,1	0,592
		Ethnicité	Caucasien, n (%)	17 (85)	14 (66,7)	0,322
			Afro-américain, n (%)	2 (10)	3 (14,3)	
			Autres (indiens, hispaniques), n (%)	1 (5)	4 (19)	
		Nombre de médicaments	Avant le début de la diète, (%)	4,6 ± 3,3	8,7 ± 3,4	0
			Au moment de la diète, (%)	2,0 ± 1,7	2,6 ± 1,0	0,125
		Grandeur, m		1,71 ± 0,11	1,69 ± 0,10	0,559
		Poids corporel, kg		68,8 ± 12,9	81,4 ± 20,2	0,023
		Indice de masse corporel, kg/m²		23,5 ± 3,8	28,6 ± 7,2	0,009
		Pression artérielle systolique, mmHg		115,2 ± 13,6	112,7 ± 12,0	0,538
		Pression artérielle diastolique, mmHg		74,6 ± 9,3	72,8 ± 7,3	,0496
Tour de taille, cm		87,2 ± 11,0	96,2 ± 14,5	0,031		
Tour de hanche, cm		99,1 ± 7,6	109,9 ± 11,6	0,002		
Masse grasse, %		25,9 ± 9,3	32,1 ± 8,5	0,033		
Intervention		Régime Atkins modifié				
Comparateur		Naïf à tout régime thérapeutique				
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Mesures anthropométriques, profil lipidique à jeun, apolipoprotéines A-1 et B, sous-fractions lipoprotéiques, épaisseur carotidienne et présence de plaque				
	Secondaires	s.o.				
Milieu de dispensation des soins		Traitement initié au <i>Johns Hopkins Adult Epilepsy Diet Center</i> , régime administré à domicile				
Durée du suivi		>1 an				
Analyses statistiques	Puissance	Aucune information				
	Type	s.o.				
	Test	Les différences entre les groupes ont été évalués à l'aide du test t de Student pour les données non appariées et les tests exact de Fisher, Chi2 de Pearson ou test de la somme des rangs de Wilcoxon, lorsque appropriés (p < 0,05).				
Conclusion générale des auteurs		Cette étude démontre l'innocuité cardiovasculaire d'un régime cétogène chez des adultes atteints d'épilepsie pendant au moins 12 mois. L'étude met également en évidence qu'un marqueur de risque cardiovasculaire, les petites particules denses LDL, devraient être étroitement surveillées chez les adultes atteints d'épilepsie traités par régime thérapeutique cétogène à long terme.				

Financement de l'étude	Cette étude a été financée par le généreux soutien philanthropique de Chris Garrod et Dawn Griffiths.
Déclaration des conflits d'intérêts	Dr McDonald n'a aucun conflit d'intérêts à divulguer. L'épouse de Dr Ratchford est employée par MedImmune et a reçu du stock de Astra-Zeneca. Mme Henry-Barron a reçu des subventions de l'Institut Johns Hopkins pour la recherche clinique et translationnelle qui est financé en partie par le Centre national pour l'avancement des Sciences translationnelles (NCATS), une composante du NIH, de <i>NIH Roadmap for Medical Research</i> , de Nutricia et de Vitaflo. Le Dr Kossoff a reçu une subvention de Nutricia et a fourni des services conseils à Atkins Nutritionals, Inc., Nutricia et NeuroPace. Dr.Cervenka a reçu des subventions de Nutricia, Vitaflo, <i>BrightFocus Foundation</i> , et <i>Army Research Laboratory</i> ainsi que les honoraires de <i>l'American Epilepsy Society</i> , de l'Université de New York, The Neurology Center, de Nutricia et LivaNova. Elle fournit des services de conseil pour Nutricia et <i>Sage Therapeutics</i> .
Approbation éthique	L'étude a été approuvée par la commission d'examen de <i>Johns Hopkins Institutional</i> . Un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les patients ou un représentant légalement autorisé. Les auteurs confirment avoir lu la position de la revue sur les questions éthiques et affirment que ce rapport est cohérent avec ces lignes directrices.
Qualité méthodologique	ASPC = moyenne

Tableau D-11 Caractéristiques de Dressler 2019

Auteurs, année		Anastasia Dressler, Franz Benninger, Petra Trimmel-Schwahofer, Gudrun Gröppel, Barbara Porsche, Klaus Abraham, Angelika Mühlebner, Sharon Samuelli, Christoph Male, Martha Feucht, 2019																																																					
Essai clinique	Nom (no)	No. 542/2007																																																					
	Phase	Non mentionné																																																					
	Amendements au protocole	s.o.																																																					
Titre		Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial																																																					
Objectif		Évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un régime cétogène par rapport à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) chez les nourrissons atteints du syndrome de West																																																					
Devis et méthode		ECRA et étude de cohorte parallèle pour les patients répondant aux critères d'inclusion mais ne pouvant pas être randomisée pour diverses raisons																																																					
Population	Nombre sujets inclus	32 sujets pour l'ECRA 69 sujets pour l'étude ce cohorte prospective																																																					
	Critères inclusion	Diagnostic du syndrome de West confirmé, basé sur la surveillance vidéo-EEG Consentement éclairé écrit des tuteurs légaux																																																					
	Critères exclusion	Contre-indication pour l'ACTH ou un régime cétogène Traitement antérieur avec un régime cétogène ou des stéroïdes																																																					
	Caractéristiques sujets inclus	<table><tr><th></th><th colspan="2">ECRA</th><th colspan="2">Étude de cohorte</th></tr><tr><th>Variable</th><th>Régime cétogène</th><th>ACTH</th><th>Régime cétogène</th><th>ACTH</th></tr><tr><td>Sexe féminin</td><td>10 (63%)</td><td>6 (38%)</td><td>32 (62%)</td><td>21 (66%)</td></tr><tr><td>Étiologie connue</td><td>7 (44%)</td><td>11 (69%)</td><td>27 (73%)</td><td>21 (66%)</td></tr><tr><td>Âge au début de l'épilepsie, mois</td><td>4,9 (0-12)</td><td>5,0 (0,2-27)</td><td>3,0 (0-22)</td><td>3,3 (0-15)</td></tr><tr><td>Délai entre le début de l'épilepsie et le traitement, jour</td><td>22 (7-212)</td><td>44 (0-256)</td><td>219 (15-1085)</td><td>237 (62-504)</td></tr><tr><td>Jamais utilisé de médicament à l'inclusion de l'étude</td><td>8 (50%)</td><td>7 (44%)</td><td>2 (5%)</td><td>1 (3%)</td></tr><tr><td>Nombre de médicaments antiépileptiques avant l'étude</td><td>0,5 (0-3)</td><td>1 (0-5)</td><td>2 (0-10)</td><td>2 (0-7)</td></tr><tr><td>Vigabatrin avant le début de l'étude</td><td>4 (25%)</td><td>4 (25%)</td><td>19 (51%)</td><td>24 (75%)</td></tr><tr><td>Développement psychomoteur adapté à l'âge au départ</td><td>4 (25%)</td><td>4 (25%)</td><td>7 (19%)</td><td>1 (3%)</td></tr></table>					ECRA		Étude de cohorte		Variable	Régime cétogène	ACTH	Régime cétogène	ACTH	Sexe féminin	10 (63%)	6 (38%)	32 (62%)	21 (66%)	Étiologie connue	7 (44%)	11 (69%)	27 (73%)	21 (66%)	Âge au début de l'épilepsie, mois	4,9 (0-12)	5,0 (0,2-27)	3,0 (0-22)	3,3 (0-15)	Délai entre le début de l'épilepsie et le traitement, jour	22 (7-212)	44 (0-256)	219 (15-1085)	237 (62-504)	Jamais utilisé de médicament à l'inclusion de l'étude	8 (50%)	7 (44%)	2 (5%)	1 (3%)	Nombre de médicaments antiépileptiques avant l'étude	0,5 (0-3)	1 (0-5)	2 (0-10)	2 (0-7)	Vigabatrin avant le début de l'étude	4 (25%)	4 (25%)	19 (51%)	24 (75%)	Développement psychomoteur adapté à l'âge au départ	4 (25%)	4 (25%)	7 (19%)	1 (3%)
			ECRA		Étude de cohorte																																																		
		Variable	Régime cétogène	ACTH	Régime cétogène	ACTH																																																	
		Sexe féminin	10 (63%)	6 (38%)	32 (62%)	21 (66%)																																																	
		Étiologie connue	7 (44%)	11 (69%)	27 (73%)	21 (66%)																																																	
		Âge au début de l'épilepsie, mois	4,9 (0-12)	5,0 (0,2-27)	3,0 (0-22)	3,3 (0-15)																																																	
		Délai entre le début de l'épilepsie et le traitement, jour	22 (7-212)	44 (0-256)	219 (15-1085)	237 (62-504)																																																	
Jamais utilisé de médicament à l'inclusion de l'étude		8 (50%)	7 (44%)	2 (5%)	1 (3%)																																																		
Nombre de médicaments antiépileptiques avant l'étude		0,5 (0-3)	1 (0-5)	2 (0-10)	2 (0-7)																																																		
Vigabatrin avant le début de l'étude	4 (25%)	4 (25%)	19 (51%)	24 (75%)																																																			
Développement psychomoteur adapté à l'âge au départ	4 (25%)	4 (25%)	7 (19%)	1 (3%)																																																			
Intervention		Un régime cétogène a été introduit selon le protocole Johns Hopkins sans jeûne ni restriction hydrique à un ratio 1: 1 matière grasse: non grasse, et augmenté individuellement à un rapport de 3: 1 (le rapport était limité lorsque les niveaux de bêta-hydroxybutyrate ont atteint > 5 mmol/L). La durée était de 28 jours.																																																					
Comparateur		L'ACTH synthétique à haute dose a été introduit avec la posologie recommandée par le rapport de consensus américain : 150 UI / m² administrés en 2 prises quotidiennes par jour pendant 2 semaines, puis progressivement diminuée. La durée est de 28 jours.																																																					
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Incidence de rémission électroclinique (arrêt des spasmes et résolution des hypsarythmie au 28 ^e jour)																																																					
	Secondaires	Temps de rémission électroclinique en jours; Fréquence de rechute après la réponse initiale jusqu'au dernier suivi; Fréquence des rémissions de longue durée (jusqu'au dernier suivi de 24 mois); Fréquence des effets indésirables sérieux; Évolution psychomotrice, du développement et du comportement adaptatif au dernier suivi.																																																					
Milieu de dispensation des soins		Non mentionné																																																					
Durée du suivi		Suivi à 28 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois																																																					
Analyses statistiques	Puissance	Les estimations de fréquences de réponse au traitement avec un régime cétogène et l'ACTH étaient basées sur la littérature existante au moment où l'étude a été planifiée (2007) étaient assez vagues. Pour le paramètre d'évaluation primaire (rémission électroclinique à 28 jours), il a été supposé une fréquence de 50 % pour l'ACTH. Pour détecter une différence absolue de 20 % entre les traitements (niveau de signification = 0,05, puissance = 0,80), il aurait nécessité 182 patients au total. Une analyse de non-infériorité n'a pas été prise en compte pour des exigences de taille d'échantillon encore plus élevées.																																																					
	Type	Intention de traiter																																																					
	Test	Pour les statistiques descriptives, les nombres absolus et les pourcentages ainsi que la médiane avec des valeurs minimales et maximales ont été utilisées. Pour les comparaisons entre groupes, les rapports de cotes ou les différences de risque absolues																																																					

		(sous-groupes avec une fréquence de 0% ou 100%) ont été calculés avec un intervalle de confiance à 95%. Les rapports de cotes entre les groupes de traitement ont été ajustés pour les covariables pertinentes en utilisant la régression logistique. Les résultats neurologiques ont été ajustés selon l'état de référence. Lorsque les nourrissons ne répondaient pas au traitement initial qui leur avait été assigné, ils étaient considérés comme non-répondeurs pour toute l'étude. La réponse aux traitements successifs n'a pas été prise en compte.
Conclusion générale des auteurs		Chez les nourrissons sans traitement préalable de vigabatrin (VGB), l'ACTH reste le traitement de choix pour une rémission à court terme. Chez les nourrissons ayant eu un traitement VGB antérieur, le régime cétogène est aussi efficace que l'ACTH pour une rémission à court terme. Globalement, le régime cétogène est au moins aussi efficace que l'ACTH à long terme, mais associée à des effets indésirables moins fréquents et moins graves. Ces données doivent être interprétées avec prudence et devraient être confirmées par un ECRA multicentrique à grande échelle.
Financement de l'étude		Cette recherche n'a reçu aucune subvention spécifique d'organismes de financement dans les secteurs public, commercial ou sans but lucratif.
Déclaration des conflits d'intérêts		A.D a reçu un remboursement de voyage et des honoraires de conférencier de SHS, de Nutricia et de Vitaflo. M.F. a reçu un remboursement de voyage et des honoraires de conférenciers de SHS et de Nutricia. P.T.S. a reçu un remboursement de voyage de SHS et de Nutricia. Aucun n'était lié à cet article. Les autres auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à divulguer.
Approbation éthique		Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'Université de médecine de Vienne (MUW) (n ° 542/2007).
Qualité méthodologique		ASPC = Moyenne à élevée

Tableau D-12 Caractéristiques de Karimzadeh 2019

Auteurs, année		Parvaneh Karimzadeh, Toktam Moosavian, Hamid reza Moosavian, 2019
Essai clinique	Nom (no)	IR.SBMU.REC.1396.1
	Phase	Non mentionné
	Amendements au protocole	s.o.
Titre		Effects of a Formula-Based Ketogenic Diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3 Year-Old Patients under Classic Ketogenic Diet
Objectif		Étudier et comparer la tolérabilité et l'efficacité du régime cétoïque classique avec ou sans supplémentation de formule en poudre chez les enfants entre 1 et 3 ans ayant une épilepsie intractable.
Devis et méthode		ECRA
Population	Nombre sujets inclus	45 sujets
	Critères inclusion	Enfants entre 11 et 36 mois, avec au moins 2 crises d'épilepsie réfractaire par semaine, traitées avec trois médicaments antiépileptiques de première ligne pendant au moins 3 mois avant l'admission; Observance des parents.
	Critères exclusion	Maladies métaboliques telles que : trouble de l'oxydation des acide gras, acide et carence primaire en carnitine, cardiomyopathie dilatée, diabète de type 2 avec troubles systémiques, troubles liés à une acidémie organique
	Caractéristiques sujets inclus	Les facteurs démographiques, âge, sexe, poids et la circonférence de la tête entre deux groupes n'était pas significativement différents ($p > 0,05$). Les deux groupes étaient similaires en termes de résultats d'IRM, d'EEG, et de taux de triglycérides, cholestérol (ou LDL) et de ratio Ca/Cr urinaire. La différence d'âge moyen entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative.
Intervention		Régime cétoïque classique sans KetoCal (n = 21)
Comparateur		Régime cétoïque classique avec KetoCal (formule KetoCal® fournissant 50 % de l'apport calorique des nourrissons d'un an, et 30% de l'apport calorique des nourrissons de 2-3 ans (n = 24)
Paramètres évalués (outcomes)		Fréquence des crises (réduction de 50 %) Changement de l'électroencéphalogramme Développement neurologique Efficacité selon le type de crise, l'âge et le sexe Tolérance au traitement
Milieu de dispensation des soins		Non mentionné
Durée du suivi		Suivi à 1 mois, 3 mois et 6 mois
Analyses statistiques	Puissance	Non déterminée
	Type	Intention de traiter
	Test	Les tests de Student, du chi carré, de Fisher, de Mann-Whitney et de McNemar ont été utilisés pour comparer les résultats.
Conclusion générale des auteurs		Un régime cétoïque à l'aide de la formule en poudre KetoCal est efficace, sûre et tolérable chez les nourrissons et les enfants souffrant d'épilepsie réfractaire. Le taux de réponse au régime cétoïque est lié à l'âge. Le régime KetoCal peut être un choix approprié, en particulier pour les moins de 2 ans et les patients qui hésitent à manger des aliments faits maison.
Financement de l'étude		L'étude a été soutenue par de l'Université Shahid Beheshti.
Déclaration des conflits d'intérêts		Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.
Approbation éthique		Cette recherche a été évaluée et approuvée par le comité d'éthique des sciences médicales de l'Université Shahid Beheshti à Téhéran en Iran.
Qualité méthodologique		ASPC = Moyenne

Tableau D-13 Caractéristiques de Liu F 2019

Auteurs, année		Fangyun Liu, Jing Peng, Canhui Zhu, Hui Xiao, Fang He, Fei Yin, Chen Chen, 2019		
Essai clinique	Nom (no)	s.o.		
	Phase	s.o.		
	Amendements au protocole	s.o.		
Titre		Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome: A focus on neuropsychological development		
Objectif		Évaluer l'efficacité du régime cétogène classique ainsi que son effet sur le développement neuropsychologique chez des enfants avec un syndrome de Dravet.		
Devis et méthode		Étude rétrospective		
Population	Nombre sujets inclus	Efficacité : 26 sujets (KD); Développement neuropsych : 20 KD versus 20 non KD.		
	Critères inclusion	Être atteint du syndrome de Dravet; Traités entre juillet 2014 et décembre 2017 au département de pédiatrie de l'Hôpital Xiangya; Crises résistantes à au moins 2 types d'anticonvulsivants avant le début du régime Suivre le régime cétogène depuis au moins 2 mois.		
	Critères exclusion	s.o.		
	Caractéristiques sujets inclus		Régime cétogène 4 :1 n=26	Alimentation non-cétogène n=40
		Âge moyen du début des crises (intervalle), mois	6,1 (3-11)	6,2 (1-11)
		Histoire de crises fébriles	26	40
		Histoire d'au moins un épisode de status epilepticus	20	27
		Nombre médian d'anticonvulsivants essayés (intervalle)	3 (1-7)	2 (1-3)
Âge moyen à l'initiation du régime (intervalle), années		3,27 (0,83-8,08)	s.o.	
Intervention		Régime cétogène classique 4 :1 (en complément aux médicaments antiépileptiques)		
Comparateur		Alimentation habituelle (médicaments antiépileptiques)		
Paramètres évalués (outcomes)		Efficacité du régime : - Aggravation (augmentation de la fréquence des crises ≥50 %) - Non-répondant: (<50 % réduction de la fréquence des crises) - Répondant (≥50 % réduction de la fréquence des crises) - Répondant significatif (entre 75–99 % réduction de la fréquence des crises) - Disparition des crises Développement neuropsychologique : - horaires du développement Gesell		
Milieu de dispensation des soins		Régime initié à l'Hôpital de Xiangya et poursuivi à domicile		
Durée du suivi		Suivi à 3, 6, 12, 18, 24, et 30 mois		
Analyses statistiques	Puissance	Non déterminée		
	Type	s.o.		
	Test	Le test de Student et le test T apparié ont été utilisés pour comparer les résultats de développement neuropsychologique.		
Conclusion générale des auteurs		Le développement cognitif et autres aspects neuropsychologiques de développement se sont améliorés après un régime cétogène mais qu'aucune différence n'a été observée par rapport à un groupe de syndrome de Dravet sans alimentation cétogène.		
Financement de l'étude		L'étude a été financée par la National Natural Science Foundation of China (NSFC) [grant numbers 81371434, 81771409].		
Déclaration des conflits d'intérêts		Pas mentionné		
Approbation éthique		Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique de l'hôpital de Xiangya de la Central South University en Chine.		
Qualité méthodologique		ASPC = Faible		

ANNEXE E

Extraction des données scientifiques

Tableau E-1 Schwartz, 1989 – Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (n)	Intervention (n)	Comparateurs (n)	Paramètres évalués		Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats			
									4 :1	TCM	TCM-mod.	Valeur p
Schwartz, 1989 Royaume -Uni	Étude de cohorte prospective Durée du suivi: Au moins 6 semaines	Épilepsie réfractaire - enfants (55) - adultes (4) Certains enfants ont changés d'intervention en cours de protocole en raison d'une réponse non- adéquate ou la présence d'effets indésirables Le nombre total d'interventions analysées est alors de 63	- Classique 4:1 (15, final 24) - TCM (22, final 27) - TCM modifié (13, final 12) - TCM puis classique (9)	s.o.	Efficacité							
					Réduction de la fréquence des crises de >50%*	Tous les enfants	6 sem	n (%)	22* (92)	21* (78)	8* (67)	n.d.
						<5 ans	6 sem	n (%)	17* (74)			s.o.
						5-10 ans	6 sem	n (%)	25* (93)			s.o.
						11-15 ans	6 sem	n (%)	8* (89)			s.o.
						>15 ans	6 sem	n (%)	2* (50)			s.o.
					Réduction de la fréquence des crises de 50 à 90 %	Tous les enfants	6 sem	n (%)	11 (46)	11 (41)	3 (25)	n.d.
						<5 ans	6 sem	n (%)	6 (26)			s.o.
						5-10 ans	6 sem	n (%)	14 (52)			s.o.
						11-15 ans	6 sem	n (%)	4 (44)			s.o.
						>15 ans	6 sem	n (%)	2 (50)			s.o.
					Réduction de la fréquence des crises de >90%	Tous les enfants	6 sem	n (%)	11 (46)	10 (37)	5 (42)	n.d.
						<5 ans	6 sem	n (%)	11 (48)			s.o.
						5-10 ans	6 sem	n (%)	11 (41)			s.o.
						11-15 ans	6 sem	n (%)	4 (44)			s.o.
						>15 ans	6 sem	n (%)	0 (0)			s.o.
					Adhésion							
					Taux de non-complétion (enfants)		6 sem	n (%)	1 (2)			n.d.
					Taux de non-complétion (adultes)		6 sem	n (%)	1 (25)			n.d.
					Innocuité							
					Nausée, vomissements et inconfort abdominal pendant l'initiation de la diète		6 sem	%		≈ 50		n.d.
					Stéatorrhée		6 sem	n (%)	1 (4)	0	0	n.d.
					Somnolence dans les premiers jours de la diète (enfant)		6 sem	%	25			n.d.
					Retard de croissance à court-terme		6 sem	%	0			n.d.
					Arrêt de la croissance (poids, longueur et circonférence crânienne) chez des enfants de moins de 1 an (sur une période de 6 mois)		6 sem	n (%)	2 (3)			n.d.
Conclusion des auteurs : Le régime cétoène classique (4 :1), le régime TCM et le régime TCM modifié sont tous efficaces pour traiter l'épilepsie réfractaire. Remarques : Les résultats suggèrent que ces régimes peuvent être efficace en pédiatrie pour des patients de tous les âges. Toutefois, les résultats des enfants plus âgés (jusqu'à 15 ans) sont moins encourageants. Des analyses de variances n'ont montré aucune différence pour les 2 sexes et aucune différence concernant le type d'épilepsie (8 types de crises au total). Les diarrhées et vomissement étaient plus fréquents pour les MCT. Limites et Biais : Conclusion sur les plus de 15 ans basée sur trop petit nombre de patients. Le changement de formulation des anticonvulsivants aurait dû être fait avant la période d'évaluation pré-régime, car elle peut avoir affecté l'absorption des médicaments. La période de suivi est trop courte (6 semaines)												

* Résultats calculés par l'INESSS à partir des données de l'article.

Tableau E-2 Seo, 2007 – Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet

Auteur, Année, pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats		
								Régime cétogène classique 4 :1	Régime cétogène classique 3 :1	Valeur p
Seo, 2007 Corée du Sud	ECRA Durée de suivi : 3 mois	Enfants de 4 mois à 16 ans avec épilepsie réfractaire (76)	Régime classique 4 :1 (40)	Régime classique 3 :1 (36)	Efficacité					
					Réduction de la fréquence des crises de >50% *	3 mois	n (%)	34 (85) *	26 (72) *	0,041
					Réduction de la fréquence des crises de >90% *	3 mois	n (%)	24 (60) *	13 (36) *	n.d.
					Réduction de la fréquence des crises de 50-75 %	3 mois	n (%)	8 (20)	9 (25)	n.d.
					Réduction de la fréquence des crises de 75-90 %	3 mois	n (%)	2 (5)	4 (11)	n.d.
					Réduction de la fréquence des crises de 90-99 %	3 mois	n (%)	2 (5)	2 (6)	n.d.
					Élimination complète des crises	3 mois	n (%)	22 (55)	11 (31)	n.d.
					Adhésion					
					N'a pas terminé l'intervention	6 mois	n (%)	6 (15)	6 (17)	N.S.
					Arrêt en raison de troubles gastrointestinaux	6 mois	n (%)	1 (3)	2 (6)	n.d.
					Arrêt en raison d'une pancréatite aigüe	6 mois	n (%)	0 (0)	1 (3)	n.d.
					Innocuité					
					Symptômes gastrointestinaux (nausée, vomissements, diarrhée, constipation, difficulté alimentaire)	3 mois	n (%)	14 (36)	5 (14)	0,038
					Pneumonie par aspiration	3 mois	n (%)	1 (3)	2 (6)	N.S.
					Maladie infectieuse non-spécifique (pneumonie, état septique, maladie fébrile)	3 mois	n (%)	2 (5)	3 (8)	N.S.
					Diminution de la densité osseuse	3 mois	n (%)	7 (18)	5 (14)	N.S.
					Calculs biliaires	3 mois	n (%)	2 (5)	0 (0)	N.S.
					Stéatose hépatique	3 mois	n (%)	0 (0)	2 (6)	N.S.
					Néphrocalcinose	3 mois	n (%)	1 (3)	1 (3)	N.S.
					Déséquilibre électrolytique	3 mois	n (%)	6 (15)	2 (6)	N.S.
					Acide urique élevé	3 mois	n (%)	3 (8)	8 (22)	N.S.
					Hypercholestérolémie	3 mois	n (%)	16 (40)	11 (31)	N.S.
					hypo-HDL	3 mois	n (%)	2 (5)	4 (11)	N.S.
					Hypertriglycéridémie	3 mois	n (%)	12 (30)	9 (25)	N.S.
					AST/ALT élevés	3 mois	n (%)	0 (0)	2 (6)	N.S.
					Lipase/amylase élevées	3 mois	n (%)	0 (0)	1 (3)	N.S.
Conclusion des auteurs : Le régime cétogène 4 : 1 a montré une plus grande efficacité que le régime 3 : 1 dans le traitement de l'épilepsie réfractaire chez l'enfant avec un résultat d'absence de crise plus élevé. La tolérance était meilleure avec le régime 3 : 1 que le régime 4: 1 avec des symptômes gastro-intestinaux moins fréquents. Limites : Les limites comprennent une attribution de traitement en mode ouvert et l'absence d'une évaluation masquée des paramètres évalués. Un risque d'erreurs subjectives des parents est présente, en particulier lorsque les enfants souffrent d'épilepsie myoclonique et d'absence susceptible de ne pas être décelées. Les crises nocturnes peuvent également avoir été manquées. Chez les enfants avec de nombreuses crises quotidiennes de multiples types, il était difficile pour les parents de compter toutes les crises, et plusieurs fois, des estimations approximatives ont été données.										

Tableau E-3 Kossoff, 2008 – A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats		
								Régime cétogène	ACTH	Valeur p
Kossoff, 2008 États-Unis	Étude de cohorte rétrospective Durée du suivi: Au moins 6 mois	Nourrissons avec spasmes infantiles (23)	Régime cétogène (formule) en première intention (13)	Hormone corticotrope; ACTH en première intention (10)	Efficacité					
					Absence de crise (pendant 24h)	1 mois	n (%)	8 (62)	18 (90)	0,06
					Temps pour atteindre l'absence de crise	s.o.	Nombre de jours médian	4	6,5	0,18
					Récidives après disparition des crises	6 mois	n (%)	1 (13)	6 (33)	0,23
					Retards de développement	≈12 mois	n (%)	5 (38)	7 (38)	0,28
					Adhésion					
					Taux de non-complétion	6 mois	n (%)	2 (15)	0 (0)	n.d.
					Innocuité					
					Irritabilité		n (%)	0 (0)	12 (60)	n.d.
					Gain de poids excessif		n (%)	0 (0)	6 (30)	n.d.
					Insomnie		n (%)	0 (0)	2 (10)	n.d.
					Hypertension		n (%)	0 (0)	1 (5)	n.d.
					Reflux gastro-œsophagien		n (%)	1 (8)	0 (0)	n.d.
					Constipation		n (%)	1 (8)	0 (0)	n.d.
					Perte de poids		n (%)	1 (8)	0 (0)	n.d.
					Intolérance à la formule cétogène		n (%)	1 (8)	0 (0)	n.d.
					Dyslipidémie		n (%)	0 (0)	0 (0)	n.d.
					Calculs rénaux		n (%)	0 (0)	0 (0)	n.d.
Acidose lactique		n (%)	0 (0)	0 (0)	n.d.					
Tout effet indésirable		n (%)	4 (31)	16 (80)	0,006					
Conclusion des auteurs : Le régime cétogène permet de faire cesser les crises épileptiques dans près de deux tiers des cas (comparé à 90% des cas pour l'ACTH) et occasionne moins d'effets indésirables et de rechutes que l'ACTH. Remarques : Si des crises épileptiques persistaient après 1 mois de régime cétogène, un nouveau traitement était entrepris, soit l'ACTH (4/13) ou le topiramate (1/13), ce qui rendait impossible d'établir des résultats d'adhésion pour ces patients. Limites : La nature rétrospective et le petit nombre de patients ne permettaient pas d'analyser tous les paramètres d'un régime cétogène (p. ex. rapport non-glucide/glucide, période de jeûne) qui pourraient être plus avantageux ni les paramètres démographiques des patients qui pourraient être plus susceptibles de répondre à un régime cétogène. Seuls des EEG de routine ont été obtenus et il aurait été possible qu'une vidéo prolongée de EEG puisse capturer l'électrographie des spasmes. Il y avait certainement un potentiel biais des médecins et des parents dans la façon dont le KD a été offert option de traitement, qui serait éliminée dans une perspective, étude randomisée. Biais : Biais de sélection : étude non-randomisée, options de traitement choisies par les parents et le médecin; biais de performance et de détection : étude en mode ouvert où les cas ne cessant pas leurs crises dans le 1 ^{er} mois d'un régime cétogène changeaient de traitement; biais d'attrition : données incomplètes pour l'évaluation du paramètre de l'adhésion.										

Tableau E-4 Neal, 2008 – The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats				
								Régime cétogène	Contrôle	Valeur p		
Neal, 2008 Royaume -Uni	ECRA Durée de suivi : 3 mois	Enfants de 2 à 16 ans avec épilepsie réfractaire provoquant plus de 7 crises par semaine (145)	Régime cétogène classique 3 :1 ou 4 :1 (37) ou aux triglycérides à chaîne moyenne (36) (total 73)	Contrôle, soins habituels (72)	Efficacité							
					Réduction de la fréquence des crises de >50%		3 mois	n (%)	28 (38)	4 (6)	<0,0001	
					Réduction de la fréquence des crises de >90%		3 mois	n (%)	5 (7)	0 (0)	0,0582	
					Absence de crise		3 mois	n (%)	1 (1)	0 (0)	n.d.	
					Fréquence moyenne des crises comparée au niveau basal chez les sujets ayant terminés l'étude		3 mois	Taux moyen % (IC 95%)	N=54 62,0 (50-74)	N=49 136,9 (105-169)	<0,0001	
					Fréquence médiane des crises comparée au niveau basal chez les sujets ayant terminés l'étude		3 mois	Taux médian % (ET, EI)	N=54 47,7 (43, 0-200)	N=49 106,3 (111, 28-575)	n.d.	
					Adhésion							
					N'ont pas participé à l'étude à la suite de l'assignation aléatoire		s.o.	n/N (%)	8/73 (11)	8/72 (11)	s.o.	
					Arrêt de la diète	Dû à l'intolérance		3 mois	n/N (%)	6/65 (9)	s.o.	s.o.
						Dû à l'inefficacité (augmentation des crises)		3 mois	n/N (%)	1/65 (2)	s.o.	s.o.
						Dû à l'insatisfaction parentale		3 mois	n/N (%)	3/65 (5)	s.o.	s.o.
					Innocuité							
					Chez les 55 sujets ayant complété la diète pendant 3 mois	Vomissements		3 mois	n (%)	13 (24)	s.o.	s.o.
						Diarrhée		3 mois	n (%)	7 (13)	s.o.	s.o.
						Douleur abdominale		3 mois	n (%)	5 (9)	s.o.	s.o.
Constipation		3 mois	n (%)	18 (33)		s.o.	s.o.					
Besoin de médicament contre la constipation		3 mois	n (%)	13 (24)		s.o.	s.o.					
Hématurie (besoin de médicament pour prévention lithiase)		3 mois	n (%)	1 (2)		s.o.	s.o.					
Manque d'énergie		3 mois	n (%)	13 (24)		s.o.	s.o.					
Faim		3 mois	n (%)	12 (22)		s.o.	s.o.					
Conclusion des auteurs : Le régime cétogène est efficace (taux de réponse similaire aux plus récents anticonvulsivants) et devrait être inclus dans la prise en charge des enfants souffrant d'épilepsie réfractaire. Cependant, le régime n'est pas sans effets secondaires possibles, ce qui devrait peser dans la balance des risques et bénéfices des autres lors de la planification de la gestion de ces enfants. Limites : La documentation des crises par les participants n'est probablement pas complète ou exacte (p. ex. : crises nocturnes) et a possiblement évolué au cours de la durée de l'étude. Biais : L'étude n'a pas été menée en double-insu. Bien qu'il soit impossible de cacher le traitement aux enfants, leurs parents et à la nutritionniste, une autre personne aurait pu faire la collecte et l'analyse des données. Un plus grand taux d'abandon dans un groupe est rapporté, mais a effectué une analyse ITT.												

EI: écart interquartile; Écart-type; IC: intervalle de confiance

Tableau E-5 Neal, 2009 – A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy

Auteur, Année, pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats							
								Régime cétogène classique	Régime TCM	Valeur p					
Neal, 2009 Royaume-Uni	ECRA Durée de suivi : 3, 6 et 12 mois	Enfants de 2 à 16 ans avec épilepsie réfractaire provoquant plus de 7 crises par semaine (145)	Régime cétogène classique (73) Ratio entre 2 : 1 et 5 : 1 (majorité 4 :1). MCT entre 40-45 et 60 % de l'énergie	Régime triglycéride à chaîne moyenne (72)	Efficacité										
					Réduction de la fréquence des crises de >50%	3 mois	n (%)	18 (25) [n=73]	21 (29) [n=72]	0,578					
						6 mois	n (%)	18 (25) [n=73]	14 (19) [n=72]	0,549					
						12 mois	n (%)	13 (18) [n=73]	16 (22) [n=72]	0,539					
					Réduction de la fréquence des crises de >90%	3 mois	n (%)	5 (7) [n=73]	2 (3) [n=72]	0,442					
						6 mois	n (%)	6 (8) [n=73]	4 (6) [n=72]	0,745					
						12 mois	n (%)	7 (10) [n=73]	7 (10) [n=72]	1,000					
					Absence de crise	3 mois	n (%)	1 (1) [n=73]	1 (1) [n=72]	n.d.					
						6 mois	n (%)	1 (1) [n=73]	0 (0) [n=72]	n.d.					
						12 mois	n (%)	4 (5) [n=73]	3 (4) [n=72]	n.d.					
					Fréquence moyenne des crises comparée au niveau basal	3 mois	Taux moyen (ET), %	66,50 (47,34) [n=45]	68,85 (59,47) [n=49]	0,834					
						6 mois	Taux moyen (ET), %	48,53 (43,21) [n=30]	67,62 (62,36) [n=34]	0,165					
						12 mois	Taux moyen (ET), %	40,83 (37,77) [n=22]	53,16 (55,10) [n=25]	0,382					
					Fréquence médiane des crises comparée au niveau basal	3 mois	Taux médian (intervalle), %	58,14 (0-200,00) [n=45]	58,12 (0-385,71) [n=49]	n.d.					
						6 mois	Taux médian (intervalle), %	37,51 (0-160,53) [n=30]	62,05 (0-300,00) [n=34]	n.d.					
						12 mois	Taux médian (intervalle), %	36,55 (0-123,72) [n=22]	31,29 (0-196,52) [n=25]	n.d.					
					Diminution des anticonvulsivants	3 mois	n (%)	26 (36) [n=73]	27 (38) [n=72]	0,841					
					Adhésion										
					Arrêt de la diète (cumulatif)	3 mois	n/N (%)	10/61 (16)	15/64 (23)	n.d.					
						6 mois	n/N (%)	19/61 (31)	26/64 (41)	n.d.					
						12 mois	n/N (%)	25/61 (41)	32/64 (50)	n.d.					
					Innocuité										
					Vomissements	3 mois	n/N (%)	13/47 (28)	11/42 (26)	N.S.					
						6 mois	n/N (%)	9/25 (36)	7/32 (22)	N.S.					
						12 mois	n/N (%)	9/20 (45)	3/23 (13)	<0,05					
					Diarrhée	3 mois	n/N (%)	7/47 (15)	6/42 (14)	N.S.					
						6 mois	n/N (%)	1/25 (4)	4/32 (13)	N.S.					
						12 mois	n/N (%)	2/20 (10)	4/23 (17)	N.S.					
					Douleur abdominale	3 mois	n/N (%)	5/47 (11)	8/42 (19)	N.S.					
						6 mois	n/N (%)	2/25 (8)	4/32 (13)	N.S.					
						12 mois	n/N (%)	2/20 (10)	4/23 (17)	N.S.					
					Constipation	3 mois	n/N (%)	21/47 (45)	14/42 (33)	N.S.					
						6 mois	n/N (%)	12/25 (48)	13/32 (41)	N.S.					
						12 mois	n/N (%)	9/20 (45)	9/23 (39)	N.S.					
					Manque d'énergie	3 mois	n/N (%)	17/47 (36)	6/42 (14)	<0,05					
						6 mois	n/N (%)	2/25 (8)	5/32 (16)	N.S.					
						12 mois	n/N (%)	2/20 (10)	3/23 (13)	N.S.					
					Faim	3 mois	n/N (%)	12/47 (26)	14/42 (33)	N.S.					
						6 mois	n/N (%)	6/25 (24)	6/32 (19)	N.S.					
						12 mois	n/N (%)	5/20 (25)	4/23 (17)	N.S.					
					Problème de goût	3 mois	n/N (%)	10/47 (21)	7/42 (17)	N.S.					
						6 mois	n/N (%)	4/25 (16)	11/32 (34)	N.S.					
						12 mois	n/N (%)	3/20 (15)	5/23 (22)	N.S.					
Conclusion des auteurs : L'efficacité et la tolérabilité des régimes cétogènes classique et TCM sont comparables dans le traitement de l'épilepsie infantile. Remarque : Les 3 cas qui ont cessé la diète dû à des diarrhées excessives étaient sur régime TCM. Quatre des cinq cas qui ont cessé la diète dû à une augmentation des crises étaient sur le régime classique. Limites et biais : Aucun changement de médication dans les 3 premiers mois seulement, donc est-ce que les résultats à 6 ou 12 mois sont uniquement dû à la diète ? L'analyse était basée uniquement sur les crises quotidiennes au cours des 28 jours précédant chaque time point et ne tenait pas compte des chiffres sur l'ensemble de la période de 3 mois. L'étude n'a pas été randomisée en double-aveugle. Bien qu'il soit impossible de cacher le traitement aux enfants, leurs parents et à la nutritionniste, une autre personne aurait pu faire la collecte et l'analyse des données.															

Tableau E-6 Porta, 2009 – Comparison of seizure reduction and serum fatty acid levels after receiving the ketogenic and modified Atkins diet

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats			
								Régime cétogène classique	Régime Atkins modifié	Valeur p	
Porta, 2009 France	Étude de cohorte rétrospective Durée : régime cétogène classique : 1 à 24 mois (médiane 5 mois); régime Atkins modifié : 1 à 6 mois (médiane 3 mois)	Enfants âgés entre 11 mois et 12 ans avec épilepsie réfractaire provoquant plus de 2 crises par semaine (27)	Régime cétogène classique 4 :1 ou 3 :1 (17)	Régime Atkins modifié 60% lipides, 30% protéines, et 10% glucides (10)	Efficacité						
					Réduction de la fréquence des crises de >50%	1 mois	n (%)	10 (59)	5 (50)	0,28	
						3 mois	n (%)	11 (65)	2 (20)	0,03	
						6 mois	n (%)	7 (41)	2 (20)	0,24	
						12 mois	n (%)	4 (24)	1 (10)	n.d.	
					Réduction de la fréquence des crises de >90%	1 mois	n (%)	5 (18)	2 (20)	n.d.	
						3 mois	n (%)	2 (12)	1 (10)	n.d.	
						6 mois	n (%)	2 (12)	2 (20)	n.d.	
						12 mois	n (%)	1 (6)	1 (10)	n.d.	
					Absence de crises	12 mois	n (%)	3 (18)	n.d.	n.d.	
					Adhésion						
					Arrêt du régime dû à l'inefficacité du régime		6 mois	n (%)	7 (41)	4 (40)	
					Arrêt du régime dû à une intolérance		6 mois	n (%)	1 (6)	2 (2)	
					Arrêt du régime		12 mois	n (%)	11 (65)	8 (80)	n.d.
					Innocuité						
Troubles digestifs			n (%)	2 (12)	1 (10)	n.d.					
Effets indésirables majeurs			n (%)	0 (0)	0 (0)	n.d.					
Conclusion des auteurs : Le régime cétogène classique et le régime Atkins modifié semblent démontrer une efficacité similaire sur une période de 6 mois chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire. Le régime Atkins modifié était bien toléré. Les patients répondant à l'un ou l'autre de ces régimes avaient des taux sériques d'acide arachidonique diminués. Remarques : Deux enfants ont pu passer du régime classique au régime Atkins modifié sans diminution ultérieure de l'efficacité. Limites : Les auteurs ne mentionnent pas de limites. Biais :Le design rétrospectif introduit un biais de sélection.											

Tableau E-7 Groomes, 2011 – Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets?

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Temps de suivi	Indice d'efficaci té	Résultats			
								Régime cétogène classique 4 :1	Régime cétogène classique 3 :1	Régime Atkins modifié	Valeur p
Groom es, 2011	Étude observationnelle prospective	Enfants et adultes de 4 à 20 ans avec absence épileptique	Régime cétogène classique 4 :1 (4), 3 :1 (4) et régime Atkins modifié (13)	s.o.	Efficacité						
					Réduction de la fréquence des crises de >50%	1 mois	n (%)	3 (75)	3 (75)	10 (77)	n.d.
						3 mois	n (%)	3 (75)	3 (75)	12 (92)	n.d.
					Réduction de la fréquence des crises de >90%	1 mois	n (%)	2 (50)	2 (50)	4 (31)	n.d.
						3 mois	n (%)	2 (50)	2 (50)	6 (46)	n.d.
					Absence de crise	1 mois	n (%)	1 (25)	2 (50)	1 (8)	n.d.
3 mois	n (%)	1 (25)	1 (25)	2 (15)		n.d.					
Conclusion des auteurs : Les régimes cétogènes classiques et Atkins modifiés semblent être efficaces pour traiter l'absence épileptique réfractaire. Limites : Il existe plusieurs limites à cette étude rétrospective. Peu de preuve d'amélioration électrographique ont été observée ; il est possible que les enfants semblent mieux cliniquement pour les parents cliniquement alors qu'ils continuent à présenter des anomalies EEG importantes. D'autre part, seuls des résultats à court terme (p. ex. 6 à 12 mois) étaient généralement disponibles. Biais : Biais de sélection : étude non-randomisé, sans dissimulation, possibilité de sélection de cas positif, possibilité de mauvais diagnostic; biais de performance et de détection : étude non à l'aveugle, données (EEG) manquantes											

Tableau E-8 Miranda, 2011 – 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?

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués		Durée du suivi	Indice d'efficacité	Résultats		
									Régime cétogène classique	Régime Atkins modifié	Valeur p
Miranda, 2011 Danemark	Étude de cohorte prospective comparée à une cohorte rétrospective Durée du suivi: 6 mois	Enfants âgés entre 1,1 et 15,6 ans avec épilepsie réfractaire provoquant plus d'une crise par semaine (83)	Régime cétogène classique (50) Plusieurs avec formule nutritionnelle	Régime Atkins modifié (33)	Efficacité						
					Tous les sujets	Réduction de la fréquence des crises >50%	6 mois	n (%)	30 (60)	13 (39)	0,06
						Réduction de la fréquence des crises >90%	6 mois	n (%)	17 (34)	6 (18)	0,11
					Sujets d' âge correspondant (régime Atkins modifié : 6,1 ans; n=23)	Réduction de la fréquence des crises >50%	6 mois	n (%)	30 (60)	10 (43)	n.d.
						Réduction de la fréquence des crises >90%	6 mois	n (%)	17 (34)	5 (22)	0,29
					Innocuité						
					Tous les sujets	Nausée/vomissement		n (%)	5 (10)	1 (3)	0,23
						Hypercétose (1 ^{ère} semaine)		n (%)	2 (4)	1 (3)	0,82
						Fatigue (au-delà de 1 semaine)		n (%)	8 (16)	7 (21)	0,55
						Besoin de traitement préventif contre la constipation		n (%)	50 (100)	33 (100)	1
						Aucun effet indésirable significatif (au-delà de 1 semaine)		n (%)	39 (78)	25 (75)	0,81
						Augmentation du taux de cholestérol total de >8 mmol/L (au-delà de 1 mois)		n (%)	1 (2)	2 (6)	0,33
						Augmentation du taux de triglycérides de >2,5 mmol/L (au-delà de 1 mois)		n (%)	3 (6)	0 (0)	0,15
Conclusion des auteurs : Cette étude suggère que le régime Atkins modifié est tout aussi efficace que le régime cétogène classique pour réduire la fréquence des crises chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire.											
Limites : Les sujets traités avec le régime cétogène classique faisait partie d'une cohorte rétrospective et la moyenne des sujets ayant commencés le régime Atkins modifié était plus âgée.											
Biais : Biais de sélection : étude non-randomisée, options de traitement choisies par les parents et le médecin, les sujets plus âgés choisissent davantage le régime Atkins modifié; biais de performance et de détection : étude non à l'aveugle, évaluation par les parents, données (EEG) manquantes; biais d'attrition : données incomplètes pour l'évaluation du paramètre de l'adhésion. Les cas de désistement avant le début (3 pour MAD) et d'abandon dans le 1 ^{er} mois (2 pour MAD) ont été exclus de l'analyse.											

Tableau E-9 Raju, 2011 – Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: A randomized open labeled study

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats		
								Régime cétogène classique 4 :1	Régime classique 2,5 :1	Valeur p
Raju, 2011 Inde	ECRA Durée de suivi : 3 mois	Enfants de 6 mois à 5 ans avec épilepsie réfractaire (38)	Régime classique 4 :1 (19)	Régime classique 2,5 :1 (19)	Efficacité					
					Réduction de la fréquence des crises de >50%	3 mois	n (%)	11 (58)	12 (63)	N.S.
					Absence de crise	3 mois	n (%)	5 (26)	4 (21)	N.S.
					Adhésion					
					N'a pas terminé l'intervention	3 mois	n (%)	3 (16)	3 (16)	n.d.
					Arrêt en raison du contrôle des crises non satisfaisant	3 mois	n (%)	1 (5)	2 (11)	n.d.
					Arrêt en raison d'un refus de s'alimenter	3 mois	n (%)	1 (5)	1 (5)	n.d.
					Arrêt en raison d'une incapacité d'adaptation de la famille	3 mois	n (%)	1 (5)	0 (0)	n.d.
					Innocuité					
					Constipation	3 mois	n (%)	5 (26)	3 (16)	0,038
					Perte de poids	3 mois	n (%)	3 (16)	1 (5)	N.S.
					Hospitalisation en raison d'infection des voies respiratoires inférieures	3 mois	n (%)	2 (11)	1 (5)	N.S.
					Cholestérol total	3 mois	Taux ± ET, mg/dl	132 ± 31	143 ± 17	0,06
					Triglycérides	3 mois	Taux ± ET, mg/dl	114 ± 41	133 ± 53	0,66
					VLDL	3 mois	Taux ± ET, mg/dl	26 ± 36	26 ± 12	0,12
					LDL	3 mois	Taux ± ET, mg/dl	107 ± 41	117 ± 18	0,69
HDL	3 mois	Taux ± ET, mg/dl	36 ± 7	43 ± 10	0,06					
Conclusion des auteurs : Le régime cétogène 2,5 : 1 est efficace pour réduire les crises épileptiques, qui peut possiblement entraîner moins d'effets indésirable lorsque comparé au régime 4 :1. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les profils lipidiques à jeun de base et à 3 mois de régime dans les deux groupes. Limites : Les limites comprennent une conception d'étude en mode ouvert, une petite taille de l'échantillon et un risque d'erreurs subjectives des parents, en particulier lorsque les enfants souffrent d'épilepsie myoclonique et d'absence susceptible de ne pas être décelées. Les crises nocturnes peuvent également avoir été manquées. Aucune estimation de la taille de l'échantillon n'a été effectuée. Biais : Les enfants présentant des erreurs innées de métabolisme connues ou suspectées, une maladie systémique ou des causes d'épilepsie pouvant être corrigées chirurgicalement ont été exclus.										

Tableau E-10 El-Rashidy 2013 – Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateurs (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats				
								ketoCal 4 :1 (I)	Atkins modifié (II)	Contrôle (III)	Valeur p	
El-Rashidy, 2013 Égypte	ECRA Durée de suivi : 3 et 6 mois	Enfants de 12 à 36 mois avec épilepsie réfractaire (40)	Régime ketoCal 4 :1 (10)	Régime Atkins modifié (15) Contrôle, soins habituels (15)	Efficacité							
					Taux de changement de fréquence des crises	3 mois	Moyenne ± ET, %	-57,95 ± 17,73	-7,04 ± 12,68	+6,22 ± 34,41	I vs II : 0,000 I vs III : 0,000 II vs III :0,220	
						6 mois	Moyenne ± ET, %	-70,79 ± 19,26	-28,03 ± 21,39	-8,31 ± 46,81	I vs II : 0,000 I vs III :0,000 II vs III :0,005	
					Taux de changement de sévérité des crises	3 mois	Moyenne ± ET, %	-31,95 ± 18,71	-16,03 ± 7,06	-0,45 ± 4,91	I vs II : 0,071 I vs III : 0,000 II vs III : 0,000	
						6 mois	Moyenne ± ET, %	-35,89 ± 19,40	-37,63 ± 4,75	-1,79 ± 7,94	I vs II : 0,562 I vs III : 0,000 II vs III : 0,000	
					Adhésion							
					Arrêt du régime en raison d'une intolérance	3 mois	n (%)	2 (20)	2 (13)	s.o.	n.d.	
					Innocuité							
					Vomissement	3 mois	%	0	30,8	s.o.	n.d.	
					Constipation	3 mois	%	25	15,4	s.o.	n.d.	
					Diarrhée	3 mois	%	12,5	15,4	s.o.	n.d.	
					Dysphagie	3 mois	%	12,5	23,1	s.o.	n.d.	
					Poids	Basal	Variance de la Cote z (f)	0,435			>0,05	
						3 mois	Variance de la Cote z (f)	1,163			>0,05	
						6 mois	Variance de la Cote z (f)	0,453			>0,05	
					ICM	Basal	Variance de la Cote z (f)	0,979			>0,05	
						3 mois	Variance de la Cote z (f)	2,231			>0,05	
						6 mois	Variance de la Cote z (f)	3,664 (I vs III : valeur t =1,77 et p<0,05)			<0,05	
					Triglycérides	3 mois	Moyenne ± ET, mg/dl	99,50 ± 22,94	80,80 ± 21,03	82,00 ± 21,64	0,087	
						6 mois	Moyenne ± ET, mg/dl	98,75 ± 20,98	83,77 ± 22,54	82,07 ± 21,53	0,203	
					Cholestérol total	3 mois	Moyenne ± ET, mg/dl	138,90 ± 31,41	120,53 ± 16,13	101,00 ± 11,10	0,000	
						6 mois	Moyenne ± ET, mg/dl	140,75 ± 38,00	146,08 ± 9,48	101,00 ± 11,86	0,000	
					LDL	3 mois	Moyenne ± ET, mg/dl	83,10 ± 14,40	89,20 ± 8,33	79,13 ± 16,71	0,136	
						6 mois	Moyenne ± ET, mg/dl	80,75 ± 15,06	98,46 ± 6,16	78,87 ± 17,10	0,001	
					HDL	3 mois	Moyenne ± ET, mg/dl	31,70 ± 6,67	14,80 ± 7,36	12,73 ± 1,67	0,000	
						6 mois	Moyenne ± ET, mg/dl	37,63 ± 15,27	14,08 ± 7,83	13,27 ± 2,22	0,000	
Conclusion des auteurs : Les régimes céto­gènes Atkins et classiques sont efficaces pour diminuer la fréquence et la gravité des crises lors d'épilepsie infantile réfractaire, une efficacité davantage évidente par l'utilisation d'une formule thérapeutique céto­gène. De plus, les patients ont montré un meilleur schéma de croissance avec la formule céto­gène. Comme la tolérabilité des deux modalités était encourageante, il est prudent de conseiller comme traitement adjuvant la formule céto­gène chaque fois que possible. Le profil lipidique des patients sur régime céto­gène était dans les limites normales pour l'âge et le sexe pendant la période d'étude. Limites : Le nombre de patients dans chaque groupe est très petit Biais : L'étude n'a pas été randomisée en double-aveugle.												

Tableau E-11 Kang, 2013 – Seizure outcome of infantile spasms with focal cortical dysplasia

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats			
							Régime cétogène	1,2 ou 3 médicaments anti- hyperépileptiques	Chirurgie de résection	Valeur p
Kang, 2013 République de Corée	Étude de cohorte rétrospective ou série de cas Durée moyenne de suivi de 33,5 mois	Spasmes infantiles avec dysplasie corticale focale (51) Sujets avec épilepsie réfractaire à 3 médicaments (44)	Régime cétogène (21)	Médicaments antiépileptique (51) Chirurgie de résection (30)	Efficacité					
					Absence de crise	n (%)	7 (33)	8 (16)	22 (73)	n.d.
Conclusion des auteurs : Les crises d'épilepsie infantile avec dysplasie corticale focale peuvent être traitées avec succès chez la plupart des patients en appliquant activement divers traitements, y compris le régime cétogène et la chirurgie.										
Limites : Série de cas présentant entre autres l'efficacité d'un régime cétogène non caractérisé.										
Biais : Biais de sélection : étude rétrospective non-randomisé, sans dissimulation ; biais de performance et de détection : étude non à l'aveugle, données manquantes (EEG, caractérisation du régime cétogène, traitement de certains patients, statistique de comparaison; biais d'attrition : aucune information à ce sujet										

Tableau E12 Sharma, 2013 – Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués		Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats			
									Régime Atkins modifié	Contrôle	Valeur p	
Sharma, 2013 Inde	ECRA Durée de suivi : 3 mois	Enfants de 2 à 14 ans avec épilepsie réfractaire provoquant des crises quotidiennes (102)	Régime Atkins modifié (50)	Contrôle, soins usuels (52)	Efficacité							
					Réduction de la fréquence des crises de >50%		3 mois	n (%)	26 (52)	6 (11,5)	0,001	
					Réduction des crises de >90%		3 mois	n (%)	15 (30)	4 (8)	0,003	
					Absence de crise		3 mois	n (%)	5 (10)	0 (0)	n.d.	
					Fréquence moyenne des crises comparée au niveau basal		3 mois	Taux (IC 95%), %	59 ± 54 (44-74,5)	95,5 ± 48 (82-109)	0,003	
					Fréquence médiane des crises comparée au niveau basal		3 mois	Taux (EI), %	37 (7-107)	100 (75-123)	0,003	
					Adhésion							
					N'ont pas terminé l'étude		3 mois	n/N (%)	4/50 (8)	3/52 (6)	n.d.	
					Arrêt de la diète	En raison d'effets indésirable	3 mois	n/N (%)	3/50 (6)	s.o.	s.o.	
						En raison de la diète trop restrictive	3 mois	n/N (%)	1/50 (2)	s.o.	s.o.	
					Innocuité							
					Constipation		3 mois	n (%)	23 (46)	s.o.	s.o.	
					Anorexie		3 mois	n (%)	9 (18)	s.o.	s.o.	
					Vomissements		3 mois	n (%)	5 (10)	s.o.	s.o.	
					Léthargie		3 mois	n (%)	3 (6)	s.o.	s.o.	
					Infections des voies respiratoires inférieures		3 mois	n (%)	2 (4)	s.o.	s.o.	
					Encéphalopathie hyperammonémique		3 mois	n (%)	1 (2)	s.o.	s.o.	
Conclusion des auteurs : Le régime cétogène est efficace et devrait être inclus dans la prise en charge des enfants souffrants d'épilepsie réfractaire. Cependant, le régime n'est pas sans effets secondaires possibles, ce qui devrait peser dans la balance des risques et bénéfices des autres lors de la planification de la gestion de ces enfants. Limites : Les limites comprennent une conception d'étude non à l'aveugle conception et l'absence d'une évaluation masquée des paramètres évalués. Un risque d'erreurs subjectives des parents est présente, en particulier lorsque les enfants souffrent d'épilepsie myoclonique et d'absence susceptible de ne pas être décelées. Les crises nocturnes peuvent également avoir été manquées. Chez les enfants avec de nombreuses crises quotidiennes de multiples types, il était difficile pour les parents de compter toutes les crises, et plusieurs fois, des estimations approximatives ont été données. Biais : -												

EI: écart interquartile; IC: intervalle de confiance

Tableau E-13 Ghazavi, 2014 – The ketogenic and Atkins diets effect on intractable epilepsy: a comparison

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats		
								Régime cétogène classique	Régime Atkins modifié	Valeur p
Ghazavi, 2014 Iran	Étude de cohorte prospective Durée du suivi: 3 mois	Enfants âgés entre 1 et 16 ans avec épilepsie réfractaire (40)	Régime cétogène Classique (5-10g carbohydrates) (20)	Régime Atkins modifié (20)	Efficacité					
					Réduction de la fréquence des crises >50%	3 mois	n (%)	14 (70)	14 (70)	1
					Réduction des crises de 51-75%	3 mois	n (%)	2 (10)	7 (35)	N.S.
					Réduction des crises de 75-99%	3 mois	n (%)	6 (30)	3 (15)	N.S.
					Absence de crise	3 mois	n (%)	6 (30)	4 (20)	N.S.
Conclusion des auteurs : L'efficacité des régimes Atkins et cétogène classique sur l'épilepsie réfractaire s'avère similaire. Limites : Suivi des cas de 3 mois seulement Biais : Biais de sélection : étude non-randomisé, sans dissimulation ; biais de performance et de détection : étude non à l'aveugle, données manquantes (EEG), récolte des données par questionnaire.										

N.S.: non-significatif

Tableau E-14 Wibisono, 2015 – Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats				
							Régime cétogène classique	Régime cétogène MCT	Régime Atkins modifié	Valeur p	
Wibisono, 2015 Australie	Étude de cohorte rétrospective Durée de suivi variable Régime cétogène : 16 mois (11-24) MCT : 24 mois (12-27) Atkins : 12 mois (3-24)	Enfants avec épilepsie réfractaire (48) Incertain si tous les sujets peuvent être considérés réfractaires	Régime cétogène classique (24) 4 :1 (14) 3 :1 (6) 2 :1 (3) 1 :1 (1)	Régime MCT (16) 3 :1 (4) 2 :1 (10) 1 :1 (2) Régime Atkins modifié (8)	Efficacité						
					Taux de réduction des crises de >50%	n (%)	17 (71)	16 (100)	5 (63)	n.d.	
					Réduction de la fréquence des crises >90%	n (%)	8 (33)	7 (44)	2 (25)	n.d.	
					Absence de crise	n (%)	1 (4)	1 (6)	1 (13)	n.d.	
					Adhésion						
					Arrêt du régime en raison de	Faible compliance parentale	n (%)	0 (0)	3 (19)	2 (25)	n.d.
						Refus de la nourriture	n (%)	0 (0)	1 (6)	1 (13)	n.d.
						Pierres aux reins	n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	n.d.
						Diarrhée	n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	n.d.
						Reflux gastroœsophagien	n (%)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	n.d.
						Irritabilité	n (%)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	n.d.
						Perte de poids	n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	n.d.
						Contrôle inadéquat des crises	n (%)	7 (29)	1 (6)	1 (13)	n.d.
						Mortalité	n (%)	1 (4)	1 (6)	0 (0)	n.d.
						Autre	n (%)	0 (0)	3 (19)	0 (0)	n.d.
					Innocuité						
					Constipation	n (%)	15 (63)	12 (75)	4 (50)	n.d.	
					Hypertriglycéridémie	n (%)	13 (54)	6 (38)	0 (0)	n.d.	
					Hypercholestérolémie	n (%)	6 (25)	6 (38)	2 (25)	n.d.	
					Diarrhée	n (%)	6 (25)	1 (6)	2 (25)	n.d.	
					Léthargie	n (%)	5 (21)	2 (13)	1 (13)	n.d.	
					Carence en fer	n (%)	3 (13)	3 (19)	1 (13)	n.d.	
					Reflux gastroœsophagien	n (%)	3 (13)	2 (13)	2 (25)	n.d.	
					Vomissements	n (%)	4 (17)	2 (13)	0 (0)	n.d.	
					Hypoglycémie	n (%)	1 (4)	1 (6)	1 (13)	n.d.	
					Acidose métabolique	n (%)	1 (4)	0 (0)	1 (13)	n.d.	
					Ostéopénie	n (%)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	n.d.	
					Hypercalciurie	n (%)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	n.d.	
					Hypercalcémie	n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	n.d.	
					Hypophosphatémie	n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	n.d.	
					Pierre aux reins	n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	n.d.	
					Calculs rénaux	n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	n.d.	
					Déshydratation	n (%)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	n.d.	
Conclusion des auteurs : Les 3 régimes cétogènes ont une efficacité comparable dans le contrôle des crises épileptiques et sont généralement bien tolérés. La supplémentation en citrate de potassium est un complément prophylactique efficace pour la prévention de la néphrolithiase. Remarques : 38 % des participants étaient nourris par sonde de gastrostomie percutanée. Limites : L'étude est de nature rétrospective dont l'exactitude des données peut être influencée par l'obtention de données incomplètes provenant des dossiers médicaux, des médecins et des parents des patients. La petite taille de l'échantillon et le nombre incohérent de patients entre chaque groupe de régime était également susceptible d'avoir influencé le manque de signification statistique. De plus, les complications du régime cétogène ont été suivies rétrospectivement sans aucun suivi à long terme des enfants traités. Biais : Biais de sélection : étude rétrospective non-randomisée, sans dissimulation, manque de données ; biais de performance et de détection : étude non à l'aveugle, données manquantes (EEG) caractérisation du régime cétogène, manque de subdivision l'Analyse des groupes traitement, changement de groupe traitement pour certains enfants pour différentes raisons; biais d'attrition : manque d'information à ce sujet (à quel moment du suivi?)											

Tableau E-15 De Kinderen 2016 – An economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats		
								Régime cétogène	Contrôle	Valeur p
De Kinderen, 2016 Pays-Bas	ECRA Durée de suivi : 4 mois	Enfants et adolescents de 1 à 18 ans avec épilepsie réfractaire (48)	Régime cétogène (classique, TCM ou misxte entre les deux) (26)	Contrôle, soins habituels (22)	Efficacité					
					Réduction des crises de >50%	4 mois	n (%)	13 (50)	4 (18)	n.d.
					Qaly (patients)	4 mois	Moyenne, IC 97,5%	0,25 (0,241-0,265)	0,25 (0,232-0,265)	N.S.
					Qaly (parents)	4 mois	Moyenne, IC 97,5%	0,29 (0,265-0,311)	0,27 (0,238-0,303)	N.S.
					Adhésion					
					Arrêt en raison de symptômes gastro-intestinaux	4 mois	n	2	s.o.	s.o.
Conclusion des auteurs : Le régime cétogène est efficace en termes de nombre de répondants (réduction de 50% ou plus des crises). L'étude n'a cependant pas réussi à montrer des améliorations de la qualité de vie et, par conséquent, défavorables concernant le ratio coût-bénéfice. L'efficacité d'un nouvel anticonvulsivant est souvent similaire à l'efficacité de la diète et est (le plus souvent) établie à des coûts de traitement inférieurs. Dans ce cas, il est très peu probable que des résultats positifs en termes de rentabilité soient atteints pour la diète. Limites : Petit nombre de participants. La taille de l'échantillon pour cette étude était basée sur une mesure des résultats cliniques (c'est-à-dire la fréquence des crises) et non sur la qualité de vie ou les coûts comme résultat principal. Par conséquent, il est probable que la taille de l'échantillon était trop petite pour détecter des changements dans la qualité de vie des patients entre les deux bras de l'étude. Le coût de la diète n'a pas permis (éthiquement) une analyse sur une période plus longue qui aurait permis de calculer le changement en QALY ou en coûts. Problèmes potentiels de transférabilité des résultats à d'autres centres aux Pays-Bas et à l'extérieur, car les volumes et les coûts rapportés sont (en partie) liés au protocole du centre d'épilepsie tertiaire où a été menée l'étude (protocole d'initiation de la diète impliquant une admission de 5 jours). Biais : Les participants étaient tous non-candidats à la chirurgie, pouvant mener à un meilleur taux de répondants.										

IC: intervalle de confiance

Tableau E-16 Ijff, 2016 – Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats			
								Régime cétogène	Contrôle	Valeur p	
Ijff, 2016 Pays-Bas	ECRA Durée de suivi : 4 mois	Enfants de 1 à 18 ans avec épilepsie réfractaire (50)	Régime cétogène (classique et TCM) (28)	Contrôle, soins habituels (22)	Efficacité						
					Réduction des crises : voir Lambrechts 2016						
					Humeur et comportement	POMS tension/anxiété	4 mois	score	9,20	9,63	N.S.
						POMS dépression/découragement	4 mois	score	6,47	5,71	N.S.
						POMS colère/hostilité	4 mois	score	8,80	8,13	N.S.
						POMS vigueur/activité	4 mois	score	20,86	16,50	0,005
						POMS fatigue/inertie	4 mois	score	8,20	8,63	N.S.
						POMS confusion/perplexité	4 mois	score	8,27	9,38	N.S.
						PARS-III relation avec les pairs	4 mois	score	8,36	8,00	N.S.
						PARS-III dépendance	4 mois	score	9,92	8,33	N.S.
						PARS-III hostilité	4 mois	score	18,62	17,83	N.S.
						PARS-III productivité	4 mois	score	9,31	7,42	0,039
						PARS-III anxiété-dépression	4 mois	score	20,77	18,17	N.S.
						PARS-III Retrait	4 mois	score	13,31	12,92	N.S.
						SDQ symptômes émotionnels	4 mois	score	2,00	2,50	N.S.
						SDQ problème de conduite	4 mois	score	1,31	1,83	N.S.
						SDQ relation avec les pairs	4 mois	score	2,75	2,83	N.S.
						SDQ hyperactivité	4 mois	score	4,81	4,92	N.S.
						SDQ comportement prosocial	4 mois	score	7,31	7,00	N.S.
						HARCES restrictions	4 mois	score	24,06	23,00	N.S.
						HARCES évaluation de la sévérité des crises	4 mois	score	6,06	7,29	0,038
						SEV attention-déficit et hyperactivité	4 mois	score	26,60	25,22	N.S.
						SEV problème de comportement social	4 mois	score	15,67	10,78	N.S.
						SEV comportement anxieux et d'humeur changeante	4 mois	score	8,73	15,22	0,049
						SEV comportement autistique	4 mois	score	5,93	7,78	N.S.
					Neuropsychologie	PPVT-III	4 mois	score	96,30	82,56	0,006
						Beery VMI	4 mois	score	87,73	81,56	N.S.
						FePsy auditory reaction time DH	4 mois	score	474,40	455,22	N.S.
						FePsy auditory reaction time NDH	4 mois	score	564,90	487,67	N.S.
						FePsy visual reaction time DH	4 mois	score	624,10	517,29	N.S.
						FePsy visual reaction time NDH	4 mois	score	745,60	566,86	N.S.
						FePsy binary choice reaction time DH	4 mois	score	564,40	579,00	N.S.
						FePsy tapping DH	4 mois	score	34,42	34,34	N.S.
						FePsy tapping NDH	4 mois	score	34,12	29,89	N.S.
Conclusion des auteurs : Cette étude a montré un impact positif d'un régime cétogène sur le fonctionnement comportemental et cognitif d'enfants et d'adolescents atteints d'épilepsie réfractaire. Plus précisément, une activation de l'humeur, diminution des comportements anxieux et une activation cognitive ont été observées chez patients traités par un régime cétogène.											
Remarques : Les patients sur la diète ont montré des niveaux de base plus élevés de problèmes d'humeur que le groupe contrôle. Ces problèmes ont cependant disparu à 4 mois en raison de la réduction des niveaux d'anxiété / tension / hostilité chez les patients suivant la diète.											
Limites : Haut taux (16 %) de drop out. Courte période de suivi, impossible de dire si les améliorations observées sont transitoires ou vont perdurer.											

N.S.: non-significatif

Tableau E-17 Kim, 2016 – Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués		Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats			
									Régime cétogène classique	Régime Atkins modifié	Valeur p	
Kim, 2016 Corée du Sud	ECRA Durée de suivi : 6 mois	Enfants âgés entre 1 et 18 ans avec épilepsie réfractaire (104)	Régime cétogène classique 4 :1 (51)	Régime Atkins modifié (53)	Efficacité							
					Réduction de la fréquence des crises de >50%	Parmi tous les sujets	3 mois	n (%)	22 (43)	22 (42)	0,527	
							6 mois	n (%)	20 (39)	19 (36)	0,321	
						Parmi le sous-groupe 1 à 2 ans	3 mois	n (%)	10 (59)	8 (40)	0,191	
							6 mois	n (%)	10 (59)	9 (45)	0,515	
						Parmi le sous-groupe 2 à 6 ans	3 mois	n (%)	8 (50)	10 (59)	0,999	
							6 mois	n (%)	6 (38)	7 (41)	1,000	
						Parmi le sous-groupe 6 à 18 ans	3 mois	n (%)	4 (22)	4 (25)	1,000	
							6 mois	n (%)	4 (22)	3 (19)	1,000	
						Réduction de la fréquence des crises de >90%	Parmi tous les sujets	3 mois	n (%)	19 (37)	17 (32)	0,314
								6 mois	n (%)	19 (37)	16 (30)	0,474
							Parmi le sous-groupe 1 à 2 ans	3 mois	n (%)	9 (53)	5 (25)	0,101
								6 mois	n (%)	10 (59)	7 (35)	0,194
					Parmi le sous-groupe 2 à 6 ans		3 mois	n (%)	7 (44)	9 (53)	0,968	
							6 mois	n (%)	6 (38)	6 (35)	0,736	
					Absence de crise	Parmi le sous-groupe 6 à 18 ans	3 mois	n (%)	3 (17)	3 (19)	1,000	
							6 mois	n (%)	3 (17)	3 (19)	1,000	
						Parmi tous les sujets	3 mois	n (%)	17 (33)	13 (25)	0,374	
							6 mois	n (%)	16 (31)	12 (23)	0,461	
						Parmi le sous-groupe 1 à 2 ans	3 mois	n (%)	9 (53)	4 (20)	0,047	
							6 mois	n (%)	9 (53)	5 (25)	0,101	
					Fréquence des crises comparée au niveau basal	Parmi le sous-groupe 2 à 6 ans	3 mois	n (%)	6 (38)	7 (41)	1,000	
							6 mois	n (%)	4 (25)	4 (24)	1,000	
						Parmi le sous-groupe 6 à 18 ans	3 mois	n (%)	2 (11)	3 (31)	0,385	
							6 mois	n (%)	3 (17)	3 (19)	1,000	
						Adhésion (régime cétogène classique n=51; régime Atkins modifié n=53)	Parmi tous les sujets	3 mois	Taux moyen (IC 95%), %	38,63 (24-51)	47,93 (35-60)	0,291
								(classique : n=39; Atkins : n=37)	Taux médian (SD, IQR), %	24,95 (42, 0-75)	50,00 (42, 0-100)	0,286
					6 mois			Taux moyen (IC 95%), %	33,84 (18-46)	44,62 (32-61)	0,255	
					(classique : n=34; Atkins : n=36)			Taux médian (SD, IQR), %	10,00 (40, 06-63)	37,50 (43, 0-100)	0,596	
					Parmi le sous-groupe 1 à 2 ans		3 mois	Taux moyen (IC 95%), %	19,21 (-1-40)	46,18 (25-68)	0,070	
							(classique : n=13; Atkins : n=17)	Taux médian (SD, IQR), %	0,00 (34, 0-38)	50,00 (42, 0-100)	0,059	
							6 mois	Taux moyen (IC 95%), %	0,00 (-1-3)	39,73 (16-63)	0,008	
							(classique : n=10; Atkins : n=14)	Taux médian (SD, IQR), %	0,00 (3, 0-0)	25,00 (40, 0-75)	0,036	
					Parmi le sous-groupe 2 à 6 ans		3 mois	Taux moyen (IC 95%), %	32,10 (4-55)	39,43 (15-64)	0,675	
							(classique : n=12; Atkins : n=16)	Taux médian (SD, IQR), %	5,00 (43, 0-88)	10 (46, 0-100)	0,631	
							6 mois	Taux moyen (IC 95%), %	32,03 (4-56)	44,34 (20-69)	0,675	
							(classique : n=11; Atkins : n=13)	Taux médian (SD, IQR), %	10,0 (39, 0-63)	37,5 (43, 0-100)	0,508	
					Arrêt de la diète	Parmi le sous-groupe 6 à 18 ans	3 mois	Taux moyen (IC 95%), %	59,62 (37-82)	58,20 (36-80)	0,916	
							(classique : n=14; Atkins : n=14)	Taux médian (SD, IQR), %	62,50 (38, 21-100)	62,50 (38, 30-100)	0,839	
							6 mois	Taux moyen (IC 95%), %	55,75 (31-80)	61,05 (25-97)	0,776	
							(classique : n=13; Atkins : n=9)	Taux médian (SD, IQR), %	50,00 (39, 13-100)	75,00 (47, 0-100)	0,792	
					Arrêt de la diète	Toutes raisons	3 mois	n (%)	12 (24)	6 (11)	n.d.	
							6 mois	n (%)	17 (33)	17 (32)	n.d.	
							Dû à l'inefficacité	3 mois	n (%)	1 (2)	3 (6)	n.d.
							6 mois	n (%)	2 (4)	6 (11)	n.d.	
							Dû à l'intolérance	3 mois	n (%)	7 (14)	2 (4)	n.d.

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués		Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats		
									Régime cétogène classique	Régime Atkins modifié	Valeur p
							6 mois	n (%)	8 (16)	8 (15)	n.d.
					Dû aux effets indésirables		3 mois	n (%)	4 (8)	1 (2)	n.d.
							6 mois	n (%)	7 (14)	3 (6)	n.d.
					Innocuité (régime cétogène classique n=39; régime Atkins modifié n=47)						
					Réaction allergique		3 mois	n (%)	0 (0)	1 (2)	1.000
							6 mois	n (%)	0 (0)	0 (0)	s.o.
					Vomissements		3 mois	n (%)	9 (18)	8 (15)	0.589
							6 mois	n (%)	2 (4)	2 (4)	1.000
					Diarrhée		3 mois	n (%)	5 (10)	3 (6)	0.459
							6 mois	n (%)	1 (2)	0 (0)	0.486
					Constipation		3 mois	n (%)	14 (27)	12 (23)	0.350
							6 mois	n (%)	10 (20)	9 (17)	0.790
					Manque d'énergie		3 mois	n (%)	13 (25)	10 (19)	0.230
							6 mois	n (%)	2 (4)	1 (2)	0.609
					Infection grave		3 mois	n (%)	3 (6)	0 (0)	0.089
							6 mois	n (%)	2 (4)	1 (2)	0.493
					Acidose métabolique grave		3 mois	n (%)	3 (6)	2 (4)	0.655
							6 mois	n (%)	0 (0)	0 (0)	s.o.
					Calculs rénaux		3 mois	n (%)	0 (0)	0 (0)	s.o.
							6 mois	n (%)	2 (4)	1 (2)	0.609
					Hypercalciurie		3 mois	n (%)	22 (43)	12 (23)	0.004
							6 mois	n (%)	17 (33)	10 (19)	0.085
					Hyperuricémie		3 mois	n (%)	2 (4)	5 (10)	0.448
							6 mois	n (%)	4 (8)	7 (13)	0.515
					Ostéoporose		3 mois	n (%)	0 (0)	0 (0)	s.o.
							6 mois	n (%)	3 (6)	1 (2)	0.350
					Dyslipidémie		3 mois	n (%)	14 (27)	12 (23)	0.350
							6 mois	n (%)	17 (33)	10 (28)	0.129
					Hypercholestérolémie		3 mois	n (%)	7 (14)	10 (19)	0.789
							6 mois	n (%)	7 (14)	6 (11)	0.763
					Hypertriglycéridémie		3 mois	n (%)	5 (13)	3 (6)	0.459
							6 mois	n (%)	9 (26)	4 (8)	0.059
					LDL élevés		3 mois	n (%)	4 (8)	4 (8)	1.000
							6 mois	n (%)	3 (6)	2 (4)	0.669
					HDL bas		3 mois	n (%)	2 (4)	1 (2)	0.588
							6 mois	n (%)	0 (0)	0 (0)	s.o.
Conclusion des auteurs : Le régime Atkins modifié pourrait être considéré comme premier choix pour le traitement d'épilepsie intraitable chez les enfants, mais le régime cétogène classique est plus approprié en première ligne de thérapie diététique chez les patients de moins de 2 ans, car il a produit des résultats de crise plus favorables chez cette population que le régime Atkins modifié. Le régime classique n'a pas montré davantage certain sur le régime Atkins modifié en termes d'efficacité, même que le régime Atkins modifié a montré des avantages en ce qui concerne une meilleure tolérabilité et moins d'effets secondaires graves. Limites : Biais : Il n'est pas clair si les sujets de l'études et si les évaluateurs des résultats étaient en aveugle. Il y a un risque incertain de biais de sélection car le protocole n'est pas disponible. Les taux d'abandon étaient comparables parmi les groupes, mais on ne sait pas si une analyse en intention de traité a été effectuée. Une restriction énergétique de 75% de l'apport quotidien recommandé a été introduite au groupe régime Atkins modifié et non au groupe régime cétogène classique. La collecte de données par les parents comporte un risque.											

Tableau E-18 Sharma, 2016 – 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

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats		
								Régime Atkins modifié	Contrôle	Valeur p
Sharma, 2016 Inde	ECRA Durée de suivi : 3 mois	Enfants de 2 à 14 ans avec épilepsie réfractaire (81)	Régime Atkins modifié (41)	Contrôle, soins habituels (40)	Efficacité					
					Réduction de la fréquence des crises de >50%	3 mois	n (%)	23 (56)	3 (8)	<0,0001
					Réduction de la fréquence des crises de >90%	3 mois	n (%)	8 (20)	2 (5)	0,09
					Absence de crise	3 mois	n (%)	6 (15)	2 (5)	0,26
					Fréquence moyenne des crises comparée au niveau basal	3 mois	Taux (ET, IC 95%), %	47,5 (35,3-59,5)	118,9 (94,1-143,8)	<0,0001
					Fréquence médiane des crises comparée au niveau basal	3 mois	Taux (EI), %	37,8 (18,8-80)	100 (85,6-131,9)	<0,0001
					Adhésion					
					N'ont pas terminé l'étude	3 mois	n/N (%)	4/41 (10)	1/40 (3)	n.d.
					N'a pas terminé l'intervention	3 mois	n/N (%)	2/41 (5)	0/40 (0)	n.d.
					Innocuité					
					Constipation	15 jours	n/N (%)	16/40 (40)	s.o.	s.o.
						1 mois	n/N (%)	12/39 (31)	s.o.	s.o.
						2 mois	n/N (%)	6/37 (16)	s.o.	s.o.
						3 mois	n/N (%)	6/36 (17)	s.o.	s.o.
					Diarrhée	15 jours	n/N (%)	2/40 (5)	s.o.	s.o.
						1 mois	n/N (%)	0/39 (0)	s.o.	s.o.
						2 mois	n/N (%)	1/37 (3)	s.o.	s.o.
						3 mois	n/N (%)	0/36 (0)	s.o.	s.o.
					Léthargie	15 jours	n/N (%)	19/40 (48)	s.o.	s.o.
						1 mois	n/N (%)	6/39 (15)	s.o.	s.o.
						2 mois	n/N (%)	3/37 (8)	s.o.	s.o.
						3 mois	n/N (%)	3/36 (8)	s.o.	s.o.
					Anorexie	15 jours	n/N (%)	5/40 (13)	s.o.	s.o.
						1 mois	n/N (%)	4/39 (10)	s.o.	s.o.
						2 mois	n/N (%)	4/37 (11)	s.o.	s.o.
						3 mois	n/N (%)	3/36 (8)	s.o.	s.o.
					Perte de poids	15 jours	n/N (%)	2/40 (5)	s.o.	s.o.
						1 mois	n/N (%)	2/39 (5)	s.o.	s.o.
						2 mois	n/N (%)	4/37 (11)	s.o.	s.o.
						3 mois	n/N (%)	5/36 (14)	s.o.	s.o.
					Infection respiratoire	15 jours	n/N (%)	0/40 (0)	s.o.	s.o.
						1 mois	n/N (%)	0/39 (0)	s.o.	s.o.
						2 mois	n/N (%)	1/37 (3)	s.o.	s.o.
						3 mois	n/N (%)	1/36 (3)	s.o.	s.o.
Conclusion des auteurs : Le régime cétogène est efficace et devrait être inclus dans la prise en charge des enfants souffrants d'épilepsie réfractaire. Cependant, le régime n'est pas sans effets secondaires possibles, ce qui devrait peser dans la balance des risques et bénéfices des autres lors de la planification de la gestion de ces enfants. Limites : Les limites comprennent une conception d'étude en mode ouvert et l'absence d'une évaluation masquée des paramètres évalués. Un risque d'erreurs subjectives des parents est présente, en particulier lorsque les enfants souffrent d'épilepsie myoclonique et d'absence susceptible de ne pas être décelées. Les crises nocturnes peuvent également avoir été manquées. Chez les enfants avec de nombreuses crises quotidiennes de multiples types, il était difficile pour les parents de compter toutes les crises, et plusieurs fois, des estimations approximatives ont été données. Pas de données d'EEG collectées. Biais : Les enfants candidats pour la chirurgie étaient exclus de l'étude, favorisant un meilleur taux de réponse.										

EI: écart interquartile; IC: intervalle de confiance

Tableau E-19 Lambrechts, 2017 – A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats		
								Régime cétogène	Contrôle	Valeur p
Lambrechts, 2017 Pays-Bas	ECRA Durée du suivi : 4 mois	Enfants de 1 à 18 ans avec épilepsie réfractaire (48)	Régime cétogène, soit classique ou triglycéride à chaîne moyenne (26)	Contrôle, soins habituels (22)	Efficacité					
					Réduction de la fréquence des crises de >50%	1 mois	n (%)	9 (35)	5 (23)	n.d.
						6 sem.	n (%)	7 (27)	4 (18)	0,006
						2 mois	n (%)	10 (39)	5 (23)	n.d.
						3 mois	n (%)	13 (50)	5 (23)	n.d.
						4 mois	n (%)	13 (50)	4 (18)	0,070
					Réduction de la fréquence des crises de >90%	1 mois	n (%)	2 (8) *	2 (9) *	n.d.
						6 sem.	n (%)	2 (8) *	0 (0) *	n.d.
						2 mois	n (%)	4 (15) *	2 (9) *	n.d.
						3 mois	n (%)	5 (19) *	1 (5) *	n.d.
						4 mois	n (%)	6 (24) *	3 (14) *	n.d.
					Absence de crise	1 mois	n (%)	2 (8)	1 (5)	n.d.
						6 sem.	n (%)	2 (8)	0 (0)	n.d.
						2 mois	n (%)	2 (8)	2 (9)	n.d.
						3 mois	n (%)	1 (4)	1 (5)	n.d.
						4 mois	n (%)	3 (12)	2 (9)	n.d.
					Fréquence moyenne des crises comparée au niveau basal	4 mois	Taux (IC 95%), %	56 (36-76)	99 (65-133)	0,024
					Fréquence médiane des crises comparée au niveau basal	4 mois	Taux (ET, EI), %	47 (47, 13-74)	87 (77, 58-127)	0,039
					Amélioration du score <i>National Hospital Seizure Severity Scale</i> (NHS3)	6 sem.	n (%)	15 (58)	4 (18)	0,006
						4 mois	n (%)	15 (65)	7 (37)	0,070
Adhésion										
Arrêt en raison de symptômes gastro-intestinaux						6 sem.	n (%)	2 (7)	s.o.	n.d.
Autre						6 sem.	n (%)	1 (4)	s.o.	n.d.
Innocuité										
Symptômes gastro-intestinaux						6 sem.	s.o.	Significativement plus important dans le groupe régime cétogène		0,015
						4 mois	s.o.	Significativement plus important dans le groupe régime cétogène		0,021
Retard de croissance (taille)						4 mois	n/N (%)	1/21 (5)	0/17 (0)	n.d.
Perte de poids						4 mois	n/N (%)	1/21 (5)	1/17 (6)	n.d.
Cholestérol total						6 sem.	Taux (ET) mmol/L	5,01 (1,15)	4,31 (0,27)	0,03
Conclusion des auteurs : Le régime cétogène est efficace pour réduire la fréquence et la sévérité des crises épileptiques chez les enfants et adolescents atteints d'épilepsie réfractaire. Remarques : 5 des 7 patients sur le régime classique étaient alimentés par sonde de gastrostomie percutanée. Le profil lipidique n'a montré une augmentation significative de cholestérol total qu'à 6 semaines. Limites : Les limites comprennent une conception d'étude non à l'aveugle, une petite taille de l'échantillon et un risque d'erreurs subjectives des parents, en particulier lorsque les enfants souffrent d'épilepsie myoclonique et d'absence susceptible de ne pas être décelées. Les crises nocturnes peuvent également avoir été manquées. Courte période d'étude. Les doses d'anticonvulsivants n'ont pas pu être gardés constants. Biais : Les enfants candidats pour la chirurgie étaient exclus de l'étude, favorisant un meilleur taux de réponse. Le taux de réponse plus élevé s'explique par la conception de l'étude, qui a permis de remplacer les patients qui n'avaient pas assisté à la première visite à 6 semaines.										

VLDL, very low-density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein, EI: écart interquartile; IC: intervalle de confiance* Calculé par l'INESSS pour inclure les absence de crises.

Tableau E-20 Zare, 2017 – Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats					
								Régime Atkins modifié	Contrôle	Valeur p			
Zare, 2017 Iran	ECRA Durée de suivi : 2 mois	Adultes de 18 à 57 ans avec épilepsie réfractaire (66)	Régime Atkins modifié (34)	Contrôle, soins habituels (32)	Efficacité								
					Réduction de la fréquence des crises de >50%	1 mois	n (%)	6 (18)	0 (0)	0,037			
						2 mois	n (%)	12 (35)	0 (0)	0,001			
					Absence de crise	1 mois	n (%)	0 (0)	0 (0)	n.d.			
						2 mois	n (%)	0 (0)	0 (0)	n.d.			
					Adhésion								
					Arrêt en raison de non-adhésion à la diète	2 mois	n (%)	12 (35)	s.o.	s.o.			
					Innocuité								
					IMC	1 mois	Moyenne ± ET, kg/m ²	23,07 ± 3,60	22,95 ± 1,80	0,830			
						2 mois	Moyenne ± ET, kg/m ²	22,32 ± 3,52	23,07 ± 3,60	0,365			
					Augmentation du taux de cholestérol	2 mois	n (%)	7 (21)	0 (0)	0,004			
Augmentation des enzymes hépatiques	2 mois	n (%)	5 (15)	5 (16)	0,007								
Conclusion des auteurs : Le régime Atkins modifié peut être efficace (diminue 2,19 fois la fréquence des crises par rapport aux groupes témoins) comme co-thérapie pour près de la moitié des adultes atteints d'épilepsie réfractaire, bien que la compliance à ce régime soit très faible. Limites : conception d'étude non à l'aveugle, courte période d'étude. Biais : biais de sélection													

ET: écart-type

Tableau E-21 Kverneland, 2018– Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy : A randomized clinical trial

Auteur, année, pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués		Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats			
									Régime Atkins modifié	Contrôle	Valeur p	
Kverneland, 2017 Norvège	ECRA Durée de suivi : 3 mois	Adultes >16 ans avec épilepsie réfractaire (62)	Régime Atkins modifié (28)	Contrôle, soins habituels (34)	Efficacité							
					Réduction de la fréquence des crises de >50%		3 mois	n (%)	3 (11)	2 (6)	0,65	
					Absence de crise		3 mois	n (%)	0 (0)	0 (0)	n.d.	
					Réduction de la fréquence des crises de >50%		3 mois	RR (IC 95%)	1,8 (0,3-10,2)	s.o.	0,65	
					Réduction de la fréquence des crises de >25%		3 mois	RR (IC 95%)	2,43 (0,94-6,28)	s.o.	0,06	
					Adhésion							
					Arrêt en raison de l'augmentation de la fréquence de crises		3 mois	n (%)	3 (11)	s.o.	s.o.	
					Arrêt en raison de nausée et de vomissements		3 mois	n (%)	1 (3)	s.o.	s.o.	
					Innocuité							
					Nausée, vomissements, reflux		3 mois	n (%)	6 (25)	s.o.	s.o.	
					Constipation		3 mois	n (%)	4 (17)	s.o.	s.o.	
					Diarrhée		3 mois	n (%)	2 (8)	s.o.	s.o.	
					Manque d'énergie		3 mois	n (%)	8 (33)	s.o.	s.o.	
					Capacité d'exercice réduite		3 mois	n (%)	4 (17)	s.o.	s.o.	
					Diminution de l'appétit		3 mois	n (%)	3 (13)	s.o.	s.o.	
					Anxiété		3 mois	n (%)	2 (8)	s.o.	s.o.	
					Douleur abdominale		3 mois	n (%)	2 (8)	s.o.	s.o.	
					Perte de poids		3 mois	n (%)	1 (3)	s.o.	s.o.	
					Qualité du sommeil réduite		3 mois	n (%)	1 (3)	s.o.	s.o.	
					Rash		3 mois	n (%)	1 (3)	s.o.	s.o.	
					Biochimie sanguine : différence diète vs contrôle		AST	3 mois	Moyenne (IC 95%), mmol/L	1,5 (-2,6-5,7)		0,47
							ALT	3 mois	Moyenne (IC 95%), mmol/L	2,5 (-3,8-8,8)		0,43
							Carnitine libre	3 mois	Moyenne (IC 95%), mmol/L	-8,9 (-13,4-4,4)		<0,001
							Carnitine total	3 mois	Moyenne (IC 95%), mmol/L	-5,4 (-10,5-0,3)		0,04
							Acide urique	3 mois	Moyenne (IC 95%), µmol/L	20 (-2-42)		0,08
							HbA1c	3 mois	Moyenne (IC 95%), %	-0,2 (-0,4-0,1)		0,009
							Cholestérol total	3 mois	Moyenne (IC 95%), mmol/L	0,6 (0,1-1,1)		0,01
							LDL	3 mois	Moyenne (IC 95%), mmol/L	0,8 (0,3-1,2)		0,001
							HDL	3 mois	Moyenne (IC 95%), mmol/L	-0,0 (-0,1-0,1)		0,95
							Triglycérides	3 mois	Moyenne (IC 95%), mmol/L	0,0 (-0,1-0,2)		0,75
					Concentration sérique des antiépileptiques : différence diète vs contrôle		CBZ	3 mois	Moyenne (IC 95%), µmol/L	-13,2 (-22,9-3,5)		0,014
							ZNS	3 mois	Moyenne (IC 95%), µmol/L	-16,7 (-90,2-56,8)		0,43
							LEV	3 mois	Moyenne (IC 95%), µmol/L	8,3 (-6,2-22,7)		0,23
							VPA	3 mois	Moyenne (IC 95%), µmol/L	-61,4 (-131,0-8,2)		0,08
							TPM	3 mois	Moyenne (IC 95%), µmol/L	-3,6 (-11,9-4,8)		0,32
							OXC	3 mois	Moyenne (IC 95%), µmol/L	-7,2 (-21,5-7,2)		0,30
							CLB	3 mois	Moyenne (IC 95%), µmol/L	-1,3 (-2,5-0,1)		0,035
							LTG	3 mois	Moyenne (IC 95%), µmol/L	-4,7 (-10,6-1,1)		0,10
Conclusion des auteurs : La régime Atkins modifié en complément aux antiépileptiques chez les adultes ayant une épilepsie focale résistante aux médicaments n'a aucun effet significatif pour réduire la fréquence des crises. Limites : Le nombre de participants requis selon le calcul de puissance n'a pas été recruté. Intervention diététique complexe versus aucun changement de régime alimentaire. De tels changements stressants (p. ex. : coûts, longue préparation des repas, aliments peu connus contenant beaucoup de gras) ressentis par les participants du groupe sur la diète peuvent, chez certains patients épileptiques, entraîner une augmentation de la fréquence des crises. Idéalement, l'aveuglement aurait dû être utilisé, mais impossible. De plus, le fait d'être inclus dans un essai alimentaire peut conduire à un enregistrement des crises plus approfondi dans le groupe de régime que chez les témoins, ce qui augmenterait la fréquence des crises enregistrées. Par conséquent, il n'est pas clair si un biais de comparateur potentiel augmenterait ou réduirait le résultat observé												

CBZ, carbamazepine; CLB, clobazam; ET : écart-type; IC, intervalle de confiance; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; RR : risque relatif; TPM, topiramate; VPA, valproate; ZNS, zonisamide.

Tableau E-22 McDonald, 2018– Impact of the modified Atkins diet on cardiovascular health in adults with epilepsy

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats			
								Contrôles	Régime Atkins modifié	Valeur p	
McDonald, 2018 États-Unis	Étude de cohorte prospective Durée de suivi >1 an	Adultes de 18 à 71 ans avec épilepsie réfractaire (41)	Régime Atkins modifié (20)	Naïf à tout régime thérapeutique (21 pour les analyses sériques et 20 pour les analyses de l'épaisseur carotidienne)	Innocuité						
					Apolipoprotéine A1		moyenne ± ET	162,3 ± 30,8	165,8 ± 49,0	0,896	
					Apolipoprotéine B		moyenne ± ET	93,5 ± 28,2	86,3 ± 21,1	0,357	
					Particules de LDL		moyenne ± ET	0,59 ± 0,21	0,56 ± 0,22	0,654	
					LDL petites		moyenne ± ET, nmol/L	1418,7 ± 409,9	1407,1 ± 327,8	0,921	
					LDL moyennes (nmol/L)		moyenne ± ET, nmol/L	200,8 ± 116,5	235,7 ± 81,8	0,023	
					LDL grosses (nmol/L)		moyenne ± ET	291,2 ± 109,8	285,4 ± 98,1	0,896	
					LDL peak size		moyenne ± ET	222,4 ± 4,3	219,6 ± 6,2	0,091	
					LDL pattern	A (grosses particules prédominantes)		n (%)	19 (90,5)	12 (60)	0,032
						B (petites particules prédominantes)		n (%)	2 (9,5)	8 (40)	
					Épaisseur intima-média carotide gauche, mm		moyenne ± ET, mm	0,53 ± 0,10	0,52 ± 0,11	0,695	
					Épaisseur intima-média carotide droite, mm		moyenne ± ET, mm	0,49 ± 0,08	0,52 ± 0,11	0,473	
					Épaisseur de carotide gauche >75° percentile		n (%)	8 (40)	6 (30)	0,741	
					Épaisseur de carotide droite >75° percentile		n (%)	5 (25)	10 (10)	0,191	
					Présence de plaque dans la carotide gauche		n (%)	3 (15)	3 (15)	1	
					Présence de plaque dans la carotide droite		n (%)	2 (10)	3 (15)	1	
Conclusion des auteurs : Cette étude démontre l'innocuité cardiovasculaire d'un régime cétogène chez des adultes atteints d'épilepsie pendant au moins 12 mois. L'étude met également en évidence qu'un marqueur de risque cardiovasculaire, les petites particules denses de LDL denses, devraient être étroitement surveillées chez les adultes atteints d'épilepsie traités par régime thérapeutique cétogène à long terme. Limites : Les patients traités avec le régime Atkins modifié sont comparés à un groupe contrôle plutôt qu'à eux-mêmes. Ainsi, il est possible qu'une ou plusieurs caractéristiques cliniques de base entre les participants du groupe contrôle et du régime confondent les résultats. Aucune évaluation systématique du niveau d'activité physique n'a été effectué, ce qui soulève la possibilité que l'exercice, une stratégie de gestion encouragée pour la dyslipidémie, peut avoir des résultats confusionnels. Biais : Biais de sélection : étude non-randomisé, sans dissimulation ; biais de performance et de détection : étude non à l'aveugle, manque de données sur le niveau d'exercice physique											

Tableau E-23 Dressler, 2019 – Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high - dose adrenocorticotropic hormone for infantile spasms : A single - center parallel - cohort randomized controlled trial

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats		
								Régime cétogène classique 3 :1	ACTH	Valeur p
Dressler, 2019 Autriche	ECRA + cohorte parallèle Durée de suivi : 28 jours	Enfants atteints du syndrome de West (pas tous confirmés comme épilepsie réfractaire) ECRA (32) Cohorte parallèle (69) Total (101)	Régime cétogène 3 :1 ECRA (16) Cohorte parallèle (37)	ACTH ECRA (16) Cohorte parallèle (32)	Efficacité					
					Absence de crise (ECRA)	28 jours	n (%)	6 (38)	7 (44)	0,92
					Absence de crise (cohorte parallèle)	28 jours	n (%)	15 (41)	6 (32)	0,08
					Absence de crise (cohortes combinées)	28 jours	n (%)	21 (40)	13 (27)	0,18
					Innocuité					
					Effets indésirables totaux	28 jours	n (%)	42 (79)	45 (94)	n.d.
					Besoin d'une intervention aigüe	28 jours	n (%)	16 (30)	45 (94)	n.d.
					Hypertriglycémie	28 jours	n (%)	16 (30)	0 (0)	n.d.
					Infections	28 jours	n (%)	6 (11)	0 (0)	n.d.
					Diarrhée	28 jours	n (%)	6 (11)	0 (0)	n.d.
					Hypercholestérolémie	28 jours	n (%)	5 (9)	0 (0)	n.d.
					Retard de croissance	28 jours	n (%)	5 (9)	0 (0)	n.d.
					Cholécystolithias	28 jours	n (%)	5 (9)	0 (0)	n.d.
					Fatigue	28 jours	n (%)	3 (6)	0 (0)	n.d.
					Hypoglycémie	28 jours	n (%)	3 (6)	0 (0)	n.d.
					Carence en carnitine	28 jours	n (%)	3 (6)	0 (0)	n.d.
					Perte de poids	28 jours	n (%)	3 (6)	0 (0)	n.d.
					Gain de poids	28 jours	n (%)	1 (2)	11 (23)	n.d.
					Hypertonie	28 jours	n (%)	0 (0)	41 (85)	n.d.
					Syndrome de Cushing	28 jours	n (%)	0 (0)	17 (35)	n.d.
					Hypertrophie cardiaque	28 jours	n (%)	0 (0)	16 (33)	n.d.
					Leukocytose	28 jours	n (%)	0 (0)	16 (33)	n.d.
					Hyperexcitabilité	28 jours	n (%)	0 (0)	12 (25)	n.d.
					Acné	28 jours	n (%)	0 (0)	12 (25)	n.d.
					Somnolence	28 jours	n (%)	0 (0)	8 (17)	n.d.
					Œdème	28 jours	n (%)	0 (0)	8 (17)	n.d.
Conclusion des auteurs : Le régime cétogène est aussi efficace que l'ACTH mais est mieux toléré.										
Limites : Puissance statistique pas suffisante. Limite de la représentativité : étude monocentrique dans un centre d'épilepsie tertiaire avec un biais de sélection potentiel pour les patients gravement atteints.										
Biais : Les patients de l'ECRA représentent un sous-ensemble sélectionné de la population globale qui a eu : 1) un début de traitement plus tôt, 2) moins d'utilisation d'anticonvulsivants concomitants (en particulier VGB), et 3) un meilleur état neurologique de base.										

ET: écart-type

Tableau E-24 Karimzadeh, 2019 – Effects of a formula-based ketogenic diet on refractory epilepsy in 1 to 3 year-old patients under classic ketogenic diet

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués	Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats					
								KetoCal 4 :1	Régime cétogène classique sans ketoCal	Valeur p			
Karimzadeh, 2019 Iran	ECRA Durée de suivi : 6 mois	Enfants de 12 à 36 mois avec épilepsie réfractaire (45)	Régime cétogène classique avec formule KetoCal 4 :1 (24)	Régime cétogène classique (repas à préparer (21)	Efficacité								
					Réduction de la fréquence des crises de >50%	1 mois	n (%)	18 (75)	4 (19)	n.d.			
						3 mois	n (%)	13 (54)	2 (10)	n.d.			
						6 mois	n (%)	10 (42)	2 (10)	n.d.			
					Réduction de la fréquence des crises de >50%		OR (IC)	7,32 (2,27-23,58)		0,001			
					Adhésion								
					Arrêt en raison de non-adhésion à la diète	1 mois	n (%)	6 (25)	17 (71)	<0,001			
3 mois	n (%)	11 (46)	19 (90)	0,002									
6 mois	n (%)	14 (58)	19 (90)	0,02									
Conclusion des auteurs : Le KetoCal®) est efficace, sûre et tolérable chez les nourrissons et les enfants souffrant de crises d'épilepsie réfractaire. Le taux de réponse au régime cétogène est lié à l'âge. Le régime KetoCal® peut être un choix approprié en particulier pour les moins de 2 ans et les patients qui hésitent à manger des aliments faits maison. Limites : Biais : Le ratio lipides : glucides du régime cétogène n'est pas décrit Il semblerait que 17 des 21 enfants n'ont pas poursuivi le régime cétogène après un jour (en considérant que 2 enfants ont poursuivi le régime minimalement pendant 6 mois et 2 autres pendant 1 mois (total minimal de 14 mois) et que les 17 autres enfants ont poursuivi 1 jour (0,1 x 17 = 1,7), cela donne 15,7 mois total de suivi, on constate alors que 15,7/21=0,75 mois est supérieur au temps de suivi déclaré (0,671)). Le taux d'efficacité est dépendant du taux d'adhésion au régime et la puissance semble inappropriée.													

ET: écart-type; IC: intervalle de confiance

Tableau E-25 Liu, 2019 – Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome : a focus on neuropsychological development

Auteur, Année pays	Devis de l'étude	Population (N)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres évalués		Moment du suivi	Indice d'efficacité	Résultats		
									Régime cétogène 4 :1	Sans régime cétogène	Valeur p
Liu, 2019 Chine	Étude rétrospective	Enfants de 3 à 11 mois avec épilepsie réfractaire (40)	Régime cétogène classique 4 :1 (26)	Sans régime cétogène (48)	Efficacité						
					Développement cognitif	Motricité globale	n.d.	Score DQ moyen (ET)	61,6 (20,3)	69,0 (20,6)	0,26
	Motricité fine	n.d.	Score DQ moyen (ET)	55,1 (21,9)		53,5 (19,6)	0,816				
	Comportement adaptatif	n.d.	Score DQ moyen (ET)	51,5 (20,1)		50,6 (18,0)	0,882				
	Langage	n.d.	Score DQ moyen (ET)	55,1 (22,0)		56,1 (27,6)	0,907				
	Durée de suivi : 6 mois	Pour le outcome développement cognitif (40)	Pour le outcome développeme nt cognitif (20)	Pour le outcome développement cognitif (20)	Habileté sociale et personnelle	n.d.	Score DQ moyen (ET)	60 (24,2)	55,6 (24,5)	0,571	
Conclusion des auteurs : Chez des enfants atteints du syndrome de Dravet, les fonctions cognitives et autres aspects du développement neuropsychologique se sont améliorés après le régime cétogène, mais aucune différence a été observée par rapport à un groupe non-régime cétogène. Limites : 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. Biais : Comme la KD est une thérapie de seconde ligne et que la cohorte non-KD a été sélectionnée parmi les enfants Dravet qui ne se sont jamais faits prescrire la KD, les crises étaient plus sévères (nombre de status epilepticus) au sein du groupe KD que dans le groupe non-KD. En outre, le biais d'échantillonnage ne pouvait être évité en raison du nombre limité de résultats de développement neuropsychologique disponible pour le groupe non-KD. De plus, un seul outil d'évaluation a été utilisé.											

ET: écart-type; IC: intervalle de confiance

ANNEXE F

Caractéristiques et résultats des revues systématiques retenues

Tableau F-1 Caractéristiques de la revue systématique de Ye, 2015

Auteurs (année)	Fang Ye, Xiao-Jia Li, Wan-Lin Jiang, Hong-Bin Sun, Jie Liu (2015)
Titre	<i>Efficacy of and Patient Compliance with a Ketogenic Diet in Adults with Intractable Epilepsy: A Meta-Analysis</i>
Objectif	Le but de cette méta-analyse était de résumer les résultats des études publiées pertinentes afin de déterminer l'efficacité et l'observance d'un régime cétogène et de ses principaux sous-types (c.-à-d. régime cétogène classique et régime Atkins modifié) chez les adultes atteints d'épilepsie réfractaire, et de fournir des informations utiles pour la pratique clinique.
Nombres d'études incluses et devis	12 études incluses au total; (cohortes observationnelles) 6 études sur la diète cétogène classique (une étude rétrospective + cinq prospectives) 5 études sur le régime Atkins modifié (toutes prospectives) 1 étude sur le régime à triglycérides à chaîne moyenne et sur la diète classique (prospective)
Critères d'inclusion	1) avoir observé l'efficacité et l'observance du patient d'une diète cétogène chez les adultes atteints d'épilepsie réfractaire ; 2) avoir produit les informations originales nécessaires à la méta-analyse, telles que le sous-type de diète cétogène, le nombre de patients inscrits, le nombre d'adhérents (ceux qui ont continué à suivre le régime jusqu'à un moment donné, généralement le point final de chaque étude) et décrocheurs (c.-à-d. ceux qui ont cessé de suivre le régime avant un moment donné), nombre de patients atteignant une réduction des crises $\geq 50\%$ (définie comme un succès thérapeutique aux fins de la méta-analyse); 3) avoir produit des informations originales à partir desquelles les facteurs susmentionnés ont pu être calculés.
Critères exclusion	Les articles pas en anglais, les petites séries de cas et les articles de synthèse ont été exclus.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Des recherches dans les bases de données électroniques suivantes ont été effectuées pour rechercher des études sur l'efficacité et l'observance par les patients d'un KD chez les adultes atteints d'épilepsie réfractaire : PubMed, EMBASE, Google Scholar et ISI Web of Science. Les mots-clés «ketogenic diet», «modified Atkins diet », «medium chain triglyceride diet» et «low glycemic index treatment» ont été utilisés, croisés avec «adults» et «epilepsy / seizure». Les listes de références des articles récupérés appropriés ont été inspectées manuellement pour identifier toutes les références manquées, tout comme les listes de références des revues systématiques pertinentes existantes identifiées dans la recherche d'origine. La recherche finale a été effectuée le 10 juin 2014.
Nombre total de sujets	270 (168 pour diète cétogène classique, 87 pour régime Atkins modifié, 15 pour classique + triglycérides à chaîne moyenne)
Population	Adultes atteints d'épilepsie réfractaire
Intervention	Dans toutes les études, la diète cétogène (tous sous-types) a été utilisée comme thérapie complémentaire aux médicaments anticonvulsivants précédemment prescrits.
Comparateur	Alimentation normale ou sous-types de régime cétogène entre eux
Paramètres cliniques (outcomes)	Taux de réduction des crises $\geq 50\%$ Taux d'observance
Type d'analyse des données	Les analyses de sous-groupe ont été effectuées selon les sous-types de KD (c'est-à-dire CKD, MAD et MCT). Le test du chi carré a été utilisé pour comparer les résultats combinés de deux des sous-groupes (CKD et MAD). L'hétérogénéité entre les études a été évaluée à l'aide de la statistique I^2 et, lorsqu'une hétérogénéité statistiquement significative a été trouvée ($p < 0,05$), le modèle à effets aléatoires a été utilisé pour combiner les résultats. Le biais de publication a été étudié à l'aide d'une analyse en entonnoir.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	Premièrement, le nombre de patients était faible ; les facteurs éthiques limitaient le recrutement des patients, il y avait des difficultés pratiques et les études incluses étaient toutes des cohortes d'observation et sans groupe témoin ; ainsi, les conclusions ne fournissent que des preuves de classe III évaluant l'efficacité et l'observance de la diète cétogène chez l'adulte. Deuxièmement, la longue durée du suivi (3 à 118 mois), les différentes répartitions de l'âge, du sexe et du type de crises, et d'autres facteurs de confusion non contrôlés pourraient ajouter au biais de la méta-analyse. Troisièmement, les patients inclus ont entrepris des thérapies diététiques basées sur les pratiques des centres de traitement et des prestataires individuels, ce qui pourrait également avoir introduit un certain biais.

Conclusion générale des auteurs	Les résultats indiquent qu'un régime cétogène est une thérapie complémentaire prometteuse dans l'épilepsie intractable adulte, et que même si un régime cétogène classique peut être plus efficace, les patients adultes sont probablement moins conformes à celui-ci qu'à un régime Atkins modifié.
Financement de l'étude	Pas mentionné.
Conflits d'intérêts	Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt financier.
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR)	Moyenne (R_AMSTAR = 73,9 %)

Tableau F-2 Caractéristiques de la revue systématique de Cai, 2017

Auteur (année)	Qian-Yun Cai, Zhong-Jie Zhou, Rong Luo, Jing Gan, Shi-Ping Li, De-Zhi Mu, Chao-Min Wan (2017)
Titre	<i>Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies</i>
Objectif	L'objectif de cette revue systématique était d'examiner les preuves existantes, provenant d'études prospectives, sur l'innocuité et la tolérabilité du régime cétogène dans le traitement des enfants atteints d'épilepsie réfractaire.
Nombres d'études incluses et devis	9 ECRA 36 études prospectives
Critères d'inclusion	La revue comprend des études prospectives écrites en anglais ou en chinois qui rapportent des effets indésirables signalés ou observés à la suite de l'initiation d'un régime cétogène classique ou à triglycérides à chaîne moyenne pour traiter les enfants avec une épilepsie réfractaire âgée de 0 à 18 ans. L'épilepsie réfractaire a été définie comme l'échec du contrôle des crises épileptiques malgré l'utilisation de deux médicaments antiepileptiques ou plus.
Critères exclusion	Les études étaient exclues si la population était des adultes, s'il n'y avait aucune mention d'effets indésirables ou si elles consistaient en un chevauchement d'une autre étude.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Une recherche bibliographique a été effectuée à l'aide des bases de données PubMed (1966-décembre 2015), MEDLINE (OVID, 1946-décembre 2015), EMBASE (1966-décembre 2015), des bases de données sur la littérature biomédicale chinoise (CBM) (1978-décembre 2015), Chinese Academic Journal Network Publishing Database (1915-décembre 2015), et Chinese Science & Technology Journal (1989-décembre 2015).
Nombre total de sujets	2702 sujets au total, dont 558 dans les ECRA et 2144 dans les études prospectives
Population	Enfants atteints d'épilepsie réfractaire (0-18 ans)
Intervention	Régime cétogène classique ou régime à triglycérides à chaîne moyenne
Comparateur	Aucun comparateur
Paramètres cliniques (outcomes)	Effets indésirables, croissance, changement anthropométrique, taux de discontinuation, mort
Type d'analyse des données	Les données catégorielles ont été décrites comme des pourcentages. En calculant les pourcentages d'effets indésirables, une analyse de sensibilité a été réalisée, limitée aux études ayant obtenu > 4 points dans le QA1 et qui ont fournis des informations complètes sur les effets indésirables.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	Il n'est pas certain que les effets indésirables soient vraiment en raison du régime cétogène, mais peuvent être aussi d'un trouble sous-jacent. Des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour répondre à cette question. Un suivi à long terme est nécessaire pour observer si les niveaux de lipides temporairement élevés lors d'un régime cétogène peuvent être liés au développement d'une athérosclérose ou d'une maladie cardiovasculaire plus tard dans la vie. Un rattrapage de la croissance peut survenir après l'arrêt du régime cétogène. [56] Pour évaluer les résultats de croissance à long terme, les enfants devraient être suivi pendant des années, même après avoir arrêté le régime.
Conclusion générale des auteurs	Le régime cétogène est une thérapie diététique relativement sûre. Cependant, comme le régime cétogène peut provoquer divers effets indésirables, il doit être initié sous surveillance médicale attentive. Un suivi continu est nécessaire pour aborder l'impact du régime cétogène à long terme sur la santé globale des enfants.
Financement de l'étude	National Natural Science Foundation of China (81501066 and 81501301); Grants from Science and Technology Bureau of Chengdu, China (2015-HM01-00010-SF).
Conflits d'intérêts	Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR)	Moyenne (R_AMSTAR = 65,9 %)

Tableau F-3 Caractéristiques de la revue systématique de Liu H, 2018

Auteur (année)	Hongyan Liu, Yi Yang, Yunbing Wang, Hong Tang, Fan Zhang, Yong Zhang, Yong Zhao (2018)
Titre	<i>Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies</i>
Objectif	Résumer les résultats des études publiées pertinentes pour déterminer l'efficacité de la diète cétogène pour le traitement de l'épilepsie intractable chez l'adulte.
Nombres d'études incluses et devis	16 études prospective sans insu.
Critères d'inclusion	1) les sujets de recherche étaient des patients adultes (âgés de ≥ 16 ans) avec épilepsie réfractaire partielle ou symptomatique généralisée ; 2) le traitement diététique (le sous-type de diète cétogène) était la méthode de traitement de base ; 3) le paramètre de résultat (nécessaire pour la méta-analyse) était la fréquence des crises d'épilepsie, comprenant principalement la disparition des crises, la réduction des crises de 50% ou plus, et la réduction des crises inférieure à 50% ; 4) les autres informations de base nécessaires à la méta-analyse, telles que les données démographiques caractéristiques des sujets, la durée de l'essai, le ratio ou la composition de la diète cétogène, le nombre de patients recrutés et le nombre d'adhérents et d'abandons ; 5) les 4 précédents points ont été inclus sans limitation à la région ou langue.
Critères exclusion	Les revues systématiques étaient exclues.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Les bases de données électroniques suivantes ont été utilisées pour chercher les études rapportant sur l'efficacité du traitement de la diète cétogène pour l'épilepsie réfractaire chez l'adulte: PubMed, Embase et la librairie Cochrane. Les mots clés «ketogenic diet», «intractable epilepsy», «dietary treatment» et «refractory epilepsy» ont été utilisés. La recherche finale a été effectuée le 10 janvier 2017.
Nombre total de sujets	338
Population	Patients âgés de 16 à 86 ans (sauf deux de 15 et 11 ans) atteints d'épilepsie symptomatique généralisée, focale et idiopathique généralisée, et ayant au moins 2 ou 3 crises par mois pendant la période de référence de 4 semaines.
Intervention	Diète cétogène classique dans 5 études (n = 76 patients) ; Régime Atkins modifié dans 8 études (n = 209 patients) ; Régime à faible dose d'huile de poisson LFOD dans 1 étude (n = 24 patients) ; Régime à faible indice glycémique LGID dans une étude (n = 6 patients) ; Diète cétogène classique + Atkins modifié dans une étude (n = 23 patients).
Comparateur	Alimentation normale
Paramètres cliniques (outcomes)	Taux d'absence de crises Taux de réduction des crises $\geq 50\%$ Taux de réduction des crises $\leq 50\%$ Résumé des divers effets indésirables
Type d'analyse des données	L'hétérogénéité d'études similaires a été évaluée avec le test I^2 . Un modèle de méta-analyse à effets aléatoires a été utilisé pour une analyse quantitative combinée de la littérature. Le taux d'efficacité de chaque étude incluse a été calculé sur le nombre de patients qui n'ont pas abandonné et de patients atteignant le succès thérapeutique. La méta-analyse a été effectuée pour calculer le taux d'efficacité combinée de la diète. Lorsque le taux d'efficacité brut d'une étude est de 0 (lorsque le nombre d'incidence = 0) ou 1 (lorsque le nombre d'incidence = le nombre total), le taux d'efficacité doit être converti avec la formule suivante avant d'être utilisé pour la méta-analyse. Si le nombre d'incidence = 0, et que le nombre total < 50 , calculer le taux d'efficacité comme $r = 1 / (4 * \text{nombre total})$; si nombre d'incidence = nombre total, et que le nombre total < 50 , calculer le taux d'efficacité comme $r = (\text{nombre total} - 0,25) / \text{nombre total}$. L'efficacité était basée sur une comparaison de la fréquence des crises moyenne mensuelle de référence (1 ou 3 mois avant le début du régime) à la fréquence des crises chaque mois après le début de la diète. Il a été prévu de présenter l'absence de crises, la réduction de plus de 50% et la réduction inférieure à 50% en rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95%. Le biais de publication a été analysé par graphique en entonnoir.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	Tout d'abord, l'analyse a été menée dans une sous-population de patients (ceux qui ont adhéré au traitement jusqu'à la fin des études retenues), ce qui peut introduire un biais, car il est possible que ces patients soient ceux qui ont eu une meilleure réponse. La raison principale pour laquelle l'analyse par protocole (PP) a été utilisée est que les sujets avec des résultats inconnus manquaient dans certaines des publications incluses. Par exemple, les raisons pour lesquelles certains participants ont abandonné les essais sont inconnues ou inexpliquées, ou les indicateurs de résultats des répondants qui ont terminé l'essai n'étaient pas entièrement décrits. Deuxièmement, seulement 16 études ont été incluses dans cette méta-analyse, et la taille de l'échantillon était relativement petite, ce qui peut avoir affecté la précision des résultats. Troisièmement, un régime à faible dose d'huile de poisson ou à faible indice glycémique ont été évalués dans seulement une ou deux études, respectivement. Cette évaluation n'est peut-être pas

	représentative. De plus, les essais éligibles variaient dans plusieurs aspects, y compris les différences dans les populations d'essais, les sites et les régimes thérapeutiques.
Conclusion générale des auteurs	Ces résultats montrent que la diète cétogène est un traitement prometteur pour l'épilepsie réfractaire chez l'adulte. La diète cétogène est bien tolérée chez l'adulte et que ses effets indésirables sont acceptables. Des recherches plus poussées sont nécessaires pour évaluer les effets thérapeutiques de la diète cétogène pour l'épilepsie focale intractable et l'épilepsie généralisée intractable chez l'adulte, ainsi que pour déterminer quel type de diète ou quel ratio de lipides est le plus efficace.
Financement de l'étude	Non mentionné.
Conflits d'intérêts	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts, et confirment avoir lu la position du journal publiant l'étude sur les questions liées à la publication éthique et affirment que ce rapport est conforme aux lignes directrices.
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR)	Bonne (R_AMSTAR = 76,1 %)

Tableau F-4 Caractéristiques de la revue systématique de Martin-McGill, 2018

Auteurs (année)	Kirsty J Martin-McGill, Cerian F Jackson, Rebecca Bresnahan, Robert G Levy, Paul N Cooper (2018)
Titre	<i>Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy (Review)</i>
Objectif	Évaluer les effets des régimes cétogènes sur l'épilepsie réfractaire en examinant les preuves issues d'ECRA.
Nombres d'études incluses et devis	11 ECRA dont 10 effectués sur des enfants et 1 effectué sur des adultes. À noter que les résultats de 4 publications (de Kinderen 2016; Ijff 2016; Lambrechts 2017; Wijnen 2017), ont été fusionnés à Lambrechts 2017 car ils proviennent tous d'un même ECRA.
Critères d'inclusion	<u>Types d'études</u> ECRA ou quasi-ECRA sur des régimes cétogènes pour traiter l'épilepsie réfractaire sur une période d'étude minimale d'un mois. <u>Types de participants</u> Adultes et enfants ayant un diagnostic d'épilepsie réfractaire, indépendamment de leur type de crise ou syndrome d'épilepsie. <u>Types d'interventions</u> Tout régime conçu pour produire des cétones. Les principaux types de régime sont le régime cétogène classique, le régime cétogène incluant des triglycérides à chaîne moyenne, le régime Atkins modifié et le régime à faible indice glycémique. Les études qui comparent différents types de régime cétogène ou qui compare le jeûne à une initiation progressive ont été incluse. <u>Contrôles</u> Placebo, régime habituel, régime simulé ou tout traitement aux propriétés antiépileptiques connues. <u>Paramètres d'évaluation</u> Résultats principaux • Absence de crise (réduction de 100 % de la fréquence des crises) • Réduction des crises (réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises) • Effets indésirables Résultats secondaires • Résultats cognitifs et comportementaux, tels que mesurés par des échelles de notation • Qualité de vie, telle que mesurée par des échelles de notation validées • Taux d'attrition
Critères exclusion	Les études qui ne correspondent pas aux critères d'inclusion
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	• le registre spécialisé du groupe Cochrane sur l'épilepsie (11 avril 2017); • le registre Cochrane des essais contrôlés (CENTRAL) via le registre Cochrane des études en ligne (CRSO, 11 avril 2017); • MEDLINE (Ovid, 1946 au 11 avril 2017); • ClinicalTrials.gov (11 avril 2017); • World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, 11 avril 2017).
Nombre total de sujets	La présente revue systématique a identifié 11 ECRA avec un échantillon total de 778 personnes atteintes d'épilepsie.
Population	Adultes et enfants ayant un diagnostic d'épilepsie réfractaire, indépendamment de leur type de crise ou syndrome d'épilepsie.
Intervention	Tout régime conçu pour produire des cétones. Les principaux types de régime sont le régime cétogène classique, le régime cétogène incluant des triglycérides à chaîne moyenne, le régime

	Atkins modifié et le régime à faible indice glycémique.
Comparateur	Placebo, régime habituel, régime simulé ou tout traitement aux propriétés antiépileptiques connues.
Paramètres cliniques (outcomes)	Résultats principaux • Absence de crise (réduction de 100 % de la fréquence des crises) • Réduction des crises (réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises) • Effets indésirables Résultats secondaires • Résultats cognitifs et comportementaux, tels que mesurés par des échelles de notation validées • Qualité de vie, telle que mesurée par des échelles de notation validées • Taux d'attrition
Type d'analyse des données	En raison d'une hétérogénéité clinique et méthodologique importante, la méta-analyse n'était pas possible. Par conséquent, les résultats sont présentés de façon narrative. Deux tableaux de « résumé des résultats » ont été réalisés pour tous les résultats : • régime cétogène par rapport à un témoin (standard de soins et alimentation habituelle); • régime cétogène par rapport à une autre intervention cétogène. Chaque résultat a été noté en utilisant l'approche GRADE (Guyatt 2008). Analyse en sous-groupe et investigation de l'hétérogénéité : Les résultats ont été stratifiés selon la méthode de dissimulation de l'allocation, par exemple par groupe contrôle, groupe de participants, caractéristiques de l'étude ou une combinaison de ces éléments pour assurer une combinaison appropriée des données de l'étude. Analyse de sensibilité Comparaison des analyses uniquement pour les études à faible risque de biais.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	La qualité des preuves était faible à très faible. Cela est dû à la taille d'échantillon relativement petite et un risque élevé de biais dans les études. De plus, deux des études incluses ont signalé une incidence élevée de comorbidité (Bergqvist 2005 ; El-Rashidy 2013). Il y avait une hétérogénéité considérable entre les études incluses en termes de populations cliniques, d'interventions et de méthodologies. Par conséquent, les données combinées des études incluses étaient problématiques et la méta-analyse n'a pas été possible. Il y avait peu d'informations sur les études incluses, en particulier les protocoles d'étude n'étaient pas disponibles pour la majorité des études. Les décisions concernant le risque d'évaluation des biais étaient souvent basées sur des informations insuffisantes, ce qui résulte en un risque incertain de jugements biaisés.
Conclusion générale des auteurs	Les ECRA discutés dans cette revue systématique montrent des résultats prometteurs pour l'utilisation des régimes cétogènes dans l'épilepsie. Cependant, le nombre limité d'études, la taille des échantillons et les études limitées chez les adultes ont entraîné une qualité globale des preuves faible à très faible. Il y a eu des effets indésirables dans toutes les études et pour toutes les types de régime cétogène, telles que des troubles gastro-intestinaux et une augmentation du cholestérol à court terme. Cependant, les périodes d'étude étaient courtes, donc les risques à long terme associés à ces effets indésirables sont inconnus. Le taux d'attrition est un problème avec tous les régimes cétogènes et pour toutes les études ; les raisons sont le manque d'efficacité et de tolérance. Une seule étude a rapporté l'utilisation de régime cétogène chez les adultes atteints d'épilepsie ; par conséquent, des recherches supplémentaires seraient utiles. Des régimes cétogènes plus agréables au goût comme le régime Atkins modifié peuvent avoir un effet similaire sur le contrôle des crises comme le régime cétogène classique, mais cette hypothèse nécessite plus d'investigations. Pour les personnes atteintes d'épilepsie médicalement insoluble ou les personnes qui ne conviennent pas à une intervention chirurgicale, les régimes cétogènes restent une option valable ; cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires.
Financement de l'étude	National Institute for Health Research (NIHR), UK
Conflits d'intérêts	KM a reçu un financement de doctorat de Vitaflor (International) Ltd. Cependant, Vitaflor n'a pas contribué ni influencé cette revue.
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR)	Bonne (R-AMSTAR = 96,6 %)

Tableau F-5 Caractéristiques de la revue systématique de van Berkel, 2018

Auteur (année)	Annemiek A. vanBerkel, Dominique M. IJff, Jan Martin Verkuyl. (2018)
Titre	<i>Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy :A systematic overview</i>
Objectif	L'objectif du présent document était de fournir une vue de ce qui a été décrit sur les avantages cognitifs de la diète cétogène chez les patients atteints d'épilepsie.
Nombres d'études incluses et devis	33 études ont été retenues : 5 rapports de parents, 12 études rétrospectives, 15 études prospectives et 1 ECRA.
Critères d'inclusion	1) diète cétogène ou toute forme d'intervention alimentaire comme traitement 2) épilepsie (tous les groupes d'âge et sous-types), 3) source primaire de données cliniques sur les patients 4) cognition comme résultats mesurés
Critères exclusion	Les communications, les résumés de conférences et les rapports de cas ont été exclus.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Les articles ont été recherchés dans les bases de données Medline, M-base et Cab-abstracts. Les termes de recherche comprenaient les catégories suivantes : Cétogène : <i>ketogenic, ketone, ketones, ketosis, ketogenesis, high fat–low carbohydrates, modified Atkins diet, medium chain, MCT, MCTS, low glycemic</i> ; Régime : <i>diet, dietary, diets, nutrition, food, supplement</i> ; Cognition : <i>cognition, IQ, memory, behavior, mental, attention, problem-solving, comprehension, language, intelligence, alertness, school performance (and synonyms), sleep, sleeping, REM, insomnia, chronobiology, circadian rhythm</i> ; Épilepsie : <i>seizure, epilepsy, antiepileptic, antiseizure, convulsion, anticonvulsant</i> . Inclusion des études chez l'humain : <i>human, patient, man, woman, subject, baby, child, kid, pediatric, infant, people, clinical trial</i> , ou formes plurielles. Exclusion des études animales : <i>rat, bovine, murine, mouse, ape, mon-key, rabbit, cow, sheep, fish, cattle, poultry, chick, chicken, goat, avian, bird, dog, canine, canid</i> , ou formes plurielles. Les articles recherchés n'étaient pas liés à une plage de temps. La recherche documentaire a été mise à jour pour la dernière fois le 15 septembre 2017.
Nombre total de sujets	17 sujets pour l'évaluation subjective de l'attention 533 sujets pour l'évaluation subjective, et 39 pour l'évaluation objective de la vivacité 37 sujets pour l'évaluation subjective de la concentration 145 sujets pour l'évaluation subjective, et 87 pour l'évaluation objective de la cognition générale 42 sujets pour l'évaluation objective de l'adaptabilité 42 sujets pour l'évaluation objective du langage
Population	Enfants et adultes avec épilepsie réfractaire (tout type de crises)
Intervention	Diète cétogène classique, régime Atkins modifié ou à triglycérides à chaîne moyenne
Comparateur	Pas de comparateur
Paramètres cliniques (outcomes)	Évaluation subjective : Attention, vivacité, concentration, cognition générale Évaluation objective : Vivacité, adaptabilité, langage, cognition générale Taux de réponse au traitement (> 50 % de réduction des crises)
Type d'analyse des données	Aucune. Représentations graphiques des effets observés dans chaque étude.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	Les 33 articles cliniques examinés différaient considérablement au niveau du design d'étude. La majorité des articles décrivent les changements dans les capacités cognitives dans une population mixte de patients ou en réponse à différentes variantes de régimes et pour différentes durées de traitement. Tout d'abord, à l'exception de l'unique ECRA, aucun groupe de traitement témoin n'a été inclus. De plus, la plupart des études n'ont pas suivi les participants qui ont quitté l'étude prématurément. L'observance des patients à la diète étant généralement faible, cela peut entraîner un biais dans le résultat. Les évaluations subjectives décrites étaient souvent dichotomiques, mal définies et non standardisées. Au contraire, les évaluations objectives étaient bien définies, consistaient en des tests standardisés, bien que la plupart d'entre eux comprenaient un nombre limité de patients. De plus, la majorité des évaluations objectives ont été testées statistiquement, mais comme la plupart d'entre elles comprenaient un nombre limité de patients, les tests avaient une faible puissance statistique, ce qui peut avoir amené à un taux élevé de faux négatifs. Cela pourrait entraîner une sous-estimation des effets positifs de la diète cétogène sur la cognition.
Conclusion générale des auteurs	L'impact positif de la diète cétogène sur la cognition et l'effet motivateur de ces bénéfices sur les patients doivent être communiqués aux patients atteints d'épilepsie et à leurs soignants.
Financement de l'étude	Pas mentionné.
Conflits d'intérêts	Annemiek A. van Berkel a été consultante rémunérée pour Nutricia Research. J. Martin Verkuyl est un employé de Nutricia Research. Les auteurs confirment avoir lu la position du journal publiant l'étude sur les questions liées à la publication éthique et affirment que leur rapport est conforme aux lignes directrices.
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR)	Faible (R_AMSTAR = 48,9 %)

Tableau F-6 Caractéristiques de la revue systématique de Zhang, 2018

Auteur (année)	Jinhong Zhang, Xueye Mao, Yan Wu
Titre	<i>Efficacy of ketogenic diets in children with refractory epilepsy: a meta-analysis</i>
Objectif	Le but de cette méta-analyse était de résumer les preuves scientifiques sur la diète cétogène, en particulier l'efficacité clinique de la diète chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire.
Nombres d'études incluses et devis	3 ECRA
Critères d'inclusion	1) Type de l'étude : ECRA avec diète cétogène comparée aux soins habituels 2) Participants : enfants de moins de 18 ans avec épilepsie réfractaire ; 3) Résultats mesurés dont un parmi les suivants : le nombre de réduction de 50% de la fréquence des crises, le nombre de réduction de 90 % de la fréquence des crises ou de disparition des crises, le pourcentage de réduction des crises, et les effets indésirables de la diète cétogène ; 4) définition : l'épilepsie réfractaire était définie comme des crises pas adéquatement contrôlées par un traitement optimal avec ≥ 2 médicaments anticonvulsivants, et les soins habituels étaient que les enfants continuaient à prendre leurs médicaments antiépileptiques sans changement dans la posologie ou le traitement.
Critères exclusion	1) Les études ne rapportent pas les données sur les effets indésirables ou ne fournissaient pas les données brutes permettant de calculer l'efficacité avec exactitude ; 2) L'article n'est pas complet (résumé seulement), est une lettre, un éditorial, une expérience animale, une opinion d'expert, une section de livre, un rapport de cas, ou ne mentionne pas de groupe témoin contrôle ; 3) Les études comparent la diète cétogène classique avec d'autres variantes de diète cétogène comme le régime à triglycéride à chaîne moyenne ou le régime Atkins modifié, ou différents ratios de lipides : non-lipides.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	PubMed, EMBASE et la librairie Cochrane ont été interrogés jusqu'en septembre 2016 pour tous les ECRA concernant l'efficacité et les effets indésirables de la diète cétogène utilisée dans l'épilepsie. Pour identifier d'autres études potentiellement éligibles qui n'avaient pas été capturées dans notre recherche électronique primaire, les références des articles récupérés ont également été vérifiées manuellement pour reconnaître d'autres études pertinentes. Les mots clés suivants ont été utilisés pour la recherche : 1) ketogenic diets, modified Atkins diet, medium chain triglyceride diet, low glycemic index treatment ; 2) refractory epilepsy, seizure; 3) children. La langue de la littérature était restreinte à l'anglais.
Nombre total de sujets	295 (149 avec la diète cétogène et 146 avec les soins habituels)
Population	Enfants avec épilepsie réfractaires (< 18 ans)
Intervention	Diète cétogène (toutes variantes)
Comparateur	Soins habituels
Paramètres cliniques (outcomes)	Paramètre primaire : Réduction des crises de 50 % Paramètre secondaire : Réduction des crises de 90 %; Absence de crises.
Type d'analyse des données	Parce que les critères d'évaluation du nombre de réduction de 50 % de la fréquence des crises, du nombre de réduction de 90 % de la fréquence des crises et de l'absence de crises étaient dichotomiques, les risques relatifs (RR) et leur IC à 95 % peuvent être présentés. Comme le résultat du pourcentage de réduction de la fréquence des crises était continu, les différences moyennes pondérées (DMP) et leur IC à 95 % peuvent être présentés. Pour analyser l'innocuité de la diète, les nombres de constipations et de vomissements étaient également dichotomiques, de sorte que les risques relatifs (RR) et leur IC à 95 % peuvent être présentés. L'hétérogénéité a été évaluée par le test Q de Cochran et le test I^2 . Une hétérogénéité substantielle a été définie comme $I^2 > 50\%$ ou test khi carré $P < 0,1$. Lorsqu'une hétérogénéité substantielle a été observée, les données étaient analysées avec le modèle à effets aléatoires. Sinon, le modèle à effets fixes a été utilisé.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	Une limitation potentielle était le biais de publication possiblement en lien avec la restriction de la langue de la littérature à l'anglais. Les variantes de diètes auraient pu être analysées de façon distincte. La petite taille de l'échantillon a abaissé la puissance statistique.
Conclusion générale des auteurs	Les résultats indiquent que la diète cétogène est une thérapie complémentaire prometteuse pour les enfants atteints d'épilepsie réfractaire, mais des mesures plus strictes de surveillance des effets indésirables devraient être implantées.
Financement de l'étude	Pas mentionné.
Conflits d'intérêts	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR)	Moyenne (R_AMSTAR = 70,5 %)

Tableau F-7 Caractéristiques de la revue systématique de Rezaei, 2019

Auteur (année)	Shahabeddin Rezaei, Ahmed Abdulahi Abdurahman, Amene Saghadzadeh, Reza Shervin Badv, Maryam Mahmoudi
Titre	<i>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</i>
Objectif	L'objectif de cette revue systématique avec méta-analyse était de (i) déterminer l'efficacité à court et à long terme du régime cétogène classique et du régime Atkins modifié chez les enfants et les adolescents atteints d'épilepsie et (ii) comparer l'efficacité de ces régimes chez les enfants et les adolescents atteints d'épilepsie.
Nombres d'études incluses et devis	15 études à propos du régime Atkins modifié (3 ECRA, 8 études de cohortes prospectives et 4 études de cohortes rétrospectives); 56 études à propos du régime cétogène classique (4 ECRA, 23 études de cohortes prospectives et 29 études de cohortes rétrospectives)
Critères d'inclusion	Les études ont été incluses si elles remplissaient les critères suivants: (1) la population étudiée comprenait des enfants et des adolescents atteints d'épilepsie réfractaire, (2) traitement à l'aide d'un régime cétogène classiques ou un régime Atkins modifié, (3) études observationnelles (cas-témoins, cohortes et transversales) explorant l'efficacité de l'un des deux régimes, (4) étude interventionnel visant à déterminer l'efficacité d'un régime cétogène classique ou d'un régime Atkins modifié, (5) avoir rapporté le pourcentage de patients répondant à une réduction des crises de $\geq 50\%$, de $\geq 90\%$ ou sans crises.
Critères exclusion	Les articles ont été exclus s'ils (1) ne définissait pas le type de régime cétogène, (2) n'indiquait pas précisément que les patients étaient sur le régime cétogène classique ou le régime Atkins modifié, (3) ont signalé des antécédents de thérapie diététique antérieure, (4) ne rapportait pas l'efficacité du régime à 1, 3, 6, 12 ou 24 mois (5) avait un design d'étude autre qu'observationnelle (cas-témoins, étude de cohorte, études transversales ou études interventionnelles, (6) étaient des études animales ou in vitro (7) étaient des revue narratives, des rapports de cas, des lettres, des résumés de conférence, des guides de pratique clinique et des livres.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Les articles sur le régime cétogène classique et le régime Atkins modifié ont été cherché de janvier 2003 jusqu'en novembre 2016. Les bases de données suivantes ont été utilisées : MEDLINE/PubMed, Web of Science (WOS), Scopus et EMBASE. Pour compléter les recherches ProQuest, Cochrane Central Register of Controlled Essays (CENTRAL), Google scholar, clinicaltrials.gov, Plateforme du registre des essais cliniques de l'Organisation Mondiale de la Santé International Clinical (WHO ICTRP) et OpenGrey ont également été recherchés. De plus, les références des revues systématiques pertinentes ont été inspectées manuellement. Les termes de recherche suivants ont été utilisés : epilepsy, seizure, ketogenic diet, KD, Atkins diet et MAD.
Nombre total de sujets	3799 sujets au total, dont 3350 traités avec le régime cétogène classique et dans les ECRA et 449 avec le régime Atkins modifié
Population	Enfants et adolescents atteints d'épilepsie réfractaire
Intervention	Régime cétogène classique ou régimes Atkins modifié
Comparateur	Aucun comparateur
Paramètres cliniques (outcomes)	Taux d'efficacité (réduction des crises de plus de 50 % et de plus de 90 % et absence de crise)
Type d'analyse des données	Un modèle à effets aléatoires basé sur la méthode de DerSimonian–Laird a été utilisé pour tenir compte de la variation entre les études ainsi qu'au sein des études. De plus, l'hétérogénéité a été estimée séparément à l'aide d'un test χ^2 , pour obtenir des statistiques Q et I^2 avec les valeurs P correspondantes. L'hétérogénéité ou la variation entre les études a été évaluée à l'aide du test d'hétérogénéité et le $I^2 \leq 50\%$, les sources possibles d'hétérogénéité ont été explorées en utilisant l'analyse de sous-groupe. Les sous-groupes d'analyse ont été effectués en fonction des types d'approche d'analyse, à savoir l'intention de traiter (ITT) ou des approches par protocole. L'évaluation de biais de publication dans la méta-analyse a été déterminé à l'aide de graphiques en entonnoir, le test de Begg et le test d'egger ($P < 0,05$ considéré statistiquement significatif). Le biais de publication est un biais résultant principalement de publier uniquement des résultats positifs et ignorer les résultats négatifs. Un test de sensibilité peut être réalisée en supprimant une à la fois les différentes études pour voir l'influence de chacune sur les autres. Dans la présente étude, uniquement les données publiées ont été incluses. Puisqu'un biais de publication est observé dans cette étude, les méthodes de Duval et Tweedie ont été utilisées pour ajuster les effets du biais de publication.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	La plupart des études n'ont pas communiqué les résultats séparément pour les enfants et les adolescents, et par conséquent, il était impossible d'effectuer une analyse de sous-groupe selon l'âge. L'analyse de sous-groupe selon le type de syndromes d'épilepsie n'a pas pu être effectuée, en raison du manque d'informations adéquates des études primaires.
Conclusion générale des auteurs	La présente étude n'a montré aucune différence entre l'efficacité du régime cétogène classique et le régime Atkins modifié. Il n'y a donc pas de préférence entre le régime cétogène classique et le régime Atkins modifié en milieu clinique. De plus, l'analyse des tendances temporelles a indiqué

	que le nombre de patients ayant une réduction des crises de ≥ 50 et de $\geq 90\%$ diminue avec le temps, tandis que le nombre de patients n'ayant plus de crise augmente.
Financement de l'étude	Ce travail a été soutenu par l'Université des sciences médicales et des services de santé à Téhéran
Conflits d'intérêts	Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR)	Moyenne (R_AMSTAR = 70,5 %)

ANNEXE G

Extraction des guides de pratiques cliniques

Les recommandations extraites proviennent des 6 guides retenus, et concernent les indications et contre-indications à l'utilisation des diverses variantes de diète cétogène, les précautions ou tests préalables à l'initiation de la diète, les paramètres de suivi incluant les analyses de laboratoire, ainsi que la durée et la cessation de la diète. Pour être incluses, ces recommandations devaient s'appliquer aux personnes atteintes d'épilepsie réfractaire, sans égard pour l'étiologie.

Note : Les recommandations de van der Louw – 2019 sont des recommandations spécifiques pour l'utilisation par nutrition parentérale totale de la diète cétogène.

Tableau G-1 Recommandations extraites des GPC retenus concernant les indications

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada <i>(Critical Care Services Ontario (CCSO))</i> Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International <i>(International League Against Epilepsy (ILAE))</i> Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International <i>(Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD))</i> Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis <i>(Academy of Nutrition and Dietetics)</i> Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International <i>(International Ketogenic Diet Study Group)</i> Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International <i>(International Ketogenic Symposium)</i> Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
- Patients with GLUT-1 transport deficiency and for those with pyruvate dehydrogenase deficiency, the KD is considered a first-line therapy and should be implemented as soon as the patient is identified. - Any child with medically refractory epilepsy who is not a surgical candidate, or who is awaiting surgical evaluations, should be considered for diet therapy, regardless of age, comorbid conditions and cause of the epilepsy. - It is essential to establish correct epilepsy diagnosis and ensure appropriate medical therapies have been tried before considering diet therapy. - Dietary therapy has been reported as effective in the treatment of seizures associated with glucose transporter 1 deficiency, pyruvate dehydrogenase deficiency, infantile spasms, absence epilepsy, myoclonic atonic epilepsy (Doose syndrome), Dravet syndrome, tuberous sclerosis complex, mitochondrial disorders, Lennox-Gastaut syndrome, Sturge-Weber	- Ketogenic diet is the treatment of choice for glucose transporter 1 deficiency syndrome and pyruvate dehydrogenase deficiency (expert opinion; class 4 data, level of evidence U). - Ketogenic diet should be offered to infants with selected epileptic encephalopathies and a subset with medically refractory seizures at optimal level care at tertiary/quaternary facilities (expert opinion and standard practice, level of evidence U) - Evidence to support the use of other therapies included the ketogenic diet. Class 4 evidence supports the role of the ketogenic diet for infants younger than 1 year of age, and class 3 evidence for children aged 12–24 months. There is evidence that ketosis can be sustained in infants. - Ketogenic diet is possibly effective in Dravet syndrome (weak) (Table 6). - Drug-resistant epilepsy has been defined as failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used AED schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained	- Refractory epilepsy after use of 2 anti-epileptic drugs (AEDs): - West syndrome - Ohtahara syndrome - epilepsy of infancy with migrating seizures - epilepsy with focal seizure waiting for epilepsy surgery - Metabolic diseases for which KD is the treatment of choice: - GLUT-1 deficiency - PDHC deficiency optional - Mitochondrial diseases	- Populations that may experience higher success rates include patients with West syndrome and Lennox Gastaut syndrome. - KD therapy for status epilepticus appears to be most efficacious among those with underlying autoimmune and/or inflammatory conditions, such as infantile spasms (West syndrome) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES).	- Epilepsy syndromes and conditions (listed alphabetically) for which KDT has been consistently reported as more beneficial (>70%) than the average 50% KDT response (defined as >50% seizure reduction): - Angelman syndrome - Complex 1 mitochondrial disorders - Dravet syndrome - Epilepsy with myoclonic–atonic seizures (Doose syndrome) - Glucose transporter protein 1 (Glut-1) deficiency syndrome (Glut1DS) - Febrile infection–related epilepsy syndrome (FIRES) - Formula-fed (solely) children or infants - Infantile spasms - Ohtahara syndrome - Pyruvate dehydrogenase deficiency (PDHD) - Super-refractory status epilepticus (SRSE) - Tuberous sclerosis complex - Several conditions (listed alphabetically) in which KDT has been reported as moderately beneficial (not better than the average dietary therapy response, or in limited single-center case reports): - Adenylosuccinate lyase deficiency - CDKL5 encephalopathy (Rett syndrome) - Childhood absence epilepsy - Cortical malformations - Epilepsy of infancy with migrating focal seizures - Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep	- In most cases, KDT is given by an enteral diet (orally or by nasogastric tube / percutaneous endoscopic gastrostomy) that is tailored to each individual. In some rare conditions such as refractory status epilepticus or febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES), KDT needs to be started and sometimes provided through parenteral administration. - Parenteral nutrition may also be indicated in the acute setting during temporary or, more rarely, chronic digestive dysfunction in pre- or postoperative procedures. - Start parenteral administration of KDT exclusively in case nothing by mouth >48h is expected. - In general, indications and contraindications for KD-PN and enteral KDT are similar

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada (Critical Care Services Ontario (CCSO)) Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International (International League Against Epilepsy (ILAE)) Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International (Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD)) Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis (Academy of Nutrition and Dietetics) Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International (International Ketogenic Diet Study Group) Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International (International Ketogenic Symposium) Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
syndrome, and Rett syndrome (Cervenka and Kossoff 2013).	seizure freedom. One third of children presenting with epilepsy before 36 months of age will be medically intractable, the largest group with West syndrome (epileptic spasms) Children with focal or hemispheric lesions also carry a high risk of medical intractability.			- Glycogenosis type V - Juvenile myoclonic epilepsy - Lafora body disease - Landau-Kleffner syndrome - Lennox-Gastaut syndrome - Phosphofructokinase deficiency (Glycogenosis type VII) - Rett syndrome - Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) • preliminary evidence that children younger than age 2 years may be an ideal age population in which to start the KD. • Ketogenic dietary therapies should be strongly considered in a child who has failed 2 antiseizure drugs. • For Angelman syndrome, Dravet syndrome, FIRES, infantile spasms, epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome), and tuberous sclerosis complex, KDT could be offered earlier. • KDTs are the treatment of first choice for 2 distinct disorders of brain energy metabolism: Glut1DS and PDHD.	
CONSTATS – SITUATION CLINIQUE/ INDICATIONS • Une diète cétogène (DC) devrait être offertes aux nourrissons (<2 ans) avec certaines encéphalopathies épileptiques ou épilepsies réfractaires. • Les enfants avec une épilepsie réfractaire (échec de 2 anticonvulsivants en mono ou bithérapie) et non-admissibles à un traitement neurochirurgical (ou en attente d'un traitement neurochirurgical) devrait être (fortement) considérés pour une diète cétogène, sans égard pour l'âge, la présence de comorbidités, ou la cause de leur épilepsie. • Il est essentiel d'avoir établi le bon diagnostic d'épilepsie et de s'assurer que les thérapies médicales appropriées ont été tentées avant de considérer une thérapie nutritionnelle. • Une diète cétogène est le traitement de choix (traitement de première ligne) pour le syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1 (GLUT-1) qui est caractérisé par une épilepsie réfractaire au traitement, et pour le déficit en pyruvate déshydrogénase (PDHD) et les mitochondriopathies. Elle devrait être implantée dès que le patient reçoit le diagnostic. • Types d'épilepsie pour lesquels une diète cétogène est plus efficace : spasmes infantiles (syndrome de West), épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet), syndrome épileptique par infection fébrile (FIRES), absences épileptiques de l'enfance typiques, épilepsie myoclonico-astatique (ou syndrome de Doose), syndrome de Lennox-Gastaut, sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Rett, syndrome de Sturge-Weber, syndrome de Ohtahara, syndrome d'Angelman, état de mal épileptique réfractaire (SRSE), épilepsie partielle migrante. Pour les types en caractères gras, la diète cétogène pourrait être considérée plus tôt (avant l'échec de 2 anticonvulsivants).					

Tableau G-2 Recommandations extraites des GPC retenus concernant les contre-indications

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada (Critical Care Services Ontario (CCSO)) Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International (International League Against Epilepsy (ILAE)) Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International (Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD)) Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis (Academy of Nutrition and Dietetics) Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International (International Ketogenic Diet Study Group) Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International (International Ketogenic Symposium) Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
• Absolute contraindications for the use of diet therapy include carnitine deficiency (primary), carnitine palmitoyltransferase (CPT) I OR II deficiency, carnitine translocase deficiency, β-oxidation defects, pyruvate carboxylase deficiency, and porphyria. • Relative contraindications include inability to maintain adequate nutrition, surgical focus identified by neuroimaging and video EEG monitoring, and parent or caregiver noncompliance (Kossoff et al. 2009). Children who require thickened fluids by mouth due to difficulties with swallowing cannot use the ketogenic diet, as thickening agents are not compatible with the diet. In those children, tube feeding is an alternative that may be considered.	• ☹	• Absolute: - Fatty acid oxidation deficiencies (VLCAD, LCHAD, MCAD, OCTN2, CPT1, CPT2) - Pyruvate carboxylase deficiency and other gluconeogenesis defects (fructose 1,6 diphosphatase deficiency) - Glycogen storage diseases (except type 2) - Ketolysis defects - Ketogenesis defects - Porphyria - Prolonged QT syndrome or other cardiac diseases - Liver, kidney or pancreatic insufficiency - Hyperinsulinism • Relative: - Inability to maintain adequate nutrition - Surgical focus identified by neuroimaging and video EEG monitoring - Parent or caregiver noncompliance - Growth retardation - Severe gastrointestinal reflux - Familial hypercholesterolemia	• It is crucial to assess patients for potential contraindications for KD therapy before initiation: • Absolute contraindications to using ketogenic diet therapies (based on Kossoff 2009): - Primary carnitine deficiency - Carnitine palmitoyltransferase I or II deficiency - Carnitine translocase deficiency - β-oxidation defects (Medium-chain acyl dehydrogenase deficiency, Long-chain acyl dehydrogenase deficiency, Short-chain acyl dehydrogenase deficiency, Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency, Medium-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency) - Pyruvate carboxylase deficiency - Porphyria • Although not contraindications, additional factors to consider: - Inability to maintain adequate nutrition or hydration - Failure to thrive - Dysphagia - Gastrointestinal issues (chronic diarrhea, vomiting, reflux) - Not able to meet fluid goals - Extreme picky eating/limited food acceptance - Concerning medical history - Extreme dyslipidemia - Cardiomyopathy - Renal disease/renal calculi - Liver disease - Baseline metabolic acidosis - Social constraints - Access to food and kitchen - Caregiver support and compliance - Multiple caregivers/unstable home environment	• Before initiating the KDT, a child should be screened for disorders of fatty acid transport and oxidation if there is clinical concern for one of these conditions, especially in the setting of epilepsy without a clear etiology. • Absolute contraindications to the use of KDT: - Carnitine deficiency (primary) - Carnitine palmitoyltransferase (CPT) I or II deficiency - Carnitine translocase deficiency - b-oxidation defects - Medium-chain acyl dehydrogenase deficiency (MCAD) - Long-chain acyl dehydrogenase deficiency (LCAD) - Short-chain acyl dehydrogenase deficiency (SCAD) - Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency - Medium-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency. - Pyruvate carboxylase deficiency - Porphyria • Relative contraindications to the use of KDT: - Inability to maintain adequate nutrition - Surgical focus identified by neuroimaging and video-EEG monitoring - Parent or caregiver noncompliance - Propofol concurrent use (risk of propofol infusion syndrome may be higher) • Although not a true contraindication, there is some evidence that children with epilepsy due to a focal lesion may do less well with KDT than with resective surgery. • Further studies are required before the KDT during pregnancy can be recommended as safe and effective.	• In general, indications and contraindications (e.g. fatty acid oxidation deficiencies) for KD-PN and enteral KDT are similar. • Careful evaluation of the medical and nutritional status: infants born preterm and malnourished children are at high risk of complications and therefore KD-PN should be omitted. • KD-PN initiation during propofol anesthesia is not recommended and should be undertaken only with caution
CONSTATS — SITUATION CLINIQUE/CONTRE-INDICATIONS • Les contre-indications absolues à l'utilisation d'une diète cétogène listées par tous les GPC : Déficit en carnitine primaire, déficit en carnitine palmitoyltransférase I ou II, déficit en carnitine-acylcarnitine translocase, troubles du cycle de la bêta-oxydation des acides gras, déficit en pyruvate carboxylase, porphyrie. Un GPC ajoute : les glycogénoses (sauf type 2), troubles de la cétolyse ou de la cétogenèse, syndrome du QT long et autres cardiopathies, insuffisance rénale, hépatique ou pancréatique, hyperinsulinémie. Les contre-indications relatives à l'utilisation d'une diète cétogène listées par tous les GPC : incapacité à maintenir une nutrition ou hydratation adéquate, non-observance de la part des parents ou soignants ; Par 3 GPC : foyer chirurgical identifié par neuroimagerie et surveillance vidéo-EEG ; Par 2 GPC : dysphagie, troubles gastro-intestinaux chroniques ou sévères (ex. reflux, diarrhée, vomissements), retard de croissance ; Par 1 GPC : cardiomyopathies, maladies rénales, maladies du foie, hypercholestérolémie familiale, dyslipidémie extrême, acidose métabolique de base, usage concomitant de propofol, grossesse.					

Tableau G-3 Recommandations extraites des GPC retenus concernant les précautions, tests et analyses de laboratoire préliminaires

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada <i>(Critical Care Services Ontario (CCSO))</i> Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International <i>(International League Against Epilepsy (ILAE))</i> Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International <i>(Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD))</i> Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis <i>(Academy of Nutrition and Dietetics)</i> Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International <i>(International Ketogenic Diet Study Group)</i> Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International <i>(International Ketogenic Symposium)</i> Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
• Diet therapy for epilepsy should be undertaken only after thorough clinical evaluation of the patient. Each centre should have protocols, whether for child or adult, that includes appropriate investigations prior to initiating a diet therapy and for monitoring during the course of treatment • Patients who are potential surgical candidates should have appropriate work up to decide whether they are in fact surgical candidates, as surgical treatment may provide a more definitive epilepsy treatment than diet therapy. Evaluation should include video EEG monitoring • The pre-initiation diet assessment should include the following: • Anthropometrics (height, weight, IBW) • Nutritional Intake • Nutrition-focused Clinical Assessment • Biochemical indexes • Social Determinants of Health The information gathered from the assessment will assist in determining the type of diet therapy required, need for possible commercial dietary products, estimate of financial burden, method of diet initiation and potential complications during diet therapy. • The International ketogenic diet study group recommended the following (Kossoff et al. 2009): • Complete blood count with platelets • Electrolytes to include serum bicarbonate, total protein, calcium, zinc, selenium, magnesium, and phosphate • Serum liver and kidney tests (including albumin, AST, ALT, blood urea nitrogen, creatinine) • Fasting lipid profile • Serum acylcarnitine profile • Urinalysis • Urine calcium and creatinine • Anticonvulsant drug levels (if applicable) • Urine organic acids • Serum amino acids • EKG (routine practice in Ontario centers to ensure QT interval is normal)	• In any infant with medication-resistant seizures, or in whom a structural or syndromic cause is not evident, underlying metabolic disease should be considered. • Neuroimaging is recommended at all levels of care for infants presenting with epilepsy	• Food diary, recent growth (the energy requirements have to be based on the intake recorded in the food diary, compared with the RDA for age and gender and recent growth). • Prior to the start of KD, laboratory and urine checks are strongly advised to ensure there are no pre-existing contraindications or deficiencies. • Essential: Blood: - Full blood count - Renal profile (includes sodium, potassium, urea, creatinine, bicarbonate and albumin) - Liver profile - Calcium, phosphate, magnesium - Glucose - Vitamin D - Lipid profile (repeat with fasting if elevated) - Free and acylcarnitine profile Urine: - calcium: creatinine ratio, haematuria, organic acids • Recommended: Blood: - Vitamins A, E, B12 - Zinc, selenium, copper - Folate, ferritin	• Choosing the right candidate and involving the patient and family in selecting the most appropriate diet is crucial when implementing KD therapy in order to optimize compliance and prevent unintended complications. • Pre-diet baseline: - Urine organic acids - Plasma amino acids - Complete metabolic panel (glucose, calcium, sodium, potassium, dioxide de carbone, chlore, albumin, proteins totals, ALP, ALT, AST, bilirubin, azote uréique, creatinine) - Complete blood count with platelets - Liver profile - Ionized calcium - Magnesium - Phosphate - Pre-albumin - Lipid panel (fasting) - Vitamin D-3 - Free and total carnitine - b-hydroxybutyrate - Selenium - Zinc - Urinalysis - Urine calcium - Urine creatinine • If concerns regarding inability to maintain adequate nutrition or hydration: - Obtain gastrointestinal consult - Obtain swallow evaluation - Consider need for gastrostomy tube placement - Increase fat/kcal before initiation - Trial of 4:1 ketogenic formula - Provide recipes/foods to trial - Behavioral feeding consult • If concerns regarding medical history: - Obtain cardiology, nephrology, or hepatology consult for clearance - Adjust fluid minimums - Add citrate, consider bicitrate to alkalize urine, avoid/ wean drugs like topiramate and	• Before starting KDT, one should consider inborn errors of metabolism that could lead to a severe metabolic crisis and ruled out if there is a clinical suspicion for these disorders. • A clinic visit prior to initiation of KDT is strongly advised to identify the seizure type(s), rule out metabolic disorders that are contraindications to KDT, and evaluate for complicating comorbidities (presence of kidney stones, swallowing difficulty, hypercholesterolemia, poor weight gain or oral intake, gastroesophageal reflux, constipation, cardiomyopathy, and chronic metabolic acidosis). • Neurologists should review all current medications in partnership with a pharmacy and/or internet-based guides to determine carbohydrate content and options of switching to lower carbohydrate preparations while the patient is on KDT. • Before starting KDT, it is also crucial to discuss psychosocial issues influencing its implementation (caregivers understanding time involvement in meal preparation, costs of foods, avoidance of carbohydrates, additional supplementation, and potential side effects), and identify any behavioral or personality traits in the child or parent that will challenge successful administration of the diet and determine any food allergies and intolerances and cultural/ religious preferences that will need to be considered in meal plans. • Screening laboratory studies should be obtained prior to starting KDT Laboratory evaluation - Complete blood count with platelets - Electrolytes to include serum bicarbonate, total protein, calcium - Serum liver and kidney tests (including albumin, blood urea nitrogen, creatinine) - Fasting lipid profile - Serum acylcarnitine profile - Vitamin D level - Urinalysis - Antiseizure drug levels (if applicable) Ancillary testing (optional) - EEG - MRI of brain - ECG, strongly consider if history of heart disease	• Check for contraindications in case of a newly starting KDT. • Parenteral administration of KDT should be started only at the intensive care unit. • Change all medications to non-carbohydrate forms if possible (pill, tablet, pharmacy compounded). Consider using toothpaste with the lowest glycerol and carbohydrate content. The carbohydrate and alcohol content of the intravenous product should be calculated into the final KD-PN diet ratio. • Obtain baseline nutritional assessment: use ideal weight/height and height/age. • Delayed treatment (after 7d) should be avoided for children already on ketogenic diet (to maintain ketosis) or when KDT is required urgently (to reach ketosis) for epilepsy control (RSE or FIRES). • Use ASPEN and ESPGHAN/ESPEN guidelines to prevent general complications of parenteral nutrition. • Side effects of parenteral nutrition during KDT that are most frequently observed are elevated lipids (up to <400mg/dL per 10mmol/L), insufficient ketosis (<1.5mmol/L), hypoglycemia (<2.5mmol/L per 45mg/dL). To a smaller degree: hyperketosis (>6.5mmol/L), hyperbilirubin (>40lmol/L), altered liver function tests, and pancreatic enzymes. • Recommendations on baseline checks for newly starting KDT as parenteral nutrition: - Exclude contraindicated

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada <i>(Critical Care Services Ontario (CCSO))</i> Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International <i>(International League Against Epilepsy (ILAE))</i> Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International <i>(Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD))</i> Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis <i>(Academy of Nutrition and Dietetics)</i> Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International <i>(International Ketogenic Diet Study Group)</i> Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International <i>(International Ketogenic Symposium)</i> Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
• Ancillary testing (optional) • Renal ultrasound and nephrology consultation (if a history of kidney stones) • EEG • Brain MRI • Cerebrospinal fluid (CSF) (if no clear etiology of seizures/epilepsy has been identified) • Team to decide on other tests depending on co-morbid conditions, and use of drugs including antiepileptic drugs • If during the initial assessment there is concern of aspiration, a feeding assessment and a video fluoroscopy should be ordered to rule out risk of aspiration. Children who are found to aspirate on further investigation should be offered the option of receiving the diet via enteral feeding tube. • When assessing a child to determine candidacy for the diet therapy, they should be assessed for the following symptoms when eating and drinking: • Vomiting • Eating and gagging on textures • Eating a limited variety of food/selective • Slow weight gain • Refusal to eat • Limited volume/not eating enough • Difficulty swallowing • Refusal to swallow/holding of food in mouth • Difficulty progressing to table food • It is important to provide information about the cost of the prescribed diet to patients and families. • All medications are to be assessed for carbohydrate content. Liquid suspensions should be converted to tablet form, if possible. For some children who are unable to swallow tablets, compounded preparations may be created using certain sweeteners.			• zonisamide - Wean insulting medications if possible, increase fluid minimums, consider beginning with lower diet ratio • If concerns regarding social constraints: - Connect family with social worker to discuss access to services, for example, but not limited to, durable medical equipment, Special Supplemental Program for Women, Infants, and Children, respite care, in home supportive services and/or formula company's assistance programs - Registered dietitian nutritionist can discuss meal/food options feasible for family. • It is imperative to obtain accurate baseline weight and height/length measurements to determine appropriate protein and energy requirements. • All medications must be assessed for carbohydrate content before and during KD therapy, as many can add significant carbohydrates, particularly when taken multiple times daily. Pharmacists should be consulted for recommendations for low-carbohydrate formulations of medications when necessary. • KD therapy can be initiated in both the inpatient and outpatient environments as long as the patient or caregiver is prepared and well informed and there is a system in place for the patient and caregiver to access the KD team in the event of an adverse effect. • Less-restrictive versions of the KD, such as 2:1 or 1:1 classic KD, MAD, and LGIT can be initiated in the home environment. • It is crucial to assess and confirm patient and/or caregiver comprehension of initiation protocols, required testing, and anticipated follow-up schedule to prevent confusion and complications.	- Urine organic acids (if diagnosis unclear) - Serum amino acids (if diagnosis unclear) • Renal ultrasounds are advised only if there is a family history of kidney stones. • A comprehensive evaluation should be undertaken if no clear etiology for the patient's epilepsy has been identified. • EEG and brain magnetic resonance imaging (MRI) are essential to identifying those patients who are possible surgical candidates • Recommendations for pre-KDT evaluation: - Counseling - Discuss seizure reduction, medication, and cognitive expectations - Potential psychosocial and financial barriers to the use of KDT - Review anticonvulsants and other medications for carbohydrate content - Recommend family read parent-oriented KDT information - Child life specialist contact in advance of admission, if available - Nutritional evaluation - Baseline weight, height, and ideal weight for stature - Head circumference in infants - Body mass index (BMI) when appropriate - Nutrition intake history: 3-day food record, food preferences, allergies, aversions, and intolerances - Establish diet formulation: infant, oral, enteral or a combination - Decision on which diet to begin (classic KD, MCT, MAD, and LGIT) - Calculation of calories, fluid, and ketogenic ratio (or percentage of MCT oil or carbohydrates per day) - Establish vitamin and mineral supplementation based on dietary reference intake	• metabolic disorders (i.e. fatty acid oxidation disorders, carnitine deficiency [primary], carnitine palmitoyltransferase I or II deficiency, carnitine translocase deficiency, pyruvate carboxylase deficiency) - Anthropometrics (weight, height, head circumference at <1y) - Dietary intake and output - Complete blood count with platelets - Electrolytes to include serum bicarbonate, total protein, calcium, zinc, selenium, magnesium, phosphate - Trace elements; zinc, selenium, copper, CRP - Serum liver and kidney tests (including albumin, AST, ALT, blood urea, nitrogen, creatinine) - Fasting lipid profile - Serum acylcarnitine profile - Urine analysis - Urine calcium and creatinine - Antiepileptic drug levels (if applicable)
CONSTATS — SITUATION CLINIQUE/PRÉCAUTIONS, TESTS ET ANALYSES DE LABORATOIRE PRÉLIMINAIRES (1 GPC ; 2 GPC ; 3 GPC ; 4 GPC ; 5 GPC) • Examen médical approfondi avant d'entreprendre la diète, incluant les erreurs innées du métabolisme, avec pour buts de déterminer : 1) le type de crises 2) le type de diète requis et suppléments nécessaires, 3) si besoin d'utiliser une formule commerciale, 4) si besoin d'installer un tube naso-gastrique, 5) une estimation du fardeau monétaire, 6) la méthode d'initiation de la diète, 7) identification et prévention des risques de complication (ex. supplément de citrate pour prévenir lithiase, ajustement des minimums de fluide), 8) que la personne n'a pas de contre-indications ou carences préexistantes, 9) les besoins énergétiques et protéiques 10) les moyens pour optimiser l'observance et la persistance. • Vérifier de façon certaine si la personne est un candidat au traitement chirurgical.					

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada (Critical Care Services Ontario (CCSO)) Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International (International League Against Epilepsy (ILAE)) Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International (Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD)) Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis (Academy of Nutrition and Dietetics) Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International (International Ketogenic Diet Study Group) Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International (International Ketogenic Symposium) Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
• Mesures anthropométriques (poids, grandeur, IMC), circonférence de la tête chez les nourrissons • Apport alimentaire, allergies, intolérances, préférences religieuses, aversions, consultation avec une nutritionniste • Évaluation clinique axée sur la nutrition (symptômes à vérifier : vomissements, reflux gastro-œsophagien, constipation, réflexe nauséeux aux textures, gain de poids lent, difficulté à avaler, variété limitée de nourriture acceptée, refus de manger ou d'avalier (retient la nourriture dans la bouche, transition difficile vers la nourriture de table), référer en gastroentérologie si doute quant à la capacité à maintenir une nutrition et hydratation appropriées. • Évaluation du risque d'aspiration (demander évaluation de l'alimentation et de la déglutition par vidéofluoroscopie) • Déterminants sociaux de la santé • Analyses de laboratoires et tests <u>essentiels</u> : Formule sanguine complète incluant la numération plaquettaire Électrolytes incluant bicarbonate sérique (CO2 total), sodium, potassium, protéines totales, calcium, magnésium, chlore et phosphate. Bilans hépatique et rénal incluant, albumine, créatinine, AST, ALT, ALP, bilirubine, urée et azote uréique. Oligoéléments (cuivre, zinc*, sélénium*, CRP) Glucose Vitamine D Bilan lipidique à jeun (cholestérolémie) Acylcarnitine sérique (libre et totale) Analyse d'urine, hématurie Calcium, créatinine et ratio albumine/créatinine urinaires Concentration de médicaments anticonvulsivants (si applicable) Acides organiques urinaires*, Acides aminés plasmatiques* Bêta-hydroxybutyrate (BHB) ECG* ou consultation en cardiologie • Analyses de laboratoires et tests <u>optionnels</u> : Vitamines A, E et B12 Zinc*, sélénium*, cuivre, folates, ferritine Consultation en hépatologie Échographie des reins ou consultation en néphrologie (si histoire de lithiase rénale) EEG (identification de l'étiologie) Imagerie par résonnance magnétique (IRM) du cerveau (identification de l'étiologie) Dosage en glucose du liquide céphalorachidien (LCR) (si pas d'étiologie identifiée pour les crises épileptiques) Autres tests selon les comorbidités présentes et l'usage de médicaments (incluant les anticonvulsivants) • Important de discuter du prix de la diète prescrite avec les parents ou soignants, des implications psychosociales (préparation des repas, effets secondaires) et des ressources disponibles • Tous les médicaments de la personne doivent être évalués pour leur teneur en glucides (les médicaments en suspension devraient être changés pour des formulations en comprimés, ou des préparations de composés faites avec certains édulcorants) Commencer à augmenter les lipides dans l'alimentation, essayer des recettes ou une formule commerciale 4 : 1 avant d'initier la diète					

Tableau G-4 Recommandations extraites des GPC retenus concernant la composition et les variantes de diète cétoène

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada <i>(Critical Care Services Ontario (CCSO))</i> Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International <i>(International League Against Epilepsy (ILAE))</i> Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International <i>(Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD))</i> Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis <i>(Academy of Nutrition and Dietetics)</i> Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International <i>(International Ketogenic Diet Study Group)</i> Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International <i>(International Ketogenic Symposium)</i> Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
• A dietitian should be consulted for considerations of targeted diet therapies for epilepsy patients. Each centre should have protocols, whether for child or adult, that includes appropriate investigations prior to initiating a diet therapy and for monitoring during the course of treatment • In order to make the diet therapy less onerous and more palatable (less weighing and measuring, less restriction on food choices, and gradual introduction of diet) a regimen that uses principles of MAD, LGIT, MCT Ketogenic Diet, and outpatient initiation can be used. • The classic KD is used for adults receiving the majority of their nutrition through enteral feedings. Liquid or powdered ketogenic formulas can meet an adult's nutritional requirements, although they may require additional supplements depending on their medical needs. Adults who are considering dietary therapy for the first time, who are independent, employed, and care for dependent children/other family members, MAD can provide a less restrictive and less time-consuming alternative to the classic KD (Cervenka et al. 2013) • Appropriate nutritional supplements are provided based on nutritional assessment, co-morbid conditions, type of diet used, use of antiepileptic drugs and biochemical evaluation. • Classic KD can be provided to patients through food or formula by enteral tube feeding or by mouth, or a combination of food and formula.	• ☹	• All young infants <12 months should be admitted to hospital. Diet initiation should be undertaken without fasting and a stepwise start commencing with a 1:1 ratio. A build to a classical KD with 3:1 ratio is recommended. The diet can be adjusted to a lower ratio (2.5 or 2:1) or higher ratio (3.5 or 4:1) based on level of ketosis and tolerance. A KD formula with ratio 3:1 can be used purely or combined with breast milk. Careful calculation to check individual requirements are met is highly recommended especially when a 4:1 ratio is applied. • infants with severe epilepsy have feeding difficulties and may need an enteral tube feed at diet initiation to achieve their requirements. • It is possible to continue using a limited amount of expressed breastmilk combined/mixed with ketogenic 3:1 formula. In some cases (i.e. the young infant) breastfeeding may be possible after a controlled amount of ketogenic formula is given, which highly depends on seizure reduction and on level of ketosis. In this situation the use of ketogenic 3:1 formula is recommended. In some of these cases ketogenic 4:1 formula may be necessary but use this only after careful calculation and monitoring. • To stimulate oral motor activity and to avoid feeding aversion behaviour, solid foods may be introduced at age of 4-6 months (sometimes at 9 months in the event of developmental delay). Combining ketogenic formula with solid food is possible while maintaining the classical diet. Recipes can be calculated based on the original diet ratio (3:1). This will be suitable for most infants (for example vegetable or fruit purees mixed with oil/margarine or fruit with double cream). At the age of 9-12 months when more carbohydrate containing foods are introduced (such as bread, potatoes) a more liberal KD version with a low dose of MCT is	• Generally, classic KDs offer slightly higher efficacy, however, compliance is greater among modified KDs, such as MAD and LGIT, and therefore maybe a better long-term therapy, particularly among those older than 2 years of age. • The decision tree recommends trying ratios 4:1 or 3:1 if patient <5 yo, ratios 3:1, 2:1 or 1:1 if patient ≥5 yo and MAD or LGIT if concerns about compliance. • For emergency KD therapy, the KD should be provided at the highest ratio possible. • Use of the MCT diet is less common and sometimes limited by the unpleasant gastrointestinal side effects with consumption of high concentrations of MCT oil. Instead, smaller amounts of MCTs are incorporated into other versions of the KD to enhance ketosis. • The classic KD offers higher ketogenic potential and are prescribed as a ratio of grams of fat to combined grams of carbohydrate and protein, generally as 4:1 or 3:1, but also as low as 2:1, 1:1 ratio. • On the MAD, net daily carbohydrate intake is limited to 10 to 15 g for pediatric patients and 20 g among adolescents and adults, • Recommended supplements: - Daily multivitamin with minerals and trace minerals - Calcium with vitamin D if deficient. - Those on higher ratio (3:1 and 4:1) KDs require supplementation with additional micronutrients based on age-appropriate dietary reference	• Recommendations for the use of KDTs in Glut1DS: - In infants and preschool children, the classic KD should be used primarily. If effective and tolerated, the classic KD should be maintained as long as possible. The MAD is used effectively in school-age children, adolescents, and adults with Glut1DS and provides a good alternative to the classic KD according to many families, especially in situations where the classic KD is proving difficult to tolerate long-term. - The LGIT is not recommended for treatment of Glut1DS or PDHD as it provides inadequate ketosis. • There is no evidence for different efficacy between the MCT and classic KD (Class III evidence). • The MAD was as effective as the classic KD in children with refractory epilepsy in a randomized study; but children younger than 2 years of age should be started on the classic KD (Class III evidence) as they had a higher chance of seizure freedom with the classic KD (Class III evidence) and a formula-based KD may be helpful for this age group. • MAD and LGIT are recommended for adolescents, but centers may choose the classic KD for individual cases, especially in those with enteral feeding. • The specific KDT chosen should be individualized based on the family and child situation, rather than perceived efficacy, together with the expertise of the KDT center. • A 3:1 or lower ratio is more appropriate for diet initiation in infants. • Calorie and fluid restriction are no longer recommended. • The traditional MCT diet (60% energy from MCT) can cause gastrointestinal discomfort in some children. To improve this difficulty, a modified MCT diet was created, using 30% energy from MCT oil, with an additional 30% energy from long chain fats. • MCT oil has also been used as a supplement to the classic KD to boost ketosis, improve lipid abnormalities, and due to laxative properties. • MCT should be included in all meals when used. Better toleration may be achieved using less MCT with each meal but providing more meals per day. • The KD may be provided as an all-liquid, formula-based	• Initiate ketogenic parenteral nutrition stepwise to the highest ratio possible with the lowest level of complications. • Additional fasting can be performed at KDT initiation for a maximum of 24h to induce ketosis for first-time KDT initiation. Note: hyperketosis and/or hypoglycemia might be accelerated by caloric restriction. • Fluid: determine the net fluid volume available for parenteral nutrition. Notice the medical status, body weight, excretion, blood electrolytes, acid base status, hematocrit, specific gravity of urine, and urine electrolytes. • Calories: start with 50% of goal and build this up within a maximum of 1wk when lipids are increased. Aim for resting energy expenditure or 70–80% of calculated energy requirements. Intake of 50% of calculated energy goal might be accepted for a limited period (3–4d). If available, measure resting energy expenditure and respiratory quotient. Notice the risk of hyperalimentation. • Carbohydrates: the use of glucose/dextrose might be avoided for 3–4d at KD-PN initiation to benefit ketosis, when this is clinically appropriate as a certain amount of carbohydrates will be delivered by glycerol metabolization from intravenous lipid emulsions. Administer sodium chloride 0.45% or other fluids required on the basis of blood electrolytes. Subsequently, on the basis of ketone and glucose levels and laboratory checks, use the lowest dextrose percentage available or start dextrose 5% solution delivering the amount of carbohydrates of the original enteral ketogenic diet as the maximum • Protein: aim for 100% requirements as the goal, with 1.5g/kg/d as a minimum requirement. To maximize ketosis, 0.5–

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada <i>(Critical Care Services Ontario (CCSO))</i> Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International <i>(International League Against Epilepsy (ILAE))</i> Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International <i>(Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD))</i> Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis <i>(Academy of Nutrition and Dietetics)</i> Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International <i>(International Ketogenic Diet Study Group)</i> Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International <i>(International Ketogenic Symposium)</i> Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
- There is no evidence to support the use of fasting before diet initiation. - There is no scientific evidence to suggest that fluid restriction is needed or beneficial. Because of concerns of possible nephrolithiasis, most centers no longer restrict fluids. - In humans, no study to date has shown a benefit of calorie restriction (Wirrell 2008).		also possible and well tolerated. The full MCT KD (50-60% energy MCT) allows a generous amount of protein and carbohydrates but is not recommended as it is poorly tolerated in infancy. - The classical KD is based on long chain triglyceride (LCT) and works with different ratios. Most infants use the classical KD at a ratio of 3:1. Based on individual tolerance and/or level of ketosis, a different ratio may be used (2:1-4:1). - Use of medium chain triglyceride (MCT) in infants will be limited. In older infants use of MCT 50% emulsion mixed with a (low fat) milk product (50-50) or a little amount of MCT 20% emulsion drink will be possible. The amount of MCT is tailored based on level of ketosis and tolerance. The amount of total MCT well tolerated by the infant will be around 10-25% of daily energy intake. - For infants the energy requirements have to be based on the intake recorded in the food diary, compared with the RDA for age and gender and recent growth. - For infants the protein intakes based on RDA are advised. Aim for the optimal amount of protein and check that the amount of protein is above the minimal World Health Organisation (WHO) recommendation. The diet must be adjusted frequently (sometimes on weekly basis) based on weight gain. - The allowed quantity of carbohydrate is divided throughout the day to prevent adverse effects such as hypoglycaemia or excessive ketosis. - Artificial sweeteners should be avoided in infants. - The treating physician consults the pharmacist for suitable (alternative) sugar free medication. - fluid restriction might add to the development of kidney stones, so an adequate hydration is required. An age and weight appropriate fluid intake is advised based on RDA, with fluid offered throughout the day. The fluid intake	intakes - Optional supplements to consider based on specific patient needs: - Selenium - Magnesium - Phosphorus - Vitamin D - Iron - Probiotic - Ecosapentanoic/docosahexaenoic acid - Medium chain triglyceride oil - Laxatives - Carnitine - Citrates - Table salt/light salt - Digestive enzymes All supplements should be in tablet or powder form when possible to minimize carbohydrate consumption. - Ketogenic formulas are available for enterally fed individuals and are fortified with micronutrients but may need additional supplementation to meet the dietary reference intakes for age. - Fasting (prior to initiation) does not improve efficacy and may increase the risk of side effects, potentially increasing length of hospital stay. - Inpatient: The two initiation methods are as follows: 1) replace one traditional meal with a ketogenic meal on day 1, increasing to full KD therapy by day 3; or 2) increase the strength of the KD ratio daily as tolerated (1:1 ratio on day 1, then 2:1 ratio on day 2, and so forth, until goal ketosis is achieved). - Outpatient: For the classic KD, the diet is started at a 1:1 diet ratio with increases in the ratio weekly based	diet. Liquid diets may be appropriate for both infants and enterally fed children via gastrostomy and jejunostomy tubes. An additional benefit to enteral delivery is very high compliance rates, and efficacy is also high, - All commercial products are fortified with vitamins and minerals; however, age-appropriate requirements should be considered, and diets should be supplemented to meet the Dietary Reference Intakes (DRIs) established by the National Academy of Sciences. - If not using commercial products, the blenderized formula should be prepared with a high-quality blender to prevent blockage of the feeding tube, with the addition of a liquid fat source, diluted with water, and supplemented with micronutrients. - Breastfeeding is possible by either calculating the amount of breastmilk into a 3:1 formula or potentially allowing it briefly on demand. - KD and MCT diets are typically started in the hospital by a dietitian and neurologist. KD can alternatively be started as an outpatient but the child must be screened with metabolic testing, the child must be in proximity to medical care, and the KD team must be able to provide family education in an outpatient setting. - MAD and LGIT are initiated universally as outpatients and they do not require precise weighing of food ingredients. - The MAD is a high-fat, low-carbohydrate therapy similar to the classic KD in food choices, and typically provides approximately a 1:1–1.5:1 ketogenic ratio, but no set ratio is mandated and some children can achieve as high as a 4:1 ratio. - The initial daily carbohydrate consumption on the MAD is approximately 10–15 g with a possible increase to 20 g per day after 1–3 months. - Supplementation recommended for children receiving KDT: Universal recommendations - Multivitamin with minerals (including trace minerals, especially selenium) - Calcium and vitamin D (meeting daily RDA requirements) Optional extra supplementation - Vitamin D (above RDA) - Oral citrates (eg, CitraK or PolycitraK) to reduce the risk of kidney stones (class III)	0.8g/kg/d temporary restriction is accepted. During critical illness, additional protein may be required to promote positive nitrogen balance. - Lipids: start with 50% of goal lipids or 1–2g/kg/d. Increase lipids every 1–2d (on the basis of triglyceride level) up to a maximum of 4g/kg/d. Run lipids continuously. Notice possible allergy or hypersensitivity of the patient to fish, egg, soybean, or peanut protein. - Diet ratio: start with 1:1 ratio and increase every 1–2d to the highest ratio possible. Aim for a diet ratio within the range 2.0:1–2.9:1 (including glycerol from lipid emulsion) within 3–4d. Aim for the highest diet ratio possible with the lowest level of complications. Consider carnitine supplementation (50mg/kg to a maximum of 1000mg/d) to benefit ketosis. - Vitamin/mineral supplementations should be age-appropriate and consider the weight of the patient. - Appropriate level of ketosis might not always be achieved; when seizure burden improves this might be accepted. - A tailored nutritional regimen must be carefully chosen and closely monitored

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada <i>(Critical Care Services Ontario (CCSO))</i> Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wimshurst- 2015 International <i>(International League Against Epilepsy (ILAE))</i> Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International <i>(Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD))</i> Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis <i>(Academy of Nutrition and Dietetics)</i> Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International <i>(International Ketogenic Diet Study Group)</i> Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International <i>(International Ketogenic Symposium)</i> Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
		should be individually calculated and adjusted frequently based on weight gain and biochemistry results (e.g. urine calcium: creatinine ratio) • By means of adequate supplementation, the intake of micronutrients should be individually calculated corresponding to reference intakes for age and weight. When starting to wean off a formula diet, micronutrient intake should be assessed, and supplementation commenced as necessary (for example when formula intake contributes to less than 80% of energy requirements).	on patient symptoms, tolerance to diet, seizure control, and laboratory values. The diet can be maintained at the ratio found to offer seizure control. • For those receiving enteral nutrition support, initial KD administration via continuous feedings may be better tolerated with a transition to bolus feeds once tolerance has been established. Standard ketogenic enteral formulas and modular, such as MCT oil and protein powders, may be necessary to enhance ketosis and meet protein needs.	- Laxatives: Miralax, mineral oil, glycerin suppository - Additional selenium, magnesium, zinc, phosphorus, iron, copper - Carnitine (if levels are low or children become symptomatic) - MCT oil or coconut oil (source of MCT) - Salt (sodium to add to RCF formula if used for greater than age 1 year) • All supplements listed should be provided as carbohydrate-free preparations whenever possible. •KDT may have synergistic benefits when used in combination with a nonpharmacological therapy, namely vagus nerve stimulation. •Fasting may be appropriate when a quicker time to response is desired (e.g., status epilepticus) but is not necessary for long-term efficacy and has more immediate side effects.	
CONSTATS – DIÈTE – VARIANTE (VERSION), COMPOSITION • Une nutritionniste devrait être consultée pour des considérations sur les thérapies nutritionnelles ciblées pour les personnes épileptiques. • Les suppléments nutritionnels requis sont déterminés selon l'évaluation de l'apport nutritionnel, les comorbidités présentes, le type de diète utilisée, les médicaments anticonvulsivants utilisés et les analyses biochimiques de laboratoire. La prise quotidienne de suppléments de multivitamines avec minéraux et oligo-éléments ainsi que du calcium avec vitamine D est recommandée. Les formules commerciales sont fortifiées avec des micronutriments mais des suppléments peuvent quand même être nécessaires pour rencontrer les ANR pour l'âge de la personne. Des suppléments additionnels peuvent être requis selon les besoins spécifiques de la personne, comme des suppléments de sélénium, magnésium, zinc, cuivre, phosphore, vitamine D (plus que ANR), fer, probiotiques, acides eicosapentaénoïque ou docosahexaénoïque, huile de TCM, laxatifs, carnitine, citrates, sel de table, enzymes digestives. Tous les suppléments devraient être sous forme de comprimés ou de poudre pour minimiser la consommation de glucides. • Un pharmacien doit être consulté pour trouver des formulations sans glucides appropriées. • Afin de rendre la thérapie nutritionnelle moins coûteuse et plus agréable ou acceptable (moins de mesures, de restrictions sur le choix des aliments, introduction plus graduelle de la thérapie), un régime appliquant les principes de la diète Atkins modifiée (DAM), du traitement à faible indice glycémique (TFIG) et du régime aux triglycérides à chaîne moyenne (TCM) ainsi qu'une initiation hors clinique peuvent être utilisés. La version de DC choisie devrait être individualisée selon la situation personnelle et familiale avec l'expertise du centre de régime cétogène. • La DC classique peut être administrée par la consommation de nourriture ou de formules commerciales par la bouche ou par tube alimentaire entérale, ou une combinaison de nourriture et de formules. Une diète liquide administrée par tube entéral a l'avantage d'une plus grande observance et donc une plus grande efficacité. • Le régime aux TCM est moins communément utilisé et est limité par les effets indésirables gastrointestinaux désagréables provenant de la consommation d'une concentration élevée de TCM. De plus petites quantités de MCT sont plutôt incorporées dans d'autres versions de DC, réparties à chaque repas ou collation, pour augmenter le niveau de cétose, améliorer les anomalies lipidiques ou pour ses propriétés laxatives. • <u>Variantes de diète cétogène (DC)</u> Chez les adultes : - la DC classique est utilisée lorsque la personne reçoit la majorité de son alimentation par voie entérale (tubes d'alimentation). Les formules commerciales liquides ou en poudre peuvent répondre aux besoins nutritionnels d'un adultes, mais des suppléments peuvent être nécessaires selon leur condition de santé. - la DAM est une option qui exige moins de temps et est moins restrictive pour les adultes qui entreprennent une thérapie nutritionnelle anticonvulsivante pour la première fois, sont autonomes, occupent un emploi ou doivent s'occuper d'autres personnes. L'apport quotidien net en glucides est initialement de 10-15 g/jour, et ne doit pas dépasser 20g/jour. Chez le nourrisson : - la DC classique devrait être utilisée, et un ratio 3:1 est recommandé. Le ratio peut être ajusté selon la tolérance, le niveau de cétose et l'effet anticonvulsivant obtenu. - le régime aux TCM traditionnel (50-60%) n'est pas recommandée pendant la petite enfance, et est mal tolérée. Il est possible d'utiliser de petites quantités d'émulsions commerciales de TCM pour introduire des aliments contenant des glucides vers l'âge de 12 mois pour un total de 10-25 % de l'énergie quotidienne provenant des TCM.					

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada <i>(Critical Care Services Ontario (CCSO))</i> Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International <i>(International League Against Epilepsy (ILAE))</i> Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International <i>(Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD))</i> Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis <i>(Academy of Nutrition and Dietetics)</i> Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International <i>(International Ketogenic Diet Study Group)</i> Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International <i>(International Ketogenic Symposium)</i> Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
Chez les enfants : - si l'enfant est âgé de moins de 5 ans, la DC classique avec des ratios de 4:1 ou 3:1 devrait principalement être utilisée, et dans les cas de syndrome de déficience en GLUT1, maintenue aussi longtemps que possible si tolérée et efficace. - si l'enfant est âgé de 5 ans ou plus, tenter la DC classique avec des ratios de 3:1, 2:1 ou 1:1 - s'il y a des difficultés d'observance et de persistance, tenter la DAM, même dans les cas de syndrome de déficience en GLUT1. L'apport quotidien net en glucides ne doit pas dépasser 10-15 g. - le régime aux TCM traditionnel (60 %) n'est pas toléré chez les enfants. Une version modifiée dans laquelle 30% de l'apport énergétique quotidien provient de TCL et 3 0% de TCM peut être essayée. - le TFIG n'est pas recommandé dans les cas de syndrome de déficience en GLUT1. Chez les adolescents : - la DAM et le TFIG sont recommandés, mais dans certains cas, la DC classique pourrait être choisie, surtout pour ceux utilisant un tube alimentaire entéral. Comme thérapie d'urgence : - Utiliser la CD classique au plus haut ratio possible. - Le jeûne peut être appropriée pour obtenir une réponse plus rapide, mais provoque plus d'effets indésirables immédiats et n'améliore pas l'efficacité à long terme. • <u>Modalités d'administration de la diète</u> Chez les nourrissons <12 mois : admission à l'hôpital pour l'initiation, pas de jeûne préalable, ratio initial de 1:1 augmenté graduellement jusqu'au ratio recommandé de 3:1. Ratio ensuite ajusté à la hausse ou à la baisse (2:1-4:1) selon le niveau de cétose et la tolérance. Un calcul prudent est fortement recommandé pour s'assurer que les besoins individuels sont rencontrés, surtout si ratio 4:1. Les nourrissons peuvent être nourris à la bouteille, mais ceux avec des formes sévères d'épilepsie auront besoin d'un tube d'alimentation entérale. Une formule 3:1 peut être utilisée seule ou en combinaison avec une quantité limitée de lait maternel. Chez les très jeunes nourrissons, l'allaitement sur demande peut être possible brièvement, après qu'une quantité contrôlée de formule cétogène 3:1 ait été donnée, dépendamment de la diminution des crises et du niveau de cétose. Dans certains cas, l'utilisation d'une formule 4:1 peut être nécessaire, mais ne l'utiliser qu'après un calcul minutieux et sous étroite supervision médicale. Pour éviter des aversions alimentaires et stimuler l'activité motrice orale, la nourriture solide peut être introduite vers 4-6 mois (ou 9 mois si retard de développement). Il est possible de combiner de la formule cétogène avec de la nourriture solide et de maintenir la diète cétogène classique en calculant les recettes selon le ratio original (3:1). À l'âge de 9-12 mois, quand plus d'aliments contenant des glucides sont introduits, une version plus libérale de la diète avec de faibles doses de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) est aussi possible, si bien tolérée. Les besoins énergétiques sont déterminés sur la base de la consommation de nourriture documentée dans le journal alimentaire de l'enfant comparée à l'apport nutritionnel recommandé (ANR) pour l'âge et le sexe, et de sa croissance des derniers temps. L'apport en protéines doit correspondre à l'apport optimal du ANR pour son âge et son poids, et doit être supérieur au minimum recommandé par l'OMS. L'apport en protéines doit être ajusté fréquemment (hebdomadairement) en fonction du gain de poids de l'enfant. La quantité de glucides permises doit être répartie tout au long de la journée pour éviter les effets indésirables tels que l'hypoglycémie et la cétose excessive. Les édulcorants artificiels devraient être évités chez les nourrissons. La consommation de liquides doit être adéquate pour l'âge et le poids de l'enfant basé sur l'ANR, et répartie tout au long de la journée. La consommation de liquides doit être calculée de façon personnalisée et ajustée fréquemment en fonction du gain de poids de l'enfant et de ses résultats d'analyses de laboratoire (p. ex. ratio calcium : créatinine urinaire). L'apport en micronutriments doit être calculée de façon personnalisée basé sur l'ANR pour l'âge et le poids de l'enfant. Lorsque celui-ci est sevré d'une diète de formules commerciales (c'est-à-dire que 80% ou moins des besoins énergétiques de l'enfant sont comblés par la formule), l'apport en micronutriment doit être évalué et les suppléments introduits si nécessaire. De façon générale, la DC classique et le régime aux TCM sont initiés à l'hôpital, mais peuvent l'être de façon ambulatoire si la personne a été dépistée pour des troubles métaboliques et qu'une équipe médicale est à proximité. La DAM peut être initiée de façon ambulatoire. Si l'initiation de la diète se fait à l'hôpital, deux méthodes sont possibles : A- chaque jour, remplacer un repas normal de plus par un repas cétogène (jour 1- un repas cétogène, jour 2- deux repas cétogène, etc.) ou B- chaque jour, augmenter le ratio en commençant avec du 1:1 (jour1- 1:1, jour 2- 2:1, etc.) selon la tolérance, jusqu'à ce que le niveau de cétose cible soit atteint. Si l'initiation se fait en contexte ambulatoire, la CD classique est débutée à un ratio de 1 :1, et le ratio est augmenté hebdomadairement selon les symptômes de la personne, sa tolérance à la diète, le contrôle des crises et ses résultats d'analyses de laboratoire. Le ratio qui offre un contrôle des crises est maintenu. Si la diète est administrée à l'aide d'un tube alimentaire entérale, l'initiation par alimentation continue est mieux tolérée. Lorsque la tolérance est établie, une transition vers une alimentation intermittente (en bolus) est effectuée. • Le jeûne précédant l'initiation de la diète n'est pas supporté par les données probantes, et peut même augmenter les risques d'effets secondaires et la durée de l'admission à l'hôpital. • Limiter la consommation de liquides n'est pas supporté les données probantes, n'est plus recommandé, et peut même contribuer au développement de lithiases rénales. • Limiter l'apport énergétiques (nombre de calories) n'est pas supporté par les données probantes, et n'est plus recommandé. Quand la quantité de lipides est augmentée graduellement, le risque d'effets indésirables est limité (donnée extraite dans tableau 6).					

Tableau G-5 Recommandations extraites des GPC retenus concernant le suivi médical

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 <i>Canada</i> (Critical Care Services Ontario (CCSO)) Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International (International League Against Epilepsy (ILAE)) Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International (Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD)) Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis (Academy of Nutrition and Dietetics) Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International (International Ketogenic Diet Study Group) Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International (International Ketogenic Symposium) Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
- Frequency of follow-up with the epileptologist, dietitian, and other members of the multidisciplinary team (if applicable) should be decided by the multidisciplinary team. If clinically indicated, children less than 1 year of age should be evaluated more frequently as should those with growth, feeding issues, or nutritional deficiencies. Ongoing contact with children and families between the dietitian and nurses should be maintained for fine-tuning/maintenance of the diet between visits and for any troubleshooting. Any change in the pre-set goals should be approved by the most responsible provider. - The International study group on ketogenic diet recommends the following laboratory diagnostic tests during follow-up (Kossoff et al. 2009): - Complete blood count with platelets - Electrolytes to include serum bicarbonate, total protein, calcium, magnesium, and phosphate - Serum liver and kidney profile (including albumin, AST, ALT, blood urea nitrogen, creatinine) - Fasting lipid profile - Serum acylcarnitine profile - Urinalysis - Urine calcium and creatinine - Anticonvulsant drug levels (if applicable) - Optional investigations include - Serum β-hydroxybutyrate (BOH) level - Zinc and selenium levels - Renal ultrasound - Bone mineral density (DEXA scan) - EEG - Team to decide on other tests depending on co-morbid conditions,	⊗	- During diet initiation weight, nutritional intake, tolerance (i.e. gastrointestinal disturbances, vomiting, etc.) are checked on a daily basis. Height and head circumference are measured at baseline. - During initiation blood glucose should be checked twice daily (or more based on symptoms of hypoglycaemia) and frequency must be adjusted based on tolerance. - Clinical monitoring: daily during initiation - Blood testing using a ketometer is recommended during diet initiation as this is more accurate and unaffected by urine dilution or any possible alterations in water homeostasis that may occur in very young infants. Blood ketones should be checked twice daily using a finger or heel prick. - When the amount of fat is increased gradually the risk of adverse effects will be limited. - Assessment of KD efficacy by seizure diary and medication review, also any other observed benefits: every follow up visit. - KD tolerance (GI, sleep, behaviour, appetite): every follow up visit. - Nutritional intake/growth: weekly - Weight, height and head circumference: every follow up visit. - Renal Ultrasound: after 12 months	- During admission (initiation), it is important to monitor for and treat symptoms of acidosis, hypoglycaemia, and excessive or persistent ketosis. - Antiepileptic medications that promote acidosis should be evaluated and adjusted, if able, and/or the diet ratio lowered. - Blood glucose should be monitored every 4 to 8 hours with the goal of >40 to 50 mg/dL - Generally, BOHB is assessed daily for level of ketosis during hospital encounters. - Daily during admission (initiation): - Complete metabolic panel - Complete blood count with platelets - b-hydroxybutyrate 1 and 3 mo post diet initiation: - Complete metabolic panel - Complete blood count with platelets - Liver profile - Ionized calcium - Magnesium - Phosphate - Pre-albumin - Lipid panel (fasting) - Free and total carnitine - b-hydroxybutyrate - Zinc - Urinalysis - Urine calcium - Urine creatinine - Every 3 mo until stable and then every 6 to 12 mo: - Complete metabolic panel - Complete blood count with platelets - Liver profile - Ionized calcium - Magnesium - Phosphate - Pre-albumin - Lipid panel (fasting) - Vitamin D-3 - Free and total carnitine - b-hydroxybutyrate - Selenium	- Recommendations for aspects of a follow-up KDT clinic visit: Nutritional assessment (registered dietitian) - Height, weight, ideal weight for stature, growth velocity, BMI when appropriate - Head circumference in infants - Review appropriateness of KDT prescription (calories, protein, and fluid) - Review vitamin and mineral supplementation - Assess compliance to KDT - Adjust KDT if necessary, to improve compliance and seizure control Medical evaluation (neurologist) - Efficacy of the diet (is the KDT meeting parental expectations?) - Side effects of KDT - Antiseizure drug reduction (if applicable) - Should KDT be continued? Laboratory assessment - Complete blood count with platelets - Electrolytes to include serum bicarbonate, total protein, calcium - Serum liver and kidney profile (including albumin, blood urea nitrogen, creatinine) - Vitamin D level - Fasting lipid profile - Free and total carnitine - Urinalysis - Selenium level - Anticonvulsant drug levels (if applicable) EEG (at KDT discontinuation consideration)	- Evaluate the risk–benefit ratio of parenteral administration continuously. - Hypertriglyceridemia or an increase in pancreatic and liver enzymes should be carefully monitored and actively managed. - During initiation check: - Glucose daily/every other day β-hydroxybutyrate daily/every other day - Recommendations on monitoring during KD-PN: - Weight (weekly, or daily if age <1y and unstable, or 2xwk if age >1y and unstable) - Height (weekly if age <1y and unstable, or monthly if age <1y and stable, or 1x2wks if age >1y and unstable, or 1x3mo if age >1y and stable) - Head circumference (1x2wks if age <1y and unstable, or monthly if age <1y and stable) - Intake/output (daily) - Seizures (daily) - Blood - Blood gas and osmolarity (daily if unstable, or 2-3xwk if age <1y and stable, or 2xwk if age >1y and stable) - Sodium, potassium, chloride, calcium, magnesium, phosphorus (daily if unstable, or 2-3xwk if age <1y and stable, or 2xwk if age >1y and stable) - Copper (monthly) - Complete blood count (weekly when stable) - Albumin (daily if unstable, or 2xwk if age <1y and stable, or weekly if age >1y and stable) - Glucose (1x4h if age <1y and unstable, or 2-4xd if age <1y and stable, or 1x4-6h if age >1y and unstable, or 1-3xd if age >1y and stable) - Billirubin total/direct (daily if unstable, or 2xwk if age <1y and stable, or weekly if age >1y and stable) - ASAT, ALAT, ALP (2xwk if age <1y, or weekly if age >1y) - Amylase/lipase (weekly if stable) - Urea, Creatinine (daily, or 2xwk if age >1y and stable) - Triglycerides (daily if unstable, weekly if stable) β-hydroxybutyrate (daily) - Carnitine free/total (1x6mo if stable) - Lipid profile (daily when lipids off for 4h if age <1y and unstable, or monthly when stable) - Haemoglobin (weekly)

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada <i>(Critical Care Services Ontario (CCSO))</i> Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International <i>(International League Against Epilepsy (ILAE))</i> Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International <i>(Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD))</i> Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis <i>(Academy of Nutrition and Dietetics)</i> Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International <i>(International Ketogenic Diet Study Group)</i> Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International <i>(International Ketogenic Symposium)</i> Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
type diet used, and use of drugs including antiepileptic drugs.		- Due to the limited reference data for this young age group, routine monitoring with DEXA scans is not recommended in infants. - Essential - at 6 weeks, 3 months, 6 months, then every 6 months: - Blood: - Full blood count, - Renal profile (includes sodium, potassium, urea, creatinine, bicarbonate and albumin) - Liver profile - Calcium, phosphate, magnesium - Glucose - Urine: - calcium: creatinine ratio, haematuria - after 3 months, 6 months, then every 6 months: - Free and acylcarnitine profile (blood) - Recommended: (blood) - Vitamins A, E, B12 - Zinc, selenium, copper - Folate, ferritin At 6 months, then every 12 months. Tests should be repeated more frequently if show abnormal results or there are other concerns	- Zinc - Urinalysis - Urine calcium - Urine creatinine - Vitamins A, E, and B-12 - Copper - Folate/ferritin - The gold standard for home ketone monitoring is blood ketone (BOHB) due to higher accuracy, which may be used to fine-tune the diet and achieve improved seizure control. When BOHB measurements are not possible due to financial burden, urine ketones measured daily may be utilized. - Patients or caregivers are instructed to keep a log of daily dietary intake, weekly weight changes, and seizures, to help identify potential areas for improvement and minimize side effects. - Those on a classic KD typically follow-up in an outpatient clinic with the KD team monthly for the first 3 months. Children under 1 year of age generally follow-up within 2 weeks, based on the clinical judgment of the KD team and individual institutional protocols. Follow-up for the MAD and LGIT generally occurs 1 to 3 months after initiation. Follow-up timing is similar across diet types after 3 months. Assuming no complications are experienced and the diet maintains efficacy, monitoring continues to occur every 3 to 6 months for the duration of therapy but is adjusted based on patient need to enhance compliance and tolerance. - Along with laboratory values, tolerance to diet, compliance, side effects, and weight trends are assessed. In the paediatric population, growth parameters are also monitored to assure that linear growth and weight gain increase proportionally over times with diet titrations as needed to ensure appropriate growth is maintained. - Diet efficacy is assessed at each clinic visit based on seizure frequency, and other factors including experiencing shorter, milder seizures, improved postictal states (period of altered level of consciousness after a seizure), increased mental clarity, or improvements in cognition or level of alertness. - For emergency KD therapy, a complete metabolic panel and serum BOHB are monitored daily until ketosis is established and levels stabilize.	Optional - Serum beta-hydroxybutyrate (BOH) level - Urine calcium and creatinine - Zinc, copper levels - Renal ultrasound - ECG (EEG can also be used when deciding to withdraw ASDs or even KDT after some time.) - Bone mineral density (DEXA scan) after 2 years on the KD - Visits should be at least every 3 months for the first year of KDT, with a visit 1 month after starting KDT also advised to ensure that the KDT is being implemented correctly and to provide in-person early support. - After 1 year on KDT, visits can be spaced out to every 6 months with phone or email contact in the interim. - More frequent contact is necessary for infants and other patients at high risk for nutritional deficiency. - Phone or email contact within the first month is advised. - Urine ketones should be checked at home by parents several times per week, preferably at different times of the day, as urine ketones can be low in the morning and higher in the evening. - BOH monitoring may be reasonable when urine ketones results do not clinically match seizure control or fluctuate without explanation. - If a child is overly hungry or is not eating sufficiently, calories should be adjusted accordingly.	- Serum ferritin (monthly) - Vitamins A, D 25-OH, Vitamins B1, B12 (monthly) - Folic acid, Zn, Al (1x6-12mo) - Copper, chromium, manganese (at indication) - Selenium (monthly if age <1y and unstable, or 1x6mo if stable) - Urine - Sodium, Potassium (monthly, or weekly if age <1y and unstable) - Calcium/creatinine ratio (weekly if unstable, or monthly if stable) - Urine ketones at indication (daily if unstable, or 2xd if stable) - Osmolarity (monthly, or weekly if age<1y and unstable) - It is assumed that the use of KDT by parenteral administration is associated with the same risk as regular total parenteral nutrition such as sepsis and catheter thrombosis. - Close monitoring should be completed at baseline, maintained during follow-up, and tailored to the patient's medical and nutritional status. - Evaluation will be based on the maintenance of seizure control provided by the initial enteral prescription of the ketogenic diet. The seizure frequency based on a diary, as well as on the electroencephalography (EEG) recordings in some epilepsy syndromes, will be the main criteria for evaluating KD-PN. - When KD-PN is used for a refractory status epilepticus (RSE) or FIRES the efficacy should be evaluated both clinically and electroencephalographically. Appropriate criteria will be used (the ability to stop an anesthetic agent, reduction of continuous EEG discharges, cessation of seizures). When an anesthetic agent is used to treat refractory status epilepticus, the use of continuous EEG recording is required. - Regarding the measurement of ketosis by βhydroxybutyrate levels: ketosis is only used as a guide with improvement in clinical symptoms/measures (e.g. seizure frequency or the ability to reduce anesthesia) and not used as the primary guide in establishing the effectiveness of ketogenic diet. It could be helpful to evaluate the maintenance of ketosis after the switch from enteral to parenteral administration or the appearance of ketosis after initiation of KD-PN.

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada (Critical Care Services Ontario (CCSO)) Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International (International League Against Epilepsy (ILAE)) Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International (Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD)) Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis (Academy of Nutrition and Dietetics) Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International (International Ketogenic Diet Study Group) Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International (International Ketogenic Symposium) Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
CONSTATS – PARAMÈTRES DE SUIVI, FRÉQUENCE • Chez les nourrissons : Durant l'initiation de la diète : – noter les valeurs de base pour la grandeur et la circonférence de la tête, – vérifier 2 fois par jour la glycémie, ou plus souvent si symptômes, et les cétones dans le sang. – vérifier quotidiennement le poids, l'apport nutritionnel, et la tolérance à la diète (ex. vomissements, dérangements gastro-intestinaux). – vérifier hebdomadairement l'apport nutritionnel et la croissance. À chaque visite de suivi : – évaluer l'efficacité de la diète en faisant la revue du journal de crises, de la médication utilisée et de tout autre effet bénéfique observé – vérifier la tolérance à la diète (p. ex. dérangements gastro-intestinaux, sommeil, comportement, appétit) – vérifier l'observance – mesurer le poids, la taille et la circonférence de la tête et ajuster la diète pour s'assurer d'une croissance appropriée – vérifier les analyses de laboratoire Après 12 mois de diète : – Échographie des reins – Dû au manque de données cliniques chez les nourrissons, la densitométrie osseuse par radiographie de routine n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge. • Les tests suivants sont recommandés de façon essentielle durant le suivi, <u>à 6 semaines, 3 mois, et 6 mois après l'initiation de la diète, puis à tous les 6 mois</u> ou : – Formule sanguine complète – Électrolytes incluant le calcium, magnésium, phosphate, – Bilan hépatique – Bilan rénal incluant albumine, créatinine, sodium, potassium, urée, bicarbonate sérique – Glucose – Analyse d'urine (hématurie) – Ratio calcium : créatinine urinaire <u>À 3 mois, 6 mois, puis à tous les 6 mois :</u> – Acylcarnitine sérique (totale et libre) • Les tests suivants sont recommandés de façon optionnelle : <u>À 6 mois et tous les 12 mois :</u> – Zinc, sélénium, cuivre, folates, ferritine – Vitamines A, E et B12 Ces analyses devraient être effectuées plus fréquemment si des résultats anormaux sont obtenus. • En général La fréquence des visites de suivi est déterminée par l'épileptologue, la nutritionniste et autres membres de l'équipe soignante. Si cliniquement indiqué, les nourrissons de moins d'un an et ceux avec des problèmes de croissance, d'alimentation ou des carences nutritionnelles devraient être évalués plus souvent. La personne ou ses soignants doivent tenir un journal de leur apport nutritionnel quotidien, leur changement de poids hebdomadaires et de leurs crises. Les contacts fréquents entre les nutritionnistes ou infirmières et la personne ou sa famille devraient être maintenus entre les visites de suivi afin de maintenir la diète, procéder à un ajustement optimal et offrir des solutions en cas de problème. Cependant, tout changement concernant les buts ou cibles thérapeutiques doit être approuvé par le professionnel de la santé ultimement en charge. Durant l'initiation : – surveiller et traiter les symptômes d'acidose, d'hyperglycémie et de cétose excessive. – évaluer et ajuster les anticonvulsivants qui prédisposent à l'acidose si possible, sinon diminuer le ratio de la DC. – vérifier à toutes les 4 à 8 heures la glycémie avec une cible de 40-50 mg/dl – mesurer quotidiennement le bêta-hydroxybutyrate (BHB), la formule sanguine complète incluant les plaquettes, et le bilan métabolique.					

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada (Critical Care Services Ontario (CCSO)) Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International (International League Against Epilepsy (ILAE)) Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International (Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD)) Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis (Academy of Nutrition and Dietetics) Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International (International Ketogenic Diet Study Group) Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International (International Ketogenic Symposium) Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
À chaque visite de suivi : – évaluer l’efficacité de la diète en faisant la revue du journal de crises (fréquence, durée, intensité des crises), de la médication utilisée et de tout autre effet bénéfique observé (amélioration de l’état post-ictal, de la clarté d’esprit, des capacités cognitives, et du niveau d’éveil) – vérifier la tolérance à la diète (p. ex. dérangements gastro-intestinaux, sommeil, comportement, appétit) – vérifier l’observance – mesurer le poids, la taille et la circonférence de la tête et ajuster la diète pour s’assurer d’une croissance appropriée – vérifier les analyses de laboratoire Pour la DC classique, suivi ambulatoire à tous les mois pour les 3 premiers mois (ou à 1 mois, puis au moins tous les 3 mois jusqu’à la fin de la première année). Les enfants de moins d’un an sont normalement revus moins de 2 semaines après l’initiation, selon jugement clinique ou protocole de l’institution. Pour la DAM et le TFIG, suivi ambulatoire 1 à 3 mois après l’initiation. Le suivi est le même pour toutes les variantes de la DC après 3 mois suivant l’initiation, soit à tous les 3 à 6 mois pour la durée de la thérapie (ou à tous les 6 mois après la fin de la première année), mais ajusté selon les besoins de la personne pour améliorer l’observance et la tolérance. • Tests essentiels recommandés lors des suivis (sans <i>fréquence spécifiée</i>, ou à 1 et 3 mois après initiation, puis tous les 3 mois jusqu’à stabilisation, puis tous les 6 à 12 mois) : - <i>Formule sanguine complète avec compte plaquettaire</i> – Bilan métabolique (profil électrolytique : sodium, potassium, chlorure, <i>magnésium, phosphate, bicarbonate</i> ; profile rénal : <i>azote uréique, créatinine</i> ; bilan hépatique : <i>ALT</i>, phosphatase alcaline (PA), AST, bilirubine, <i>albumine</i> et <i>protéines totales</i> ; glucose, <i>calcium</i>.) - <i>Bilan lipidique à jeun</i> - <i>Acylcarnitine sérique (totale et libre)</i> – <i>bêta-hydroxybutyrate (optionnel)</i> – Vitamine A, E, B12, D3, sélénium, cuivre, folates, ferritine – Zinc – Analyse d’urine (hématurie) – Calcium et créatinine urinaire – Concentration d’anticonvulsivants (si applicable) • Les tests optionnels recommandés (sans fréquence spécifiée) : – Niveau de bêta-hydroxybutyrate (BHB) – Zinc, sélénium – Échographie des reins – Densitométrie osseuse par radiographie (après 2 ans de diète) – EEG (lorsqu’une cessation d’anticonvulsivant ou de la DC est considérée) – Autres tests selon les comorbidités présentes, la variante de diète cétogène et les anticonvulsivants utilisés. • Autosurveillance des cétones : Un GPC préconise le test sanguin, parce que pas sujet aux variations osmotiques de l’urine, alors qu’un autre recommande le test urinaire plusieurs fois par semaine à divers moments de la journée pour contourner ces variations osmotiques et le test sanguin si les niveaux de cétones urinaires ne concordent pas avec le contrôle des crises ou fluctuent sans explication. • En contexte aigu/traitement d’urgence – Profil métabolique complet et bêta-hydroxybutyrate quotidiens jusqu’à l’établissement et stabilisation de la cétose.					

Tableau G-6 Recommandations extraites des GPC retenus concernant la durée de la diète et sa cessation

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada (Critical Care Services Ontario (CCSO)) Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International (International League Against Epilepsy (ILAE)) Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International (Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD)) Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis (Academy of Nutrition and Dietetics) Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International (International Ketogenic Diet Study Group) Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International (International Ketogenic Symposium) Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
• The International Study Group on ketogenic diet suggested consideration should be given to discontinue the diet therapy for epilepsy after 3 months if unsuccessful, and 2 years if completely successful, but longer diet durations are necessary for GLUT-1 and PDHD and may be appropriate based on individual responses for intractable epilepsy (Kossoff et al. 2009). • Should seizures worsen for more than a few days after starting the diet therapy, similar to AEDs, it could be discontinued immediately. • During discontinuation, a gradual wean over 2–3 months is recommended, and during this time period, nutritional supplementation needs to be continued. If seizures worsen, the KD can be increased to the previously effective formulation (Kossoff et al. 2009) immediately.	• ☹	• The KD should be maintained for 2-3 months to undoubtedly evaluate efficacy. During this time a degree of fine tuning to the diet may have been required. As mentioned, the delay to control seizures has been described as a prognostic factor in IS. The patient with IS treated by KD as first, second or third treatment (aim of treatment is still seizure freedom) should be evaluated by the child neurologist after one month of KD to consider an additional treatment. • The KD is usually continued for at least 2 years in children who have seen effective seizure control. • Children with GLUT 1 deficiency and PDHC deficiency do not usually discontinue the KD as this will be treating the underlying metabolic defect. • Weaning from KD back on to normal diet should be done gradually using a stepwise approach over weeks or months. The longer a child has been on KD the longer the period of withdrawal advised, if seizure-free the process may take 3-4 months. The ketogenic ratio will be slowly reduced, e.g. by 0.25, 0.5 or 1.0 every few days, weeks, or more slowly, e.g. every month. However, if there has been no benefit from the diet a full wean within 2 weeks is possible, especially in the young infant who needs to move quickly to the next treatment option. • If at any point there is deterioration in seizure control the child can go back to the last ratio used. • Concentrated sources of refined carbohydrate should only be reintroduced cautiously once the child is fully established on a normal diet without ill effects.	• KD therapy is usually implemented for a minimum of 3 to 6 months. Patients generally follow KD therapy for several years. • Before initiation, patients and families are asked to give a 3-month commitment to KD therapy. During this period (and often beyond), fine-tuning will likely be required to enhance the efficacy of the KD; some patients benefit from higher levels of ketosis, or increased blood ketone (BOHB) levels, while others at milder or lower levels. • If the decision is made to discontinue the diet based on overall challenges or lack of desired benefits, the KD should be weaned gradually. Diet discontinuation should occur gradually and under continued supervision of the KD team to prevent the potential for rebound seizures. • For those on KD therapy for fewer than 3 months, carbohydrate content can be increased gradually by 1 to 5 g net carbohydrate per week, or by a 0.5 to 1.0 decrease in diet ratio per week until ketosis is lost. • For those on long-term therapy, this process should occur over the course of weeks to months. • If seizures or other side effects occur with weaning, the KD should be resumed at the last point where it was effective. • Once ketosis is lost and if seizures remain stable with discontinuation, patients are encouraged to continue to adhere to an overall healthy diet low in processed foods, specifically sugars.	• Dietary therapy should be provided for at least 3 months before considering the therapy nonefficacious and discontinuing KDT. • ASDs may be reduced after 1 month if KDT is successful, although caution is advised when reducing phenobarbital or benzodiazepines. • Consideration should be given to discontinuing KDT after 3 months if unsuccessful, and at 2 years for cases in which there has been benefit. • Shorter durations may be appropriate for patients with infantile spasms and status epilepticus, but longer diet durations are likely necessary for Glut1DS and PDHD and may be also appropriate based on individual responses for other forms of intractable epilepsy. • Prior to KDT discontinuation in seizure-free children, routine EEG may be valuable to counsel families regarding recurrence risk. • During discontinuation, the consensus group generally recommends a gradual wean over 1– 3 months, unless an urgent discontinuation is indicated.	• In most cases, the use of KD-PN was only for a few days. Few cases reported prolonged use of parenteral ketogenic diet because of conditions in which the use of the enteral route was challenging. • Restart enteral feeding as soon as appropriate. • Transition to an enteral feed has to be tailored to the medical situation and nutritional status. Start trophic feeds as soon as possible and appropriate (i.e. when the underlying reason for nothing by mouth is solved). • weaning is performed on an individual basis, with most centers using a ketogenic formula as trophic feed and 33% using medium-chain triglyceride oil. • stepwise tapering (one step at the time with no diluted enteral feed) is likely to optimize tolerance of enteral feed.
CONSTATS – DIÈTE — DURÉE, DISCONTINUATION • La DC devrait être maintenue et ajustée pendant (2-3 mois ou 3 mois ou 3-6 mois ou au moins 3 mois) afin d'établir sans aucun doute son niveau d'efficacité. La cessation de la DC devrait être considérée après 3 mois d'utilisation si inefficace, et après au moins 2 ans si parfaitement efficace. Cependant, l'utilisation de la DC pour une durée plus longue (ou indéfiniment) est nécessaire dans les cas de syndrome de déficience de GLUT-1 et PDHS, ou simplement appropriée selon les réponses individuelles obtenues. Dans les cas de spasmes infantiles et d'état épileptique, une durée plus courte peut parfois être appropriée. • Si la DC démontre une efficacité, les anticonvulsivants peuvent être réduits après un mois, mais une prudence est recommandée lors de la réduction du phénobarbital ou des benzodiazépines. • Si les crises empirent pour plus que quelques jours suivant l'initiation de la diète, celle-ci pourrait être cessée immédiatement (de la même façon qu'un nouvel anticonvulsivant). • Pour cesser la DC, il est recommandé de procéder à un sevrage graduel sous supervision médicale, sur une période de (1 à 3 mois ou 2 à 3 mois ou 3 à 4 mois) pendant laquelle les suppléments nutritionnels doivent être continués, sauf si la DC doit être cessée d'urgence. Plus l'enfant a utilisé la DC longtemps, plus la période de sevrage doit être longue. Le ratio de la DC devrait être réduit de 0,25, 0,5 ou 1 à tous les quelques jours ou semaines ou plus lentement, voire chaque mois. Dans les cas où la DC n'apportait 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, le ratio de la DC peut être immédiatement augmenté au niveau qui était efficace précédemment. Les sources de glucides raffinés devraient être réintroduites de façon prudente, une fois que l'enfant est complètement de retour à une diète normale sans effets indésirables. • Chez les enfants qui ont vu leurs crises disparaître avec l'utilisation de la DC, il peut être utile de faire un EEG de routine avant de cesser la DC pour évaluer les risques de récidives. • Une fois que le sevrage a été complété (disparition de l'état de cétose) avec succès (niveau de crises resté stable), il est recommandé de continuer à adhérer à une diète faible en aliments transformés et en sucre.					

Tableau G-7 Recommandations extraites des GPC retenus concernant la transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes

Epilepsy Implementation Task Force- 2016 Canada <i>(Critical Care Services Ontario (CCSO))</i> Provincial guidelines for the management of medically refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery	Wilmshurst- 2015 International <i>(International League Against Epilepsy (ILAE))</i> Summary of recommendations for the management of infantile seizures	van der Louw - 2016 International <i>(Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases (DMIMD))</i> Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy	Roehl - 2017 États-Unis <i>(Academy of Nutrition and Dietetics)</i> Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy	Kossoff - 2018 International <i>(International Ketogenic Diet Study Group)</i> Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations	van der Louw – 2019 * International <i>(International Ketogenic Symposium)</i> Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide
Continuation of diet therapy as an adult requires the services of a trained adult neurologist familiar with either the KD or MAD, and an adult dietitian as well. Although paediatric KD teams can continue to provide care, intermittent hospitalizations to adult units and issues such as pregnancy, living independently, and different nutritional requirements make this potentially problematic for adults. Having an adult epilepsy diet center is ideal.	☹	☹	☹	it is extremely important to have an adult epilepsy diet center available when transitioning adolescent patients on KDT into adulthood.	☹
CONSTATS — DIÈTE — TRANSITION DES SOINS PÉDIATRIQUES VERS LES SOINS POUR ADULTES Trois des GPC sélectionnés concernaient la diète 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 un centre de régime cétogène pour 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 reliés à la grossesse, la vie autonome, et les différents besoins nutritionnels des adultes.					

ANNEXE H

Commentaires des lecteurs externes

Tableau H 1 Traitement des commentaires du premier lecteur externe

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'INESSS
Dr Philippe Major , neurologue pédiatrique, CHU Sainte-Justine	
1. Contenu général :	
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Oui, le rapport est facile à lire. L'utilisation d'encadrés de couleur résumant les différentes sections est très utile.	Aucune action requise.
1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? Oui, c'est bien accessible.	Aucune action requise.
1.3. La méthodologie est-elle robuste ? Oui.	Aucune action requise.
1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Oui.	Aucune action requise.
1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? Oui.	Aucune action requise.
1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Oui.	Aucune action requise.
1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Oui.	Aucune action requise.
1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? Oui, tout à fait applicable.	Non applicable car il n'y a aucune recommandation de l'INESSS dans cet état des connaissances scientifiques.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'INESSS
Dr Philippe Major , neurologue pédiatrique, CHU Sainte-Justine	
1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Oui	Aucune action requise.
2 Contenu spécifique : Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.	
2.1 Il s'agit d'un rapport très étoffé et très bien structuré. J'appuie tout à fait les recommandations. Cela va faire une grande différence pour plusieurs de nos patients et leurs familles.	Aucune action requise.
3 Transfert des connaissances	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? Neurologues, pédiatres, médecins de famille Groupes de support aux personnes atteintes d'épilepsie	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
3.2. Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? JAQUE (journée annuelle québécoise de l'épilepsie) Congrès annuel canadien de sciences neurologiques American Epilepsy Society (AES)	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

Tableau H 2 Traitement des commentaires du deuxième lecteur externe

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'INESSS
Dr David Dufresne , Neurologue pédiatrique, CIUSSS-CHUS	
1. Contenu général :	
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? La succession des sections <i>études originales</i> et <i>revues systématiques</i> , souvent similaires, donnent une impression de répétition pouvant porter à confusion un lecteur non habitué à ces concepts. Autrement, l'information est très bien organisée pour une lecture efficace.	Aucune action requise.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'INESSS
Dr David Dufresne, Neurologue pédiatrique, CIUSSS-CHUS	
1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? Oui.	Aucune action requise.
1.3. La méthodologie est-elle robuste ? Oui.	Aucune action requise.
1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Non; l'évaluation détaille bien les questionnements au sujet de l' <i>efficacité</i> des diètes cétogènes et, dans une moindre mesure, de l' <i>utilité</i> des formules nutritionnelles cétogènes. Cependant, l' <i>efficacité thérapeutique</i> des formules nutritionnelles thérapeutiques en comparaison avec la diète cétogène sans celles-ci n'a jamais été en question. Il n'y a pas de mécanisme d'action plausible pouvant conférer aux formules nutritionnelles une efficacité différente de la diète faite « à la main ». Leur apport concerne principalement trois aspects : - L'implémentation de la diète cétogène chez les personnes nourries via tube d'alimentation. Notons que les formules nutritionnelles <i>standards</i> sont remboursées par le programme du médicament d'exception pour les enfants nourris par gastrostomie, et que ceux-ci perdent accès à une formule d'alimentation remboursée par la RAMQ (ou leur assurance privée le cas échéant) s'ils doivent être placés sur diète cétogène. - L'utilisation de la diète cétogène chez les nourrissons ou les très jeunes enfants nourris oralement mais toujours avec un apport important de formule nutritive, soit en raison de retard développemental ou de dysphagie. - L'utilisation des formules cétogènes commerciales comme appoint ou supplément permettant de compléter aisément les besoins nutritionnels quotidiens, de soutenir l'hydratation, ou de procurer une collation ou un repas aisé alors que la famille est en déplacement, rares étant les restaurants, collations en dépanneurs ou repas pré-cuisinés en épicerie répondant aux besoins d'une diète cétogène.	Le présent état des connaissances analyse les preuves scientifiques concernant la valeur thérapeutique d'un régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire. Lorsque présentes, les données faisant référence à l'utilisation de formules nutritionnelles cétogènes ont été colligées. D'autre part, les formules nutritionnelles de régime cétogène ont été évaluées parallèlement par la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement. L'implémentation de la diète cétogène chez les personnes nourries via tube d'alimentation, leur utilisation chez les nourrissons en raison de retard développemental ou de dysphagie, leur utilisation comme appoint ou supplément permettant de compléter les besoins nutritionnels quotidiens ainsi que les données contextuelles mentionnées ont été pris en compte dans leur évaluation. De plus, une analyse pharmacoéconomique a fait l'objet des travaux entrepris en parallèle par Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement. Cet avis sera publié en juillet 2020, en même temps que le présent état des connaissances.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'INESSS
Dr David Dufresne, Neurologue pédiatrique, CIUSSSE-CHUS	
Tel que rapporté par certaines études mentionnées dans le document, le taux de rétention sur la diète est plutôt bas, et une bonne portion des familles cessant la diète ne la cesse ni en raison d'effets adverse, ni en raison d'un manque d'efficacité. Le côté pratique des formules commerciales est particulièrement important, les familles préparant une diète cétogène classique sans leur apport y dévouant chaque semaine de nombreuses heures d'un horaire qui, souvent, est déjà très pris par les soins requis par un enfant avec une épilepsie réfractaire à la médication. Finale, l'analyse pharmacoéconomique a une forte pertinence dans cette évaluation et a été complètement laissée de côté. Alors que le prix d'une alimentation exclusive à base de préparations cétogènes commerciales se compare au coût des médications anticonvulsivantes novatrice (Brivlera, Fycompa), ces dernières ont un taux de réponse significative de moins de 5% chez un patient ayant déjà échoué 2-3 anticonvulsivants contre 30-70% pour la diète cétogène selon les études et malgré leurs limitations méthodologiques. La diète cétogène classique est cependant onéreuse pour les familles et très demandante en terme de temps, limitations qui sont atténuées par l'utilisation des formules commerciales, surtout lorsque celles-ci sont remboursées.	
1.5 L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? Oui.	Aucune action requise.
1.6 Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Oui.	Aucune action requise.
1.7 Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Partiellement; la nécessité d'évaluation scientifique ultérieure n'est pas aussi claire que le suggère la conclusion puisque l'ensemble de la littérature disponible suggère la supériorité, chez le patient épileptique médicalement réfractaire, de tenter la diète au lieu	Le présent état de connaissances rapporte toutes les données probantes de la littérature concernant l'efficacité, l'innocuité ainsi que l'adhésion et la persistance d'un régime cétogène classique en comparaison à tout autre régime ou traitement. Au total, 18 études dont 11 ECRA abordent l'innocuité et 16 études dont 11 ECRA abordent l'adhésion et la persistance. Les conclusions découlant de ce rapport ne concernent que les paramètres d'évaluation mentionnés ci-hauts. Des travaux parallèles par

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'INESSS
Dr David Dufresne, Neurologue pédiatrique, CIUSSSE-CHUS	
d'une médication supplémentaire. L'équipe n'est pas présente pour faire une évaluation avec/sans diète, puisqu'il est établi que la diète est efficace (même si le degré d'efficacité pourrait être mieux défini) chez une population de patient qui est autrement sans option adéquate. Certaines études comparatives pourraient tout de même respecter le cadre éthique de la recherche : - Diète vs stimulateur du nerf vague (cependant, le nombre de stimulateurs disponibles annuellement pour implantation est fortement limité, malgré les études pharmacoéconomiques démontrant une utilisation des ressources diminuées chez le patient implanté) ou autre technique de neuromodulation (stimulation profonde, stimulation réactive [Neuropace] lorsque disponible au Canada) - Cétogène classique vs Atkins modifiée vs index glycémique bas vs TCM, évaluant plus particulièrement la rétention, les effets indésirables et la qualité de vie. La conclusion occulte complètement l'utilisation des formules commerciales chez les enfants nécessitant une diète cétogène mais limités à une alimentation par tube de gavage. Ceux-ci ont usuellement droit à un remboursement par la RAMQ (et, par extension, par les assureurs privés) des formules nutritionnelles commerciales <i>non cétogènes</i> pour l'ensemble de leur alimentation. Lorsque l'on considère la transition à une diète cétogène, ces enfants perdent la couverture gouvernementale ou par l'assureur privé des formules nutritionnelles commerciales adaptées à leur diète	la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement ont considéré dans leur analyse l'utilisation de formules nutritionnelles cétogène chez les enfants alimentés par tube de gavage ainsi que la question de remboursement publique ou privé. L'avis sera publié en juillet 2020, en même temps que le présent état des connaissances.
1.8 S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? Oui; bien que, tel que mentionné, les ressources pour établir la diète cétogène soient limitées, les patients pédiatriques candidats sont presque exclusivement suivis dans l'un des quatre CHU, qui ont tous un programme de diète cétogène établi.	Non applicable car il n'y a aucune recommandation de l'INESSS dans cet état des connaissances scientifiques.
1.9 Les références sont-elles complètes et d'actualité ?	Les critères de sélection n'ont exclu aucune étude au regard de la date de publication.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DE L'INESSS
Dr David Dufresne, Neurologue pédiatrique, CIUSSS-CHUS		
Les références plus anciennes concernant l'efficacité pourraient être pertinentes si méthodologiquement valables; la diète cétogène étant largement <i>considérée</i> efficace dans la communauté de l'épilepsie, peu veulent utiliser les ressources financières et humaines pour revisiter le sujet.		
2 Contenu spécifique : Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.		
2.1 Terminologie :		La terminologie a été adaptée à celle publiée par la Ligue Internationale contre l'Épilepsie.
Considérer l'utilisation de la terminologie la plus à jour de la Ligue Internationale contre l'Épilepsie considérant l'épilepsie, ses étiologies et les types de convulsions.		
2.2 Diète TCM, tolérabilité :		L'actuel état des connaissances avait pour objectif d'analyser les données provenant de la littérature scientifique qui sont contenues dans les publications correspondant aux critères d'inclusion définis aux fins de ce rapport. Les formules nutritionnelles de régime cétogène ont été évaluées parallèlement par la Direction de l'évaluation à des d'inscription aux Listes de médicaments. L'avis sera publié en juillet 2020, en même temps que le présent état des connaissances.
L'impression du taux d'effets gastrointestinaux plus élevé de la diète TCM semble hérité des séries de cas et études des années 70, 80 et 90. Les études plus récentes suggèrent une tolérabilité similaire à la diète cétogène classique. Par ailleurs, une évaluation du remboursement des formules nutritionnelles commerciales cétogènes pour l'épilepsie réfractaire devrait parallèlement évaluer le remboursement de l'huile de TCM, soit en apport à la diète cétogène classique, soit en composant principal d'une diète TCM pour la même population.		
2.3 Patients candidats vs non-candidats à une chirurgie (page 33) :		La mention de non-candidature a été retiré comme source de biais à l'étude en question.
Le document cite la non-candidature à une chirurgie de l'épilepsie comme un facteur potentiel de meilleure réponse à la diète cétogène; 1. Ce biais potentiel n'est pas pertinent, un patient candidat à une chirurgie n'étant pas candidat à la diète cétogène en raison du potentiel curatif de la chirurgie. Ce biais n'en serait donc pas un dans la population évaluée pour diète. 2. En pédiatrie, une proportion des patients non-candidats pour une chirurgie ont comme étiologie de leur épilepsie un processus lésionnel cérébral extensif, ou une encéphalopathie épileptogène. Ces patients sont usuellement très réfractaires à tout traitement tenté, peu importe la nature de ce traitement. Ils		

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'INESSS
Dr David Dufresne , Neurologue pédiatrique, CIUSSSE-CHUS	
seraient donc moins sujets à une réponse favorable à la diète. Cependant, ils sont de meilleurs candidats en raison de leurs options thérapeutiques autrement limitées.	
2.4 Diète cétogène et spasmes épileptiques (infantiles), page 36 : 1. La durée de suivi dans une étude comparative en spasmes épileptiques est primordiale, le taux de rechute étant haut et la rémission prolongée étant plus importante que la rémission initiale. 2. Sauf circonstances particulières, un patient avec spasme épileptique n'est pas un candidat initial à la diète, les options standards de traitement étant les suivantes : - ACTH (ou autre corticostéroïde) et vigabatrin, séquentiellement ou en combinaison. - Chirurgie si spasme infantile lésionnel sans réponse rapide à la thérapie de première ligne. - Thérapie ciblée dans certaines étiologies génétiques spécifiques (diète pour GLUT1 ou déficience en pyruvate déhydrogénase, pyridoxine/pyridoxal-phosphate/acide folinique, biotine, etc.) La diète aura son rôle lorsque ces interventions initiales auront échoué, auquel moment aucune autre thérapie n'a dépassé le 5-10% d'efficacité.	Le commentaire est pertinent, d'ailleurs dans les publications en question l'étiologie de spasmes infantiles et les courtes durées de suivi sont inscrites comme étant des limites à ces études. Il a été ajouté comme limite dans l'étude de Kang et collaborateurs qu'habituellement, un patient avec spasme épileptique réfractaire à la médication usuelle n'est initialement pas un candidat initial à la diète car d'autres options sont privilégiées telle l'ACTH, la chirurgie si spasme infantile lésionnel ou une thérapie ciblée dans certaines étiologies génétiques spécifiques.
2.5 Évaluation de la mise en rémission des convulsions : L'évaluation à court terme (quelques mois) de la mise en rémission de convulsions réfractaires n'est pas particulièrement utile cliniquement, étant relativement reconnu que les patients réfractaires ont assez fréquemment une évolution fluctuante, avec des périodes intermittentes de contrôle adéquat des crises pouvant durer quelques semaines à quelques mois. Les bas taux rapportés de contrôle complet des convulsions pourraient tout à fait s'inscrire dans ce type d'évolution. Une meilleure évaluation profiterait d'un suivi sur une période de 1-2 ans, voire plus.;	Cette remarque a été ajoutée comme élément de discussion dans la section Impact sur la recherche.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DE L'INESSS
Dr David Dufresne, Neurologue pédiatrique, CIUSSS-CHUS		
2.6	Effet cognitif de la diète chez les patients avec syndrome de Dravet : L'effet neurodéveloppemental du syndrome de Dravet devenant plus marqué avec le temps, un suivi de quelques mois est probablement insuffisant pour démontrer la supériorité (ou absence de supériorité) de la diète sur le traitement médical optimal sans diète.	Concernant le syndrome de Dravet, la mention suivante a été ajoutée comme limite de l'étude à Liu et collaborateurs : 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.
2.7	Non-rétention des patients sous diète cétogène : Toutes les études citées vont sous-estimer l'apport potentiel des formules commerciales sur la rétention des patients en raison de l'évaluation faite par les équipes traitantes des capacités personnelles et financières de chacune des familles de débuter et maintenir la diète cétogène. Les patients ne pouvant pas raisonnablement suivre une diète pour considérations financières ou pratiques sont exclus d'office et ne sont donc pas dans les études. Une étude en intention de traitement retiendrait pour analyse chacune des familles dont l'enfant serait candidat à une diète cétogène si ce n'était de la difficulté pratique d'implémenter la diète, difficulté largement amoindrie par l'utilisation de préparations nutritives commerciales. Il y aurait probablement alors une différence d'efficacité entre la diète cétogène sans préparation commerciale et la diète cétogène avec préparation commerciale en raison du nombre de patient ne débutant pas la diète dans le cas où les préparations commerciales ne sont pas disponibles ou remboursées.	Les informations contextuelles concernant les capacités financières n'ont pas été prises en compte dans cet état des connaissances car aucun comité consultatif n'a été mis en place. Les formules nutritionnelles de régime cétogène ont toutefois été évaluées parallèlement par la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et les capacités des familles à suivre un régime cétogène ont été abordées. L'avis sera publié en juillet en même temps que le présent état des connaissances.
3 Transfert des connaissances		
3.1	Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? 1. Décideurs (RAMQ, évaluateurs assureurs privés) 2. Neurologues spécialisés en épilepsie, infirmières spécialisées, nutritionnistes	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'INESSS
Dr David Dufresne , Neurologue pédiatrique, CIUSSSE-CHUS	
3. Patients avec épileptiques (en âge de comprendre) et leurs familles.	
3.2. Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? 1. Congrès annuel de l'Association des neurologues du Québec 2. Journée Annuelle Québécoise de l'Épilepsie (selon le thème de l'année)	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

Tableau H 3 Traitement des commentaires du troisième lecteur externe

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Rachel Laframboise , médecin généticien, CHUL-CHU de Québec	
1. Contenu général :	
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Oui, pour des scientifiques ou des spécialistes pas pour le grand public. Version à modifier si publication générale. Oui, les informations sont bien présentées et exhaustives.	Aucune action requise.
1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? Cf 1,1	Aucune action requise.
1.3. La méthodologie est-elle robuste ? Elle me paraît adéquate mais ce n'est pas mon expertise.	Aucune action requise.
1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Il me semble que oui, incluant ceux qui me concernent le plus.	Aucune action requise.
1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? Oui.	Aucune action requise.
1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ?	Aucune action requise.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Rachel Laframboise , médecin généticien, CHUL-CHU de Québec	
Oui, surtout les encadrés en bref	
1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Oui.	Aucune action requise.
1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? C'est une de mes préoccupations majeures, il faut s'assurer de l'applicabilité des recommandations ainsi qu'un suivi strict de l'évaluation du traitement. Donc, problème qui me semble majeur de ressources humaines disponibles pour l'encadrement de ces recommandations mais je ne connais pas toute l'organisation des équipes des centres de prise en charge des patients épileptiques (CHU, centres de traitements, instituts de prise en charge des patients épileptiques pédiatrique et adulte.	Non applicable car il n'y a aucune recommandation de l'INESSS dans cet état des connaissances scientifiques.
1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Elles me semblent adéquates.	Aucune action requise.
2 Contenu spécifique : Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.	
2.1 Ce traitement nutritionnel comporte des contre-indications ainsi que des effets secondaires possibles, surtout concernant la présence sous-jacente d'une beta-oxydation des acides gras, ce qui peut être dangereux pour le patient pédiatrique ou adulte. Comme élément préalable à l'instauration de ce traitement, il faut s'assurer de la présence ou non d'une erreur innée du métabolisme autre que celles pouvant bénéficier de ce traitement. L'évolution récente de l'investigation de l'épilepsie comporte des panels de gènes aidants souvent à spécifier le syndrome causal ou l'anomalie de base. Il s'avère que dans certaines de ces causes un traitement spécifique pharmacologique peut améliorer le traitement global et la diète est non nécessaire alors. À cet effet, un algorithme décisionnel indiquant les principales étapes à franchir pour l'établissement de la diète est fortement recommandé.	Les contre-indications et les effets indésirables possibles sont documentées dans la section « Aspects cliniques ». Toutefois, ce rapport est un état des connaissances et ne comporte aucune recommandation élaborée à l'aide de comité d'expert. L'élaboration d'un algorithme décisionnel indiquant les principales étapes à franchir pour l'établissement de la diète cétogène est effectivement intéressant bien que cet aspect ne fasse pas partie du mandat de ce rapport.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Rachel Laframboise , médecin généticien, CHUL-CHU de Québec	
2.2 Une documentation claire et adapté à une population moins scolarisée avec souvent des problèmes sociaux économiques importants doit être fournie pour les parents, les patients et les intervenants auprès des patients).	Ce document s'adresse davantage aux cliniciens. Il n'est pas prévu de réaliser un outil de transfert des connaissances destiné aux citoyens.
3 Transfert des connaissances	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? Médecins spécialistes : pédiatres, neurologues pour enfants, généticiens métabolismes, internistes et neurologues adultes. Professionnels de la santé : Infirmières praticiennes en neurologie, nutritionnistes spécialisés en maladies métaboliques. Pour les décideurs : Les directeurs des clientèles pédiatriques ou adulte avec problèmes neurologiques. Ne pas oublier les travailleurs sociaux ainsi que les pharmaciens	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
3.2. Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? Congrès de génétique médicale, neurologie, réunions scientifiques des différents départements. Congrès des associations de patients.	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

RÉFÉRENCES

- Alberti MJ, Agostinho A, Argumedo L, Armeno M, Blanco V, Bouquet C, et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(1):56-63.
- Almomen M et Burton J. Response to "A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy". *Acta Neurol Scand* 2017;135(6):677.
- Amalou S, Gras D, Ilea A, Greneche MO, Francois L, Bellavoine V, et al. Use of modified Atkins diet in glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2016;58(11):1193-9.
- Amin S, Majumdar A, Mallick AA, Patel J, Scatchard R, Partridge CA, Lux A. Caregiver's perception of epilepsy treatment, quality of life and comorbidities in an international cohort of CDKL5 patients. *Hippokratia* 2017;21(3):130-5.
- Arulappan J, Karkada S, Jayapal S, Seshan V. Ketogenic Diet-An Evidence Based Direction for Seizure Control. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases* 2019;9(1):37-40.
- Bermeo-Ovalle A. Dietary treatments for epilepsy: Why is this so hard for us to swallow? *Epilepsy Currents* 2016;16(5):312-3.
- Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD, Bravata DM. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *Jama* 2003;289(14):1837-50.
- Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD010483.
- Brigo F et Storti M. Antiepileptic drugs for the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(11):CD010483.
- 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.
- Caraballo RH. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 2:79-82.
- Caraballo RH et Fejerman N. Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Res* 2006;70 Suppl 1:S231-8.
- Caraballo RH, Fortini S, Fresler S, Armeno M, Ariela A, Cresta A, et al. Ketogenic diet in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure* 2014;23(9):751-5.
- Caraballo RH, Reyes G, Avaria MF, Buompadre MC, Gonzalez M, Fortini S, Cersosimo R. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure* 2013;22(7):553-9.

- Cervenka MC, Henry BJ, Felton EA, Patton K, Kossoff EH. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav* 2016;58:61-8.
- Cervenka MC, Hocker S, Koenig M, Bar B, Henry-Barron B, Kossoff EH, et al. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology* 2017;88(10):938-43.
- Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev* 2006;28(6):358-65.
- Cross H. Epilepsy: behavioural, psychological, and ketogenic diet treatments. *Clin Evid (Online)* 2015;10:10.
- Davis S et Sadleir L. Epilepsy Guideline and Pathway for Children and Young People. . 2017.
- de Kinderen RJ, Lambrechts DA, Postulart D, Kessels AG, Hendriksen JG, Aldenkamp AP, et al. Research into the (Cost-) effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents with intractable epilepsy: design of a randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2011;11:10.
- 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.
- de Kinderen RJ, Postulart D, Aldenkamp AP, Evers SM, Lambrechts DA, Louw AJ, et al. Cost-effectiveness of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation for the treatment of children with intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 2015;110:119-31.
- Dozieres-Puyravel B, Francois L, de Lucia S, Goujon E, Danse M, Auvin S. Ketogenic diet therapies in France: State of the use in 2018. *Epilepsy Behav* 2018;86:204-6.
- Dressler A, Benninger F, Trimmel-Schwahofner P, Groppe 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.
- Dressler A, Trimmel-Schwahofner P, Reithofer E, Muhlechner A, Groppe G, Reiter-Fink E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res* 2015;109:81-9.
- 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.
- Elliott J, van Katwyk S, McCoy B, Clifford T, Potter BK, Skidmore B, et al. Decision Models for Assessing the Cost Effectiveness of Treatments for Pediatric Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics* 2019;37(10):1261-76.

- 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.
- Fallah A, Weil AG, Wang S, Lewis E, Baca CB, Mathern GW. Cost-utility analysis of competing treatment strategies for drug-resistant epilepsy in children with Tuberous Sclerosis Complex. *Epilepsy Behav* 2016;63:79-88.
- Fejerman N, Caraballo R, Cersosimo R. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome and myoclonic epilepsies in infancy and early childhood. *Adv Neurol* 2005;95:299-305.
- Fessas P et Duret A. Question 1: Is there a role for the ketogenic diet in refractory status epilepticus? *Arch Dis Child* 2018;103(10):994-7.
- Fitzgerald MP, Fiannacca M, Smith DM, Gertler TS, Gunning B, Syrbe S, et al. Treatment Responsiveness in KCNT1-Related Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2019;16(3):848-57.
- Freeman JM. The ketogenic diet: additional information from a crossover study. *J Child Neurol* 2009a;24(4):509-12.
- Freeman JM. Seizures, EEG events, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009b;50(2):329-30.
- Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, Pyzik PL, Ye X, Goodman SN. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009;50(2):322-5.
- Frye RE, Rossignol D, Casanova MF, Brown GL, Martin V, Edelson S, et al. A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel. *Front* 2013;1:31.
- Frye RE, Sreenivasula S, Adams JB. Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: an on-line survey. *BMC Pediatr* 2011;11:37.
- Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Oguni H. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain and Development* 2016;38(7):628-37.
- Fung EL, Fung BB, Subcommittee on the Consensus Statement of the Hong Kong Epilepsy S. Review and update of the Hong Kong Epilepsy Guideline on status epilepticus. *Hong Kong Med* 2017;23(1):67-73.
- 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.
- Gilbert DL, Pyzik PL, Vining EP, Freeman JM. Medication cost reduction in children on the ketogenic diet: data from a prospective study. *J Child Neurol* 1999;14(7):469-71.
- Gomes D, Pimentel J, Bentes C, Aguiar de Sousa D, Antunes AP, Alvarez A, Silva ZC. Consensus Protocol for the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus. *Acta Med Port* 2018;31(10):598-605.

- 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.
- Hahn TJ, Halstead LR, DeVivo DC. Disordered mineral metabolism produced by ketogenic diet therapy. *Calcif Tissue Int* 1979;28(1):17-22.
- Hallbook T, Lundgren J, Rosen I. Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(1):59-65.
- Haney CA, Charpentier A, Turner Z, Bessone SK, Doerrer SC, Kossoff EH. A Proof-of-Principle, Case-Control Study to Compensate for Potential Carbohydrates in Liquid Antiseizure Drugs in Children on the Ketogenic Diet. *J Child Neurol* 2019;34(7):367-70.
- Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006;21(3):193-8.
- Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 1976;10(5):536-40.
- 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.
- Jackson CF, Makin SM, Marson AG, Kerr M. Non-pharmacological interventions for people with epilepsy and intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD005502.
- Jain SV et Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia* 2014;55(1):26-37.
- Jung DE, Kang HC, Kim HD. Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. *Pediatrics* 2008;122(2):e330-3.
- Kang HC, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, Eom S, You SJ, Kim HD. Comparison of short-versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia* 2011;52(4):781-7.
- 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.
- Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016;35:83-7.
- Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006;35(1):1-5.

- Kilaru S et Bergqvist AGC. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007;48(9):1703-7.
- 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.
- Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspry KE, Soffer DE, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *Journal of Clinical Lipidology* 2019;13:13.
- Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: A review. *Neurology* 2014;83(21):1978-85.
- Kossoff EH, Al-Macki N, Cervenka MC, Kim HD, Liao J, Megaw K, et al. What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. *Epilepsia* 2015;56(9):1337-42.
- Kossoff EH, Doerr SC, Winesett SP, Turner Z, Henry BJ, Bessone S, et al. Diet Redux: Outcomes from Reattempting Dietary Therapy for Epilepsy. *J Child Neurol* 2016;31(8):1052-6.
- 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, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):432-6.
- 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.
- 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 D, de Kinderen RJA, Vles JSH, de Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie HJM. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2018;137(1):152-4.
- 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.
- Lambrechts DA, Wielders LH, Aldenkamp AP, Kessels FG, de Kinderen RJ, Majoie MJ. The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: efficacy and tolerability in clinical practice. *Epilepsy Behav* 2012;23(3):310-4.

- Lee PR et Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: Management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy and Behavior* 2011;
- Lefevre F et Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000;105(4):E46.
- Levy R et Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001903.
- Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD001903.
- Li HF, Zou Y, Ding G. Therapeutic Success of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: a Meta-analysis. *Iran* 2013;23(6):613-20.
- Lima PA, de Brito Sampaio LP, Damasceno NR. Ketogenic diet in epileptic children: impact on lipoproteins and oxidative stress. *Nutr Neurosci* 2015;18(8):337-44.
- 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* 2019a;92:98-102.
- Liu G, Slater N, Perkins A. Epilepsy: Treatment Options. *Am Fam Physician* 2017;96(2):87-96.
- 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.
- Liu XY, Chen J, Zhu M, Zheng G, Guo H, Lu X, et al. Three and Six Months of Ketogenic Diet for Intractable Childhood Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2019b;10:244.
- Liu YM, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2003;103(6):707-12.
- Lopez Gonzalez FJ, Rodriguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreno Martinez M, Serratos Fernandez J, Villanueva Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia* 2015;30(7):439-46.
- Luat AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatr Ann* 2016;45(12):e446-e50.
- Makari A, Moeinifard M, Aghaee S, Mirzaei A, Ravandi Z. Nutrition in children with epilepsy. *International Journal of Pharmaceutical Research* 2018;10(4):215-7.
- Marit S, Verhagen LM, van Hasselt PM, Fuchs SA. GLUT1DS and the ketogenic diet. *J Inherit Metab Dis* 2019;12:12.
- Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD001903.
- Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD001903.

- McDonald TJW, Henry-Barron BJ, Felton EA, Gutierrez EG, Barnett J, Fisher R, et al. Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A randomized trial. *Seizure* 2018a;60:132-8.
- 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* 2018b;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.
- Morandi G, Guido D, Tagliabue A. A bibliometric study of scientific literature on the dietary therapies for epilepsy in Scopus. *Nutr Neurosci* 2015;18(5):201-9.
- Muller A, Helbig I, Jansen C, Bast T, Guerrini R, Jahn J, et al. Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5-related epilepsy. *Europ J Paediatr Neurol* 2016;20(1):147-51.
- Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Pugliese G, Salzano C, Savastano S, Colao A. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: a practical guide. *Journal of Translational Medicine* 2019;17(1):356.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management (CG137). 2019.
- 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.
- Nebeling LC et Lerner E. Implementing a ketogenic diet based on medium-chain triglyceride oil in pediatric patients with cancer. *J Am Diet Assoc* 1995;95(6):693-7.
- Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *Europ J Paediatr Neurol* 2018;22(3):482-7.
- Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, Osawa M. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002;33(3):122-32.
- Padmanabha H, Suthar R, Sankhyam N. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2018;137(1):151.
- 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.

- Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol Scand* 2018;137(1):4-11.
- 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.
- Ramm-Petersen A, Stabell KE, Nakken KO, Selmer KK. Does ketogenic diet improve cognitive function in patients with GLUT1-DS? A 6- to 17-month follow-up study. *Epilepsy Behav* 2014;39:111-5.
- Reardon CH, Zienius K, Wood S, Grant R, Williams M. Ketogenic diet for primary brain and spinal cord tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(6)
- Rezaei S, Abdurahman AA, Saghzadeh 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.
- Rezaei S, Harsini S, Kavoosi M, Badv RS, Mahmoudi M. Efficacy of low glycemic index treatment in epileptic patients: a systematic review. *Acta Neurologica Belgica* 2018;118(3):339-49.
- Riantarini I, Kim HD, Ko A, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Jung DE. Short- and long-term seizure-free outcomes of dietary treatment in infants according to etiology. *Seizure* 2019;71:100-4.
- Roehl K, Falco-Walter J, Ouyang B, Balabanov A. Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: Efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life. *Epilepsy Behav* 2019;93:113-8.
- 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.
- Ruzsanyi V, Peter Kalapos M, Schmidl C, Karall D, Scholl-Burgi S, Baumann M. Breath profiles of children on ketogenic therapy. *J Breath Res* 2018;12(3):036021.
- Sandu C, Magureanu SA, Iliescu C, Pomeran C, Craiu DC. Ketogenic diet treatment for status epilepticus. *Farmacica* 2019;67(2):218-25.
- Schoeler NE et Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Pract* 2016;16(3):208-14.
- Schreck KC, Lwin M, Strowd RE, Henry-Barron BJ, Blakeley JO, Cervenka MC. Effect of ketogenic diets on leukocyte counts in patients with epilepsy. *Nutr Neurosci* 2019;22(7):522-7.
- Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 1989a;31(2):145-51.

- Schwartz RM, Boyes S, Aynsley-Green A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1989b;31(2):152-60.
- 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.
- Simard-Tremblay E, Berry P, Owens A, Cook WB, Sittner HR, Mazzanti M, et al. High-fat diets and seizure control in myoclonic-astatic epilepsy: a single center's experience. *Seizure* 2015;25:184-6.
- Sofou K, Dahlin M, Hallbook T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(2):237-45.
- Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol* 2017;40(2):63-84.
- Stainman RS, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH. Decreased relative efficacy of the ketogenic diet for children with surgically approachable epilepsy. *Seizure* 2007;16(7):615-9.
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) The ketogenic diet for epilepsy - early assessment briefs (ALERT) (Structured abstract) 1998;
- Syful Azlie MF. Namyang Ketonia - ketogenic diet treatment for epilepsy (Structured abstract) 2013;
- Tallian KB, Nahata MC, Tsao CY. Role of the ketogenic diet in children with intractable seizures. *Ann Pharmacother* 1998;32(3):349-61.
- TEC Assessment. Ketogenic diet for the treatment of children with refractory epilepsy. *Tecnologica MAP Suppl* 1998:6-9.
- Thiele EA. Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 7:26-9.
- Tibussek D, Klepper J, Korinthenberg R, Kurlermann G, Rating D, Wohlrab G, et al. Treatment of Infantile Spasms: Report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. *Neuropediatrics* 2016;47(3):139-50.
- Titre-Johnson S, Schoeler N, Eltze C, Williams R, Vezyroglou K, McCullagh H, et al. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of 2 years: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18(1):195.

- 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.
- Vianna JB, Atallah AN, Prado GF, Valente O, Duarte-Barros ML, Vianna EC, Mello LE. The oral glucose tolerance test is frequently abnormal in patients with uncontrolled epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9(1):140-4.
- Villaluz MM, Lomax LB, Jadhav T, Cross JH, Scheffer IE. The ketogenic diet is effective for refractory epilepsy associated with acquired structural epileptic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2018;60(7):718-23.
- 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.
- Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Lambrechts D, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie M, Evers S. Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 2017;132:91-9.
- 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.
- Woody RC, Brodie M, Hampton DK, Fiser RH, Jr. Corn oil ketogenic diet for children with intractable seizures. *J Child Neurol* 1988;3(1):21-4.
- 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.
- Yoon JR, Kim HD, Kang HC. Lower fat and better quality diet therapy for children with pharmacoresistant epilepsy. *Korean J* 2013;56(8):327-31.
- 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

