

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2012

N° 032

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Domitille DARNIS

Présentée et soutenue publiquement le lundi 18 juin 2012

**LE RÉGIME CÉTOGÈNE, UNE APPROCHE DIÉTÉTIQUE DE
L'ÉPILEPSIE**

Élaboration d'un outil pour l'utilisation des médicaments aux excipients sucrés

Président : Monsieur Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie Générale et Biochimie Appliquée

Membres du jury : Monsieur Christophe OLIVIER, Maître de Conférences en toxicologie
Monsieur Hugues PILOQUET, Pédiatre au CHU de Nantes
Monsieur Georges PICHEROT, Chef de service de Pédiatrie du CHU de Nantes

Table des matières

Introduction.....	11
I) Présentation du régime cétogène.....	12
I-1) L'histoire du régime cétogène : une saga scientifique.....	12
I-2) La démonstration de l'efficacité du régime cétogène.....	13
I-3) Indications du régime cétogène.....	14
I-4) Contre-indications du régime cétogène.....	15
I-5) Utilisation mondiale du régime cétogène.....	15
I-6) Principes du régime cétogène.....	16
I-6-1) Besoins énergétiques de l'enfant.....	16
I-6-2) Les rations cétogéniques.....	17
I-6-3) Création de l'Unité Diététique (UD).....	17
I-6-4) La restriction calorique.....	18
I-6-5) La restriction hydrique.....	18
I-7) Mécanisme de la cétose et utilisation des corps cétoniques.....	18
I-7-1) La formation des corps cétoniques	19
I-7-2) Utilisation des corps cétoniques.....	21
I-8) Mécanismes hypothétiques du régime cétogène.....	21
I-8-1) Mécanisme n°1 : Augmentation de la synthèse du GABA	21
I-8-2) Mécanisme n°2 : l'action anti-convulsivante des corps cétoniques	22
I-8-3) Mécanisme n°3 : augmentation de la synthèse d'ATP.....	23
I-8-4) Les propriétés neuroprotectrices du régime cétogène.....	23
I-8-4-1) Induction des enzymes de découplage UCP.....	23
I-8-4-2) Augmentation du glutathion.....	23
I-8-5) Réduction de la glycolyse	24
I-8-6) Restriction calorique et régulation de l'expression génétique.....	24
I-8-7) Les acides gras polyinsaturés, des médiateurs de l'action anticonvulsivante du régime cétogène	24
I-8-8) Activation des récepteurs à l'adénosine ; une nouvelle approche	25
I-8-9) La piste leptine.....	25
I-9) Le régime cétogène en pratique.....	25
I-9-1) Préparation.....	25
I-9-2) Mise en place du régime à l'hôpital.....	26
I-9-2-1) Le jeûne initial.....	26
I-9-2-2) Instauration du régime.....	26
I-9-2-3) Suivis biologiques.....	27
I-9-2-4) Education nutritionnelle.....	27
I-9-3) Suivi du régime cétogène.....	28
I-10) Effets secondaires du régime cétogène.....	29
I-10-1) Effets secondaires à court terme.....	29
I-10-2) Effets secondaires à long terme.....	29
I-10-2-1) Hyperlipidémie.....	30
I-10-2-2) Ralentissement de la croissance.....	30
I-10-2-3) Lithiase rénale.....	30
I-10-2-4) Ostéopénie et fractures.....	31
I-10-2-5) Désordres gastro-intestinaux.....	31
I-11) Les alternatives au régime cétogène classique.....	31
I-11-1) La diète à triglycérides à chaîne moyenne (TCM).....	32

I-11-1-1) Définition, efficacité.....	32
I-11-1-2) Composition du régime.....	32
I-11-1-3)Avantages de la DTCM.....	33
I-11-1-4) Inconvénients de la DTCM.....	33
I-11-1-5) La DTCM en pratique	34
I-11-2) Le régime modifié d'Atkins.....	34
I-11-2-1)Histoire.....	34
I-11-2-2) Composition.....	34
I-11-2-3)Avantages.....	35
I-11-2-4)Inconvénients.....	35
I-11-2-5)Le régime modifié d'Atkins en pratique	36
I-11-3) Le traitement au faible indice glycémique.....	36
I-11-3-1)Histoire.....	36
I-11-3-2) Définition de l'indice glycémique.....	37
I-11-3-3)Composition du TFIG.....	37
I-11-3-4)Avantages.....	38
I-11-3-5)Inconvénients et effets secondaires.....	38
I-11-3-6) Le traitement à faible indice glycémique en pratique	39
I-12) Avenir du régime cétogène.....	39
II) Les indications du régime cétogène.....	40
II-1) L'épilepsie.....	40
II-1-1) Définitions.....	40
II-1-2) Epidémiologie.....	40
II-1-3) Diagnostic.....	41
II-1-4) Classification des crises épileptiques et des syndromes épileptiques.....	41
II-1-4-1) Classification des crises.....	42
II-1-4-1-1) Crises partielles ou focales.....	42
II-1-4-1-1-1) Les crises partielles à sémiologie élémentaire.....	42
II-1-4-1-1-2) Les crises partielles à sémiologie élaborée.....	43
II-1-4-1-2) Crises d'épilepsie généralisées.....	43
II-1-4-1-2-1) La crise tonico-clonique, ou crise de Grand Mal.....	43
II-1-4-1-2-2) L'absence.....	44
II-1-4-1-2-3) Crises myocloniques.....	44
II-1-4-1-2-4) Spasmes épileptiques.....	44
II-1-4-1-2-5) Crises atoniques.....	44
II-1-4-2) Classification des principaux syndromes épileptiques.....	44
II-1-4-2-1)Début en période natale	45
II-1-4-2-1-1) Epilepsie myoclonique précoce.....	45
II-1-4-2-1-2) Encéphalopathie épileptique précoce (syndrome de Ohtahara).....	45
II-1-4-2-1-3) Convulsions néonatales bénignes.....	45
II-1-4-2-2) Début dans la première année	45
II-1-4-2-2-1) Crises partielles migrantes.....	45
II-1-4-2-2-2) Syndrome de WEST.....	46
II-1-4-2-2-3) Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB).....	46
II-1-4-2-2-4) Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson	46
II-1-4-2-2-5) Convulsions infantiles bénignes.....	46
II-1-4-2-2-6) Syndrome de Dravet.....	47
II-1-4-2-3) Début avant 10 ans	47
II-1-4-2-3-1) Epilepsie myoclonico-astatique ou syndrome de Doose.....	47

II-1-4-2-3-2) Syndrome de Lennox-Gastaut.....	47
II-1-4-2-3-3) Syndrome de Landau-Kleffner.....	47
II-1-4-2-3-4) Epilepsie absences de l'enfant.....	48
II-1-4-2-4) Début après 10 ans	48
II-1-4-2-4-1) Epilepsie myoclonique juvénile.....	48
II-1-4-2-4-2) Epilepsie absence de l'adolescent.....	48
II-1-4-3) Etat de mal épileptique.....	49
II-1-4-4) Les crises convulsives fébriles.....	49
II-1-5) Traitements médicamenteux.....	50
II-1-5-1) Objectifs du traitement.....	50
II-1-5-2) Principes généraux.....	50
II-1-5-2-1) Traitement initial	50
II-1-5-2-2) Choix de la molécule en fonction de l'indication.....	50
II-1-5-2-3) Poursuite du traitement.....	50
II-1-5-3) Les médicaments anti-épileptiques	51
II-1-5-3-1) Les médicaments anti-épileptiques de 1ère et 2ème génération.....	51
II-1-5-3-2) Les médicaments anti-épileptiques de troisième génération.....	52
II-1-5-3-3) Les médicaments anti-épileptiques mineurs	54
II-1-5-4) Conseils aux jeunes patients.....	55
II-1-6) Traitement non médicamenteux	55
II-1-6-1) Traitement chirurgical.....	55
II-1-6-2) Stimulation du nerf vague.....	56
II-2) Le syndrome de déficit en GLUT-1 ou Maladie de De Vivo.....	56
II-2-1) Définition.....	56
II-2-2) GLUT-1 et le métabolisme énergétique cérébral.....	56
II-2-3) Clinique.....	57
II-2-4) Diagnostic	57
II-2-4-1) Biochimie.....	57
II-2-4-2) ElectroEncéphaloGramme.....	58
II-2-4-3) Imagerie.....	58
II-2-5) Le régime cétogène, traitement de première ligne de la Maladie de De Vivo.....	58
II-2-5-1) Mécanisme du régime cétogène dans la Maladie de De Vivo.....	58
II-2-5-2) Résultats.....	58
II-2-5-3) Modalités du régime cétogène.....	58
II-2-6) Conclusion.....	59
II-3) Les maladies mitochondriales.....	59
II-3-1) Généralités	59
II-3-2) Exemples de maladies mitochondriales.....	60
II-3-3) Le déficit en complexe pyruvate déshydrogénase.....	60
II-3-3-1) Définition du déficit en complexe pyruvate déshydrogénase.....	60
II-3-3-3) Diagnostic.....	61
II-3-3-4) Les tableaux cliniques.....	61
II-3-3-5) Traitement.....	61
III) Le régime cétogène à Nantes.....	62
III-1) Histoire du régime cétogène à Nantes.....	62
III-2) Les indications retenues.....	62
III-3) Préparation à l'hospitalisation	62
III-3-1) Les entretiens	63
III-3-2) Les examens à effectuer.....	63

III-3-3) Le rôle de la diététicienne	63
III-4) L'hospitalisation.....	64
III-4-1) La veille de l'hospitalisation.....	64
III-4-2) La mise en route du régime cétogène.....	64
III-4-3) La surveillance clinique et biologique	65
III-4-3-1) Surveillance de la glycémie	65
III-4-3-2) Surveillance de la cétose.....	65
III-4-4) Le traitement anti-épileptique.....	66
III-4-5) L'éducation nutritionnelle.....	66
III-5) A la maison.....	69
III-5-1) La supplémentation vitaminique.....	69
III-5-2) Suivi médical et diététique.....	69
III-5-2-1) La première semaine.....	69
III-5-2-2) La deuxième semaine.....	69
III-5-2-3) Le premier mois.....	69
III-6) Arrêt du régime cétogène.....	69
III-7) L'expérience du régime cétogène à Nantes.....	70
III-7-1) Le nombre d'enfants mis sous régime cétogène.....	70
III-7-2) Age et sex-ratio.....	71
III-7-3) Indications	72
III-7-4) La durée de mise sous régime	72
III-7-5) Efficacité du régime.....	73
III-8) Conclusion	74
IV) Un outil pour l'utilisation des médicaments aux excipients sucrés.....	76
IV-1) Objectifs du tableur.....	76
IV-2) Elaboration du tableur.....	76
IV-2-1) Présentation du tableur.....	76
IV-2-1-1) Liste des médicaments.....	76
IV-2-1-2) Les excipients sucrés.....	77
IV-2-1-3) Les édulcorants	78
IV-2-2) Fonctionnement du tableur.....	78
IV-3) Essai du tableur	81
IV-3-1) Méthode.....	81
IV-3-2) Résultats.....	81
IV-3-3) Analyse des résultats.....	83
IV-3-4) Evaluation du tableur	83
IV-4) L'avenir.....	84
Conclusion.....	85
Glossaire.....	86
Bibliographie.....	88
Annexe 1 : Exemples de menus pour le régime cétogène 4 : 1, 3 : 1 et le régime modifié d'Atkins	92
Annexe 2 : Tableau récapitulatif des anti-épileptiques.....	94
Annexe 3 : Guide d'utilisation du tableur des teneurs en sucre des médicaments	97
Annexe 4 : Fiche d'évaluation du tableur	101

Index des tables

Tableau I: Besoins en énergie (kcal/jour) et en protéines (g/jour) de l'enfant en fonction de l'âge. .	15
Tableau II: Pourcentage de lipides de l'apport énergétique total et en grammes, en fonction du type de régime cétogène.....	16
Tableau III: Calcul de l'Unité Diététique (UD).....	16
Tableau IV: Exemple de tableau permettant de calculer les quantités de protéines, lipides et glucides lors d'un repas.....	27
Tableau V: Les aliments et leur indice glycémique.....	36
Tableau VI: Tableau récapitulatif des examens.....	63
Tableau VII: Tableau décisionnel en cas d'hypoglycémie.....	65
Tableau VIII: Feuille de résultats.....	66
Tableau IX: Exemples d'aliments interdits et leurs équivalents cétogènes.....	68
Tableau X: Méthode d'arrêt du régime cétogène.....	71

Index des illustrations

Illustration 1 : Couverture du DVD du film « First Do No Harm ».....	12
---	----

Illustration 2 : Entrée des acides gras dans la cellule hépatique	18
Illustration 3 : La bêta-oxydation	19
Illustration 4 : Formation des corps cétoniques	19
Illustration 5 : Utilisation des corps cétoniques : formation d'acétyl-CoA	20
Illustration 6 : Le cycle glutamate-glutamine.	21
Illustration 7 : Comparaison de la composition de la DTCM avec le régime cétogène classique 4:1	31
Illustration 8 : Comparaison de la composition du régime modifié d'Atkins avec le régime cétogène classique 4 : 1.....	34
Illustration 9 : Comparaison de la composition du TFIG avec le régime cétogène classique 4 : 1..	37
Illustration 10 : Les aires du cortex cérébral.....	41
Illustration 11 : Nombre d'enfants sous régime cétogène par année au CHU de Nantes.....	70
Illustration 12 : Classement des enfants sous régime cétogène en fonction de leur âge.....	71
Illustration 13 : Proportion des jeunes filles et garçons sous régime cétogène.....	71
Illustration 14 : Durée du régime cétogène chez les enfants (nombre en fonction du temps).....	73
Illustration 15 : Exemple de feuille « CLASSE THERAPEUTIQUE » du tableur.....	78
Illustration 16 : Feuille « BILAN » du tableur.....	79

Index des objets

Objet 1 : Exemple de feuille de calcul de régime cétogène (1).....	69
---	----

Objet 2 : Exemple de feuille de calcul de régime cétogène (2).....	69
Objet 3 : Teneur en sucre des médicaments des ordonnances de sortie calculée avec le tableur.....	83

Introduction

Le régime cétogène est un traitement diététique indiqué dans l'épilepsie, la Maladie de De Vivo et les maladies mitochondriales de l'enfant. Cette thérapeutique surprend dans l'univers de la diététique par sa composition : les lipides représentent au minimum 60% des apports journaliers

tandis que les glucides sont fortement limités. Les protéines sont, quant à elles, calculées en fonction des besoins de l'enfant. L'importante proportion de lipides permet ainsi de créer un état de cétose, propice à la diminution des crises épileptiques.

Ce n'est qu'en 1921 qu'une première ébauche du régime cétogène est présentée aux Etats-Unis. La pratique est pourtant supplantée par la synthèse chimique des anti-convulsivants au milieu du XXème siècle. La diète cétogène renaît heureusement de ses cendres grâce à Charlie, un jeune patient épileptique, et sa Fondation, promulguant le régime sur la scène internationale.

En France, la pratique du régime cétogène est progressivement implantée dans les centres hospitaliers. Ainsi, depuis 2006, le CHU de Nantes propose cette alternative pour les jeunes patients atteints d'épilepsie réfractaire, de la maladie de De Vivo ou de maladies mitochondriales.

Malgré son efficacité avérée, le régime cétogène engendre des problèmes dans sa mise en pratique. Rappelons que la cétose ne peut être seulement maintenue par une ration lipidique conséquente et des apports glucidiques très restreints. Or, la cétose peut être interrompue par l'introduction de médicaments contenant dans leur formule des excipients sucrés en quantité importante. La solution de ce problème est expliquée dans ce travail de thèse. Un tableur, répertoriant et calculant la teneur en sucres des médicaments utilisés en pédiatrie, a été élaboré, afin de répondre aux besoins des diététiciens et des pédiatres de l'hôpital.

Dans une première partie, nous détaillerons le régime cétogène. Dans une deuxième partie, nous considérerons les indications du régime cétogène, soit l'épilepsie, la Maladie de De Vivo et les maladies mitochondriales. Nous exposerons, ensuite, dans une troisième partie l'utilisation du régime cétogène au sein du CHU de Nantes, en analysant particulièrement les résultats obtenus depuis 2006. Enfin, dans une quatrième et dernière partie, nous présenterons le tableur calculant la teneur en sucre des médicaments, depuis son élaboration jusqu'à son évaluation.

I) Présentation du régime cétogène

I-1) L'histoire du régime cétogène : une saga scientifique

Le jeûne et différents régimes diététiques ont été utilisés pour traiter l'épilepsie depuis au moins le cinquième siècle avant Jésus-Christ. Selon Hippocrate, le jeûne est le seul traitement possible contre l'épilepsie [(1)]. Dans la Bible, Matthieu rapporte le cas d'un jeune garçon épileptique traité par la prière et le jeûne [(2)].

La première véritable étude du traitement de l'épilepsie par le jeûne remonte en 1911 par deux médecins parisiens, Gulep et Marie. Ils publient « La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire » dans la Revue de thérapie médico-chirurgicale. Grâce au jeûne instauré chez 20 adultes et enfants, les crises épileptiques chez ces patients ont fortement diminué.

Dix ans plus tard, aux Etats-Unis, un ostéopathe, le docteur Hugh W. Conklin exerçant à Battle Creek, Michigan, instaure la diète hydrique contre l'épilepsie, partant du postulat que l'intoxication du cerveau serait liée aux substances venant des intestins. Ce traitement de trois semaines a été mis en place chez des enfants souffrant d'épilepsie. Le Dr Conklin note une amélioration voire la disparition des crises même après l'arrêt du jeûne chez certains enfants [(3)]. Cette expérience est reprise par un endocrinologue new-yorkais, le Dr Geyelin, qui publie le premier article concernant l'amélioration des crises sous le jeûne [(4)]. Les Docteurs Cobb et Lennox ont ensuite remarqué que l'amélioration des crises apparaissait entre le 2ème et le 3ème jour du jeûne, via un changement métabolique, l'absence de nourriture et donc de glucides forçant ainsi le corps humain à brûler les lipides pour avoir une autre source d'énergie [(3)].

En 1921, Woodyatt observe que l'acétone et l'acide béta-hydroxybutyrique apparaissent chez un sujet suite à un régime comprenant une très grande quantité de lipides et une petite quantité de glucides [(5)]. Le Dr Wilder, exerçant à la Mayo Clinic, propose un régime mimant la cétose liée au jeûne. Il crée le régime cétogène, soit un régime avec un ratio d'aliments gras par rapport aux aliments non gras supérieur à 3 pour 1 afin de maintenir les effets bénéfiques de la cétose [(6)]. Ce traitement est testé au sein de la clinique et optimisé par le Dr Petterman. Il propose un apport de protéines de 1 g/kg/jour, améliorant l'efficacité du régime : 60% des patients n'ont plus de crise et 35% des patients bénéficient d'une diminution de leurs crises de plus de 50% [(7)]. En 1927, Talbot et son équipe montrent que le régime cétogène comporte des propriétés biochimiques similaires au jeûne. Ils proposent alors la mise en place d'un jeûne initial avant de débiter la diète cétogène de façon progressive. Entre 1920 et 1930, le régime cétogène est largement utilisé jusqu'à l'arrivée des molécules anti-convulsivantes dans les années 40. Le régime étant contraignant, il est supplanté par les médicaments anti-convulsivants dont l'utilisation s'avère plus facile.

L'intérêt pour le régime cétogène reprend en 1992, grâce au producteur Jim Abrahams, dont le fils Charlie, alors âgé de deux ans, est atteint d'épilepsie réfractaire. A l'hôpital John Hopkin de Baltimore, Maryland, le Dr Freeman et la diététicienne Millicent Kelly instaurent le régime cétogène chez Charlie qui est rapidement libéré de ses crises. The Charlie Foundation est ensuite fondée par Jim Abrahams, promouvant le régime grâce à la publication d'informations, de vidéos et du livre « The epilepsy diet treatment : the introduction to the ketogenic diet ». La Fondation finance également les recherches sur l'efficacité du régime et de ses mécanismes.

En 1994, la NBC produit un documentaire sur l'histoire de Charlie. Trois ans plus tard, Jim Abrahams réalise un téléfilm « *First do no harm* » (en français : « *Au risque de te perdre* »), relatant l'histoire de son fils. L'actrice Meryl Streep y joue le rôle de la maman de Charlie. Le succès

national de ces deux films entraîne un véritable regain d'intérêt pour le régime cétogène. Aujourd'hui, l'efficacité de cette diète est prouvée et ce traitement est largement utilisé dans le monde entier.



Illustration 1: Couverture du DVD du film « First Do No Harm »

I-2) La démonstration de l'efficacité du régime cétogène

Depuis les années soixante-dix, plusieurs études ont été publiées ayant pour but de démontrer l'efficacité du régime cétogène. Ces études proviennent des différents continents (Amérique du Nord, Europe, Asie et Océanie). L'âge des patients inclus varie entre 6 mois et 30 ans et différents types de diètes sont testés (régime cétogène classique, régime modifié d'Atkins, régime à triglycérides à chaîne moyenne).

Les résultats obtenus montrent, en moyenne, que 15,8% des patients se trouvent complètement libérés de leurs crises après un an de régime. On observe également une diminution de 90% des crises chez 32% des patients et une diminution de 50% chez 55,8% des patients [(8)]. Cependant, ces études publiées n'ont pas fait l'objet de comparaison avec les traitements médicamenteux ou chirurgicaux. En outre, le manque de contrôle et l'absence de standardisation ont laissé plané des doutes sur la réelle efficacité de la diète cétogène.

Ainsi, en 2008, une étude contrôlée et standardisée a été mise en œuvre [(9)] : 145 enfants épileptiques (au moins 7 crises par semaine), âgés entre 2 et 16 ans et avec des échecs thérapeutiques par au moins deux médicaments anti-épileptiques ont été inclus dans l'étude. Ces enfants ont été répartis en deux groupes : le groupe témoin et le groupe sous régime cétogène (régime cétogène classique ou diète à triglycérides à chaîne moyenne). Après trois mois d'essai, les enfants du groupe témoin ont débuté le régime. La tolérance et l'efficacité du régime par l'enregistrement de la fréquence des crises ont été étudiées à trois mois d'essai. En outre, si les

enfants continuaient la diète, ils étaient revus à 6 et 12 mois afin de déterminer l'efficacité persistante du régime et ses effets secondaires.

Les résultats ont montré que sur les 103 enfants dont les données étaient exploitables à trois mois (54 sous régime cétogène et 49 dans le groupe témoin), la fréquence des crises était significativement diminuée chez le groupe d'enfants sous régime cétogène : 28 enfants (38%) voyaient leurs crises diminuer de plus de 50% contre seulement 4 (6%) dans le groupe témoin, et plus de 90% des crises disparaissaient chez 5 enfants du groupe régime cétogène (7%) alors qu'aucun enfant du groupe témoin bénéficiait de cette forte amélioration.

On note également aucune différence significative entre le régime classique et la diète à triglycérides à chaîne moyenne, ni dans le contrôle des crises partielles ou généralisées. Les effets secondaires les plus fréquemment cités, à trois mois, étaient la constipation, les nausées, le manque d'énergie et la faim.

Cette récente étude prouve ainsi l'efficacité du régime cétogène, comparée au maintien d'une thérapeutique médicamenteuse non efficace. Cependant les données restent encore insuffisantes et d'autres investigations doivent être menées afin d'affiner la mise en place de la diète cétogène, de déterminer les candidats idéaux et d'améliorer la tolérance de cette thérapeutique.

I-3) Indications du régime cétogène

Le régime cétogène a été testé pour traiter différents syndromes épileptiques aux étiologies et aux cliniques différentes (épilepsies myocloniques [(10)], syndrome de Landau-Kleffner [(11)], spasmes infantiles [(12)]) . Les résultats sont en général en faveur de l'efficacité du régime dans la diminution de la fréquence des crises.

Par exemple, la diète cétogène a permis la nette diminution de la fréquence des crises atoniques ou myocloniques des enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut. Une étude de 2005 a montré que 30% des enfants atteints de ce syndrome et placés sous ce régime étaient libérés de leurs crises après 12 mois de régime [(10)].

Le régime cétogène s'est révélé être également un traitement efficace dans les syndromes épileptiques à composante génétique, comme le syndrome de Dravet [(13)], le syndrome de Rett [(14)] et la sclérose tubéreuse de Bourneville [(15)].

L'efficacité du régime serait donc indépendante du type de crises (partielles ou généralisées) ou du syndrome épileptique.

Cependant, on ne peut conclure sur la réussite du régime pour tous les syndromes. En effet, une étude de 2006 a montré l'inefficacité de ce traitement pour le syndrome de Lafora ou épilepsie myoclonique progressive de type 2. L'hypothèse de l'utilité du régime reposait sur la diminution de la synthèse du glycogène, à l'origine de l'accumulation des corpuscules de Lafora, dans le système nerveux central, responsables de la maladie. Sur les 5 patients testés, les détériorations cliniques et neurophysiologiques restaient inchangées pour quatre d'entre eux [(16)].

Enfin, le régime cétogène est aujourd'hui utilisé en première ligne dans le traitement des maladies métaboliques : le déficit en GLUT-1 ou autrement appelé maladie de Vivo, et le déficit en pyruvate déshydrogénase.

I-4) Contre-indications du régime cétogène

Le régime cétogène est contre-indiqué chez les enfants atteints de certaines maladies :

- anomalies de l'oxydation des acides gras
- déficit de la néoglucogenèse ou de la cétogenèse
- déficit en pyruvate-carboxylase
- insuffisance hépatocellulaire

En cas d'anomalies de l'oxydation des acides gras, il est impossible de métaboliser les lipides, source alimentaire majeure du régime cétogène. Les déficits en néoglucogenèse et cétogenèse limitent la transformation des lipides en corps cétoniques, recherchés dans le régime.

Enfin, l'insuffisance hépatocellulaire réduit l'efficacité du régime, la métabolisation des lipides en corps cétoniques étant moindre.

Le syndrome du QT long est également une contre-indication formelle au régime cétogène.

I-5) Utilisation mondiale du régime cétogène

Depuis une dizaine d'années, le recours au régime cétogène a considérablement augmenté dans le monde entier. Les Etats-Unis ont été les premiers à remettre au goût du jour cette thérapeutique à partir du milieu des années 90. Une enquête de 2005 a révélé que plus de 70 centres dans 41 pays utilisent la diète cétogène (dont le Canada, l'Argentine, les pays européens et quelques pays asiatiques) excepté l'Afrique et l'Amérique latine [(17)].

Les différences culturelles, religieuses et même financières ont permis de tester diverses approches du régime cétogène. Certains centres ne mettent pas en place de jeûne initial, d'autres encouragent l'absorption de liquides et évitent la restriction calorique. En Asie, où la cuisine traditionnelle contient moins de lipides et plus de glucides complexes qu'en Europe et en Amérique, les centres proposent différentes rations cétogènes. En Corée, l'utilisation du régime cétogène est très répandue. Malgré les différences nutritionnelles avec le régime alimentaire coréen standard, les équipes médicales appliquent le régime cétogène classique (4:1 ou 3:1) et les résultats sont aussi bons que dans les autres pays [(18)].

Notons enfin qu'en dépit de l'usage international de la diète cétogène, cette thérapeutique reste en dernière ligne pour le traitement de l'épilepsie. Des efforts supplémentaires sont ainsi à fournir quant à la formation des équipes, l'amélioration de la tolérance et la minimisation des effets secondaires du régime cétogène afin de convaincre les médecins et les parents récalcitrants.

I-6) Principes du régime cétogène

Le régime cétogène est un régime thérapeutique strict basé sur une proportionnalité entre les lipides d'une part et les glucides et les protéines d'autre part. Ce calcul strict permet de créer un état de cétose, tout en conservant un apport énergétique suffisant pour le sujet.

I-6-1) Besoins énergétiques de l'enfant

Le régime cétogène couvre 80 à 100% des besoins énergétiques de l'enfant. Il est donc nécessaire de calculer les besoins quotidiens en énergie et en protéines en fonction du poids de l'enfant.

En ce qui concerne l'enfant poly-handicapé, les besoins énergétiques sont diminués en raison de l'inactivité physique. Le régime est alors calculé en fonction de la consommation énergétique des dernières semaines avant l'hospitalisation.

Pour l'enfant hypotrophe ou en surcharge pondérale, le régime est calculé en fonction du poids idéal.

AGE	0 à 3 mois	3 à 6 mois	6 à 9 mois	9 à 12 mois	1 à 2 ans	2 à 3 ans	3 à 7 ans	7 à 10 ans	10 à 13 ans	13 à 15 ans
POIDS (kg)	4	6,26	8,5	9,5	11	13,5	16,5	28	38	45
Energie (kcal/j)	450	600	700	850	1150	1350	1600	1800	2000	2500
Besoins en protéines (g/jour)	9	17	20	20	20	23	23	25	29	29

Tableau I: Besoins en énergie (kcal/jour) et en protéines (g/jour) de l'enfant en fonction de l'âge

I-6-2) Les rations cétogéniques

La ration cétogène se définit comme le rapport de la quantité en grammes de « gras », les lipides, sur la quantité en grammes de « non gras », soit les glucides et les protéines.

Exemple : on parle du régime cétogène 4 à 1 (4:1) lorsque l'on apporte 4 proportions de lipides pour

une proportion de glucides et de protéines.

Plus le ratio gras/non gras est élevé, plus le degré de cétose augmente. Le contrôle des crises est plus efficace mais le régime est moins bien toléré par les enfants (perte de poids et effets intestinaux).

Etant donné que la croissance est une priorité chez les enfants, le calcul du régime en protéines et en énergie est fondamental. L'apport en protéines est mesuré pour couvrir seulement les besoins de l'enfant et non pour fournir du glucose par la voie de la néoglucogenèse. Lorsque que le ratio gras/non gras augmente, la quantité de glucides diminue tandis que la quantité en protéines reste fixe. Le passage d'un régime à un autre est donc possible, en augmentant ou en diminuant la part des glucides et des lipides en fonction du ratio cétogène (1 à 1, 2 à 1, 3 à 1, 4 à 1, 5 à 1...).

TYPE DE REGIME CETOGENE	POURCENTAGE DE LIPIDES DE L'APPORT ENERGETIQUE TOTAL	POURCENTAGE DE LIPIDES EN GRAMMES
4 à 1	90%	80%
3 à 1	87%	75%
2 à 1	80%	67%
1 à 1	70%	50%
Non cétogène	36%	20%

Tableau II: Pourcentage de lipides de l'apport énergétique total et en grammes, en fonction du type de régime cétogène

I-6-3) Création de l'Unité Diététique (UD)

L'Unité Diététique est une unité de valeur énergétique correspondant à l'addition de la quantité de calories en lipides à la quantité de calories en glucides et en protides. Elle dépend du type de régime cétogène et détermine ainsi la proportion de lipides exprimée par le rapport.

Elle se calcule de la façon suivante : quantité de lipides multipliée par le nombre de kcal correspondant (1 gramme de lipides apporte 9 kcal) additionnée à la quantité de protéines et de glucides, multipliée par le nombre de kcal (1 gramme de non gras équivaut à 4 kcal).

Ainsi, en fonction du ratio cétogène, on obtient les valeurs d'UD suivantes :

Ratio	Lipides	Non gras	UD (kcal)
1 à 1	1 x 9	1 x 4	13
2 à 1	2 x 9	1 x 4	23
3 à 1	3 x 9	1 x 4	31
4 à 1	4 x 9	1 x 4	40
5 à 1	5 x 9	1 x 4	49

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

I-6-4) La restriction calorique

La restriction calorique fut longtemps partie intégrante du régime cétogène. Elle concernait environ 75% des apports journaliers recommandés. Aujourd'hui, cette restriction calorique n'est plus aussi draconienne. Des études chez des souris ont montré l'effet anti-convulsivant de la restriction calorique par élévation de la cétose. Chez les enfants, le lien entre restriction calorique et effet anti-convulsivant n'est pas aussi clair. Aucune étude à ce jour n'a démontré d'ailleurs qu'une perte de poids liée à la restriction calorique était efficace pour mieux contrôler les convulsions.

I-6-5) La restriction hydrique

Depuis les balbutiements du régime cétogène, la restriction hydrique était recommandée à l'initiation de la diète. 80 à 90% des besoins hydriques journaliers étaient alors supprimés. Les résultats des études menées entre 1920 et 1930 suggéraient que l'hydratation des tissus faisait partie du mécanisme du régime cétogène et qu'une hyperhydratation pouvait réduire l'efficacité du régime.

Cependant, le régime cétogène en lui-même prédispose à la lithiase rénale par hypercalciurie, hypocitrurie et acidurie. Cet effet secondaire est d'autant plus fréquent par l'association de certains anti-convulsivants (topiramate et zonisamide) et aussi favorisé par la baisse d'apport hydrique.

Devant l'absence de preuves scientifiques exposant le besoin de la restriction hydrique dans l'efficacité du régime cétogène, les enfants ne sont dorénavant plus limités dans leur consommation de liquides.

I-7) Mécanisme de la cétose et utilisation des corps cétoniques

Le régime cétogène repose sur la création des corps cétoniques, médiateurs essentiels de la chaîne mécanistique de cette thérapeutique permettant le contrôle des crises épileptiques.

I-7-1) La formation des corps cétoniques [(19)]

Le jeûne induit la diminution du taux de glucides et la transformation, par les adipocytes, des triglycérides en glycérol et en acides gras. Le taux plasmatique des acides gras augmentant alors, le foie et les muscles les utilisent comme source d'énergie grâce à la bêta-oxydation mitochondriale.

Les acides gras sont activés et transportés dans la mitochondrie hépatique, sous forme d'acyl-CoA grâce à l'enzyme acylCoA synthase (cf : illustration 3). Ils entrent ensuite dans la matrice mitochondriale grâce au transporteur carnitine-acyl-carnitine-translocase où se déroule la bêta-oxydation.

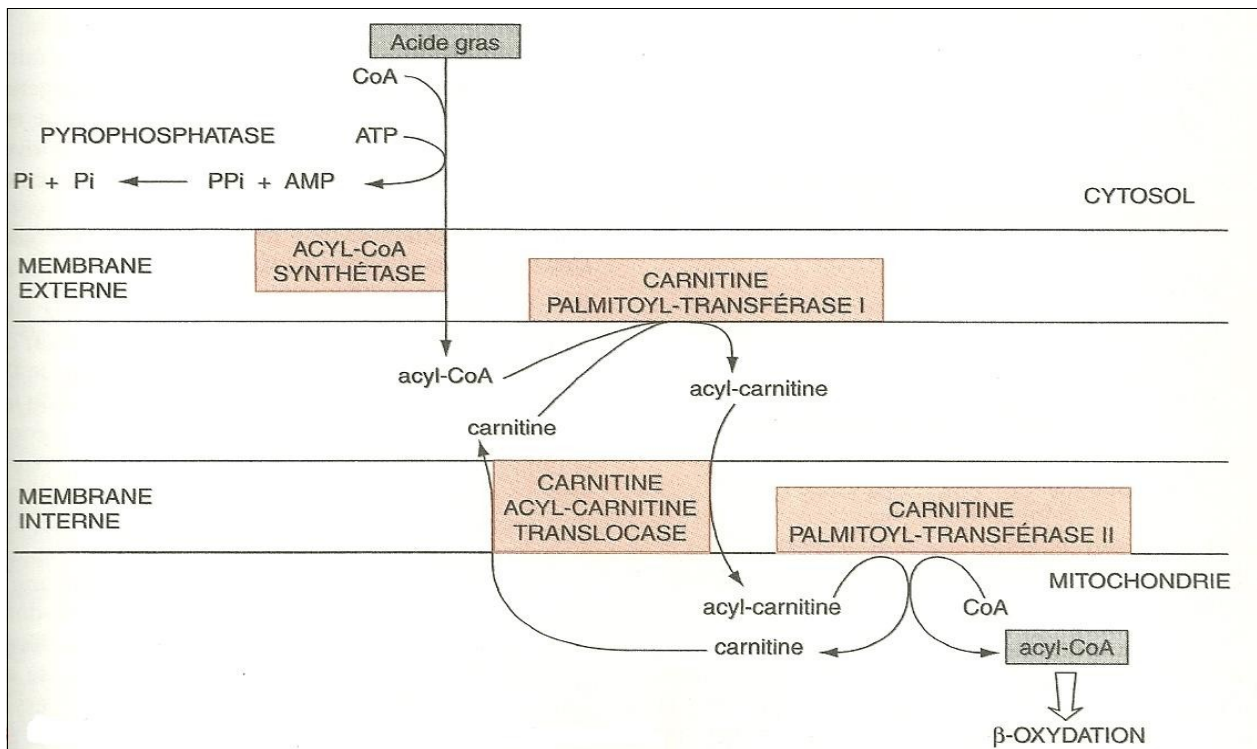


Illustration 2: Entrée des acides gras dans la cellule hépatique [(19)]

La bêta-oxydation comprend quatre étapes (cf : illustration 3) :

- 1- oxydation de l'acylCoA d'acide gras par l'enzyme acyl-CoA-déshydrogénase
- 2- hydratation par l'énol-CoA-hydratase
- 3- oxydation par l'enzyme bêta-hydroxyacyl-CoA-déshydrogénase
- 4- thiolase par l'enzyme thiolase, permettant d'obtenir l'acétyl-CoA et un acide gras ayant perdu deux atomes de carbone.

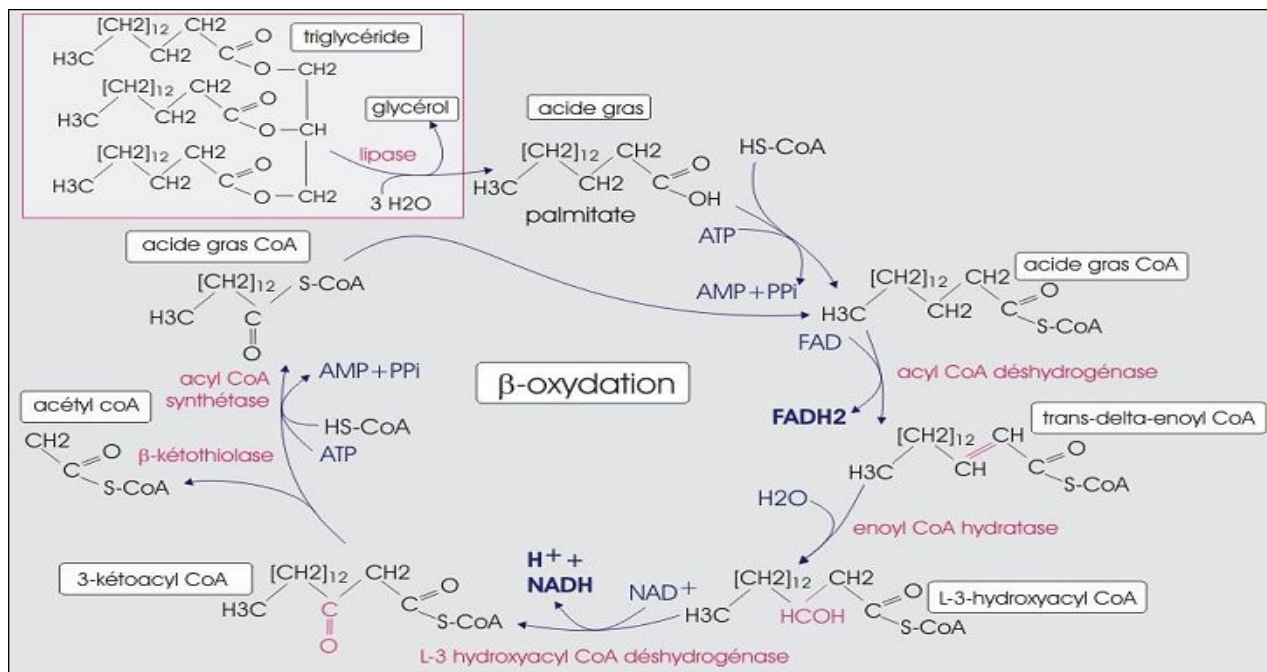


Illustration 3: La bêta-oxydation (www.ulyse.u-bordeaux.fr)

L'entrée de l'acétylCoA dans le cycle de Krebs dépend ensuite de la disponibilité en oxaloacétate. En effet, lorsque le taux de glucose diminue, l'oxaloacétate participe à la synthèse du glucose via la néoglucogenèse au lieu de faire entrer dans le cycle de Krebs l'acétylCoA. Les hépatocytes alors saturés en acétylCoA, ce dernier sera dévié vers la synthèse des corps cétoniques : bêta-hydroxybutyrate, acétoacétate et acétone. Ces corps cétoniques, véritables sources d'énergie, seront alors utilisés par le cœur, les muscles, les reins et le cerveau.

Au sein de la mitochondrie hépatique, deux molécules d'acétyl-CoA se combinent en acétoacétyl-CoA. L'acétoacétyl-CoA se condense avec une troisième molécule d'acétyl-CoA pour former du bêta-Hydroxy-bêta-MéthylGlutaryl-CoA (HMG-CoA). L'HMG-CoA ligase permet ensuite la formation de l'acétoacétate, premier corps cétonique (cf : illustration 4). Ce dernier peut être réduit réversiblement en bêta-hydroxybutyrate, deuxième corps cétonique (cf : illustration 4), ou bien décarboxylé en acétone, troisième corps cétonique (cf : illustration 4). L'acétone, dont l'odeur est caractéristique, est le seul corps cétonique ne produisant pas d'énergie.

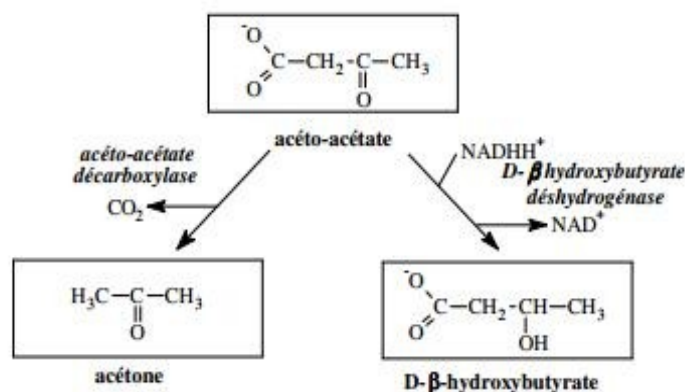
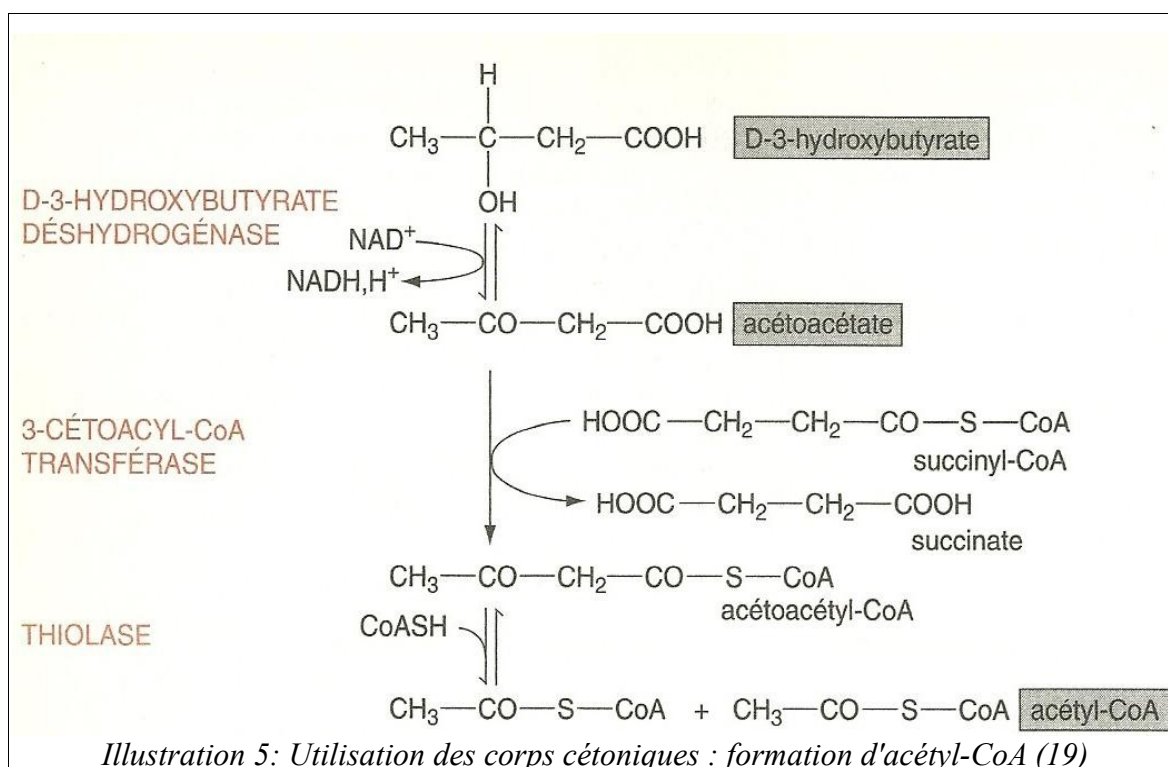


Illustration 4: Formation des corps cétoniques (pedagogie.ac-montpellier.fr)

I-7-2) Utilisation des corps cétoniques[(19)]

Le cerveau n'utilise normalement que le glucose en tant que source d'énergie et très peu les corps cétoniques. Lors du régime cétogène, les corps cétoniques se substituent au glucose. Ils parviennent à traverser la barrière hémato-encéphalique grâce au transporteur Monocarboxylic Acid Transporter. L'acétoacétate est alors transformé en deux molécules d'acétoacétyl-CoA, rejoignant le cycle de Krebs pour fournir de l'énergie aux cellules nerveuses. Le bêta-hydroxybutyrate est converti, quant à lui, en acétoacétate lorsque la concentration de l'acétoacétate est diminuée par son utilisation dans le cycle de Krebs.



I-8) Mécanismes hypothétiques du régime cétogène

Malgré de nombreuses études montrant l'efficacité du régime cétogène dans le traitement des crises épileptiques, le mécanisme reste insaisissable. Différentes hypothèses ont été proposées pour comprendre le fonctionnement du régime. Aujourd'hui, les chercheurs subodorent que les multiples mécanismes proposés joueraient tous un rôle dans l'action de la diète cétogène.

I-8-1) Mécanisme n°1 : Augmentation de la synthèse du GABA [(20)]

Plusieurs médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie exercent leur effet anti-convulsivant en inhibant la neurotransmission, spécifiquement en augmentant le taux synaptique de l'Acide Gamma-AminoButyrique (GABA) ou en modulant les récepteurs post-synaptiques

GABA(a). Le régime cétonogène exercerait ainsi son action anti-convulsivante en élevant les taux de GABA.

Plusieurs études, menées par l'équipe du Dr Yudkoff, ont été publiées expliquant l'impact des corps cétoniques sur le glutamate du cerveau et le métabolisme du GABA.

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur dont la concentration reste élevée au sein des neurones grâce au cycle glutamate-glutamine. Les neurones n'utilisent pas de glutamate venant du sang. Les astrocytes réalisent d'abord la conversion du glutamate en glutamine grâce à la glutamine synthétase, puis exportent la glutamine dans les neurones. Ces derniers transforment la glutamine en glutamate grâce à une glutaminase. Le glutamate obtenu peut ensuite, soit rejoindre les astrocytes (fin du cycle) soit être converti en GABA et aspartate.

Avec le régime cétonogène, les corps cétoniques sont fabriqués en excès. Ils sont ainsi utilisés comme « fuel » métabolique à la place du glucose. Le cycle glutamate-glutamine s'en trouve ainsi altéré : la transformation, au sein des astrocytes, du glutamate en glutamine est intensifiée, engendrant alors, au sein des neurones GABAergiques, la consommation du glutamate en GABA inhibiteur (cf : illustration 6).

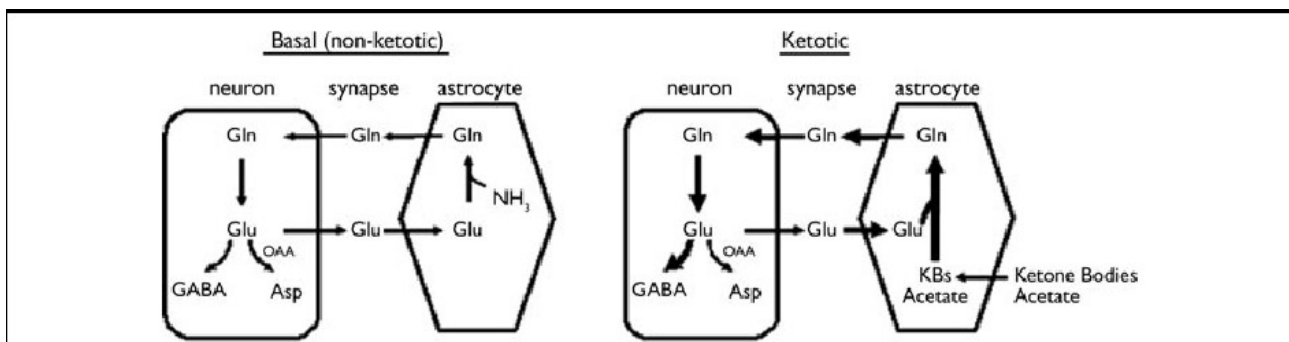


Illustration 6: Le cycle glutamate-glutamine. Epilepsia 2008 [(20)].

I-8-2) Mécanisme n°2 : l'action anti-convulsivante des corps cétoniques : acétone et acétoacétate

Le régime cétonogène augmente les taux, dans le sang et dans le cerveau, des corps cétoniques : acétone, bêta-hydroxybutyrate et acétoacétate. Il reste à déterminer si ces corps cétoniques ont des propriétés anticonvulsivantes. L'équipe de Likhodii suggère que ni l'acétoacétate, ni le bêtahydroxybutyrate n'ont de telles propriétés. Cette hypothèse est réfutée par l'équipe de Rho, en 2002, montrant l'efficacité de l'acétoacétate apporté à un modèle de souris sensibilisé aux crises audiogéniques.

Likhodii [(21)] montre, quant à lui, l'action anticonvulsivante de l'acétone à des doses thérapeutiques avec quatre modèles d'animaux aux crises épileptiques différentes (crises tonico-cloniques, absences, crises complexes partielles et absences atypiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut). Ces résultats confirment donc l'action anticonvulsivante de l'acétone, suggérée depuis les premières heures du régime cétonogène dans les années 40, malgré le mécanisme non élucidé.

I-8-3) Mécanisme n°3 : augmentation de la synthèse d'ATP

Le régime cétogène serait à l'origine de l'augmentation de la synthèse d'ATP provoquant alors une balance positive bioénergétique. Le potentiel de membrane est ainsi stabilisé par l'augmentation de l'activité de l'enzyme Na/K/ATPase.

De Vivo a rapporté en 1978, que la diète cétogène augmentait la quantité en ATP et élevait la charge énergétique dans le cerveau. Ces changements induisaient la stabilisation de la membrane cellulaire, spécifiquement en cas d'intense excitation. Après des années d'études, en 2006, l'équipe de Bough a montré que le régime cétogène augmentait la biogenèse mitochondriale et augmentait significativement le nombre des transcriptions des gènes codant pour le métabolisme énergétique des rats [(22)]. Ainsi, la capacité de production d'énergie augmentée permet une meilleure résistance des neurones à l'hyperexcitabilité.

I-8-4) Les propriétés neuroprotectrices du régime cétogène

Plusieurs études au cours des années 2000, [(23)] [(24)] [(25)], ont indiqué qu'une défaillance dans le système antioxydant pourrait contribuer à la genèse des crises épileptiques.

I-8-4-1) Induction des enzymes de découplage UCP

L'augmentation du potentiel de membrane des mitochondries peut générer des ROS (*Reactive Oxygen Species*). Les enzymes de découplage (UCP) sont activés par les acides gras. Ils augmentent la conductance des protons et dissipent le potentiel de membrane mitochondrial, diminuant ainsi la formation des ROS. Le régime cétogène aurait donc une activité neuroprotectrice, grâce à la *up-regulation* des isoformes de l'enzyme de découplage UCP se situant dans le cerveau (UCP2, UCP4 et UCP5). Chez des rats normaux, la diète cétogène a permis la protection des neurones de l'hippocampe de la mort cellulaire induite par l'ion kaïnate excitateur [(23)]. Cet effet anti-convulsivant du régime cétogène, associé à une probable propriété neuroprotectrice, permettrait d'utiliser ce traitement dans d'autres maladies neurologiques.

I-8-4-2) Augmentation du glutathion

La diminution du stress oxydatif peut être obtenue par un autre chemin, faisant intervenir le glutathion, un tripeptide endogène antioxydant intervenant dans de nombreuses réactions de détoxification. Il existe sous forme oxydée (GSSG) ou réduite (GSH) dans toutes les cellules du corps humain. En cas de stress oxydatif, l'enzyme glutathion-réductase permet la réduction du glutathion neutralisant les molécules instables comme les ROS.

Deux études, une en 2003, [(24)], et l'autre en 2008, [(25)], ont montré une augmentation de l'activité de l'enzyme glutathion-réductase multipliée par quatre et une *up-regulation* de la forme réduite du glutathion GSH chez des rats placés sous régime cétogène. En outre, le statut antioxydant mitochondrial était amélioré et les dommages des ROS au niveau de l'ADN diminués. Ces observations complètent l'idée d'une activité neuroprotectrice du régime cétogène.

I-8-5) Réduction de la glycolyse

L'inhibition de la glycolyse pourrait être un moyen par lequel le régime cétogène produit son effet anticonvulsivant. En outre, la restriction calorique proposée chez des rats a permis la réduction de la sensibilité aux crises. On a également remarqué que le faible taux de glucose dans le sang était corrélé avec l'inhibition de l'épilepsie [(26)].

Le régime cétogène est enrichi en lipides et est restreint en glucides, induisant alors la formation des corps cétoniques utilisés comme source d'énergie par le cerveau. La glycolyse est alors court-circuitée. En suivant ce schéma, les chercheurs ont pensé au 2-deoxy-D-glucose, inhibant la glycolyse, et dont les effets anti-convulsivants ont été observés. De la même manière, en 2007, l'équipe de Lian a montré que le fructose-1,6-biphosphate, métabolite détournant le métabolisme du glucose de la glycolyse vers la voie des pentoses phosphates, entraîne une activité anticonvulsivante [(27)].

I-8-6) Restriction calorique et régulation de l'expression génétique

La restriction calorique active l'expression des sirtuines, une famille de sept enzymes, dont deux, la Sirt1 et la Sirt2 ont une activité de type désacétylase. Ces deux sirtuines agissent sur de nombreuses et différentes cibles. La sirtuine Sirt1 a un effet protecteur en améliorant la résistance cellulaire au stress oxydatif, en limitant la production des radicaux libres et en favorisant la réparation de l'ADN. La Sirt2, retrouvée au niveau du cytosol, agit sur les histones nucléaires en allongeant le cycle mitotique.

De nombreuses études ont montré que la restriction calorique entraîne une surexpression des sirtuines aux effets protecteurs. Cela a pour conséquence l'augmentation de la durée de vie cellulaire. Cette idée a été reprise par l'équipe de Bough [(22)] en 2003, qui a testé le régime cétogène hypocalorique chez des rats. Les résultats obtenus montraient une meilleure inhibition des crises et l'augmentation du seuil épileptique. Un régime cétogène hypocalorique produirait donc des effets anticonvulsivants et antiépileptiques.

En outre, de récentes études ont montré que l'AMP kinase pourrait jouer un rôle central dans l'action anticonvulsivante du régime cétogène et de la restriction calorique. L'AMP Kinase est une protéine qui, activée par tout stress métabolique, inhibe toute réaction métabolique énergétique non essentielle et régule la prolifération cellulaire ainsi que la transcription des gènes. Ainsi, une restriction calorique ou un apport pauvre en glucides entraînerait l'activation de la protéine kinase AMP qui, catalyserait une cascade de régulations génétiques pour au final, permettre l'inhibition des crises [(28)].

I-8-7) Les acides gras polyinsaturés, des médiateurs de l'action anticonvulsivante du régime cétogène [(29)]

Les taux d'acides gras polyinsaturés, de type acide linoléique, acide arachidonique et acide docosahexaénoïque, sont augmentés au niveau plasmatique et au niveau cérébral chez les patients et les animaux placés sous régime cétogène.

Or, ces acides gras polyinsaturés auraient une action inhibitrice au niveau des canaux sodiques voltage-dépendant et au niveau des canaux calcium de type L, retrouvés dans l'hippocampe. Cela expliquerait donc l'action anticonvulsivante de ces substrats, inhibant les canaux sodiques et calciques, comme plusieurs molécules anticonvulsivantes.

I-8-8) Activation des récepteurs à l'adénosine ; une nouvelle approche [(30)]

Une nouvelle étude menée chez des souris transgéniques a montré que le régime cétogène exercerait son effet anticonvulsivant en activant les récepteurs A1 à l'adénosine. Les souris transgéniques présentaient un déficit en métabolisme de l'adénosine. Placées sous régime cétogène, les convulsions ont été abolies, lorsque les récepteurs à l'adénosine étaient intacts. Lorsque le nombre de récepteurs était réduit, la fréquence de crises était diminuée mais restait inchangée lorsque les souris n'exprimaient pas de récepteurs. L'analyse par WesternBlot a révélé par la suite l'inhibition de l'adénosine kinase, métabolisant l'adénosine, par le régime cétogène.

I-8-9) La piste leptine

La leptine est une hormone connue pour réguler l'appétit et la dépense énergétique. Elle modulerait en outre l'excitabilité neuronale et supprimerait les convulsions. Cette action inhibitrice a été démontrée en 2008 par l'équipe de Erbayat-Altay [(31)] qui suggère l'altération des récepteurs à l'acide 3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique impliqués dans la transmission synaptique.

Les taux plasmatiques de leptine sont d'ailleurs plus élevés chez les rats nourris par régime cétogène que ceux nourris de façon standard. La réduction de l'excitabilité synaptique par la leptine expliquerait donc une partie du mécanisme du régime cétogène.

I-9) Le régime cétogène en pratique

I-9-1) Préparation

Un Consensus International rédigé en 2008 [(32)] a établi quelques règles concernant le régime cétogène et ses modalités d'utilisation.

Il stipule que le régime cétogène doit être essayé, en cas d'épilepsie réfractaire, suite à l'échec d'au moins deux anti-convulsivants différents. Il peut être cependant indiqué en première ligne pour la maladie de de Vivo et pour le syndrome du déficit de la pyruvate déshydrogénase.

Au préalable, l'enfant et ses parents sont informés de cette thérapeutique diététique et des objectifs à atteindre, par l'équipe médicale et les diététiciens. Des examens sont réalisés avant le démarrage du régime : ionogramme sanguin, dosages sanguins (urée, créatinine, calcium, magnésium, lactates), bilans hépatique, lipidique et rénal complets. L'équipe évalue les habitudes alimentaires de la famille et les apports énergétiques afin de préparer la ration cétogène et d'établir

un calendrier nutritionnel. Par ailleurs, les parents doivent se procurer une balance pour peser les aliments et des bandelettes évaluant la cétose dans l'urine.

Afin d'instaurer le régime dans de bonnes conditions, l'enfant est hospitalisé durant trois à sept jours. Des tests sont réalisés pour contrôler la cétose. La tolérance au régime est également évaluée et l'éducation nutritionnelle est réalisée afin de continuer le régime à la maison.

I-9-2) Mise en place du régime à l'hôpital

I-9-2-1) Le jeûne initial

Pendant longtemps, un jeûne de deux jours était instauré jusqu'à l'apparition des trois croix de cétose dans les urines. Une réalimentation était ensuite progressivement restaurée sur trois jours (un tiers des calories le 1^{er} jour, deux tiers le 2^{ème} jour et la totalité le 3^{ème} jour) avec restriction de l'apport hydrique.

Ce jeûne avait pour intérêt l'apparition rapide de la cétose et donc des effets bénéfiques du régime. Cependant, cette période était très mal tolérée par les enfants. La restriction hydrique favorisait d'autant plus les complications de type insuffisance rénale, élévation du taux sanguin de nitrogène et perturbation du ionogramme.

Depuis les années 2000, cette étape de jeûne est abandonnée et les études ont montré une efficacité similaire du régime avec une meilleure tolérance et une durée d'hospitalisation plus courte.

I-9-2-2) Instauration du régime

La veille de l'hospitalisation, les féculents, les aliments et les boissons sucrés sont supprimés. Le régime est ensuite progressivement introduit lors de l'hospitalisation. Le choix du type de régime (régime cétogène classique, régime modifié d'Atkins, régime à triglycérides à chaîne moyenne, traitement à indice glycémique bas) dépend du centre où l'hospitalisation a lieu. De manière consensuelle, le régime classique au ratio 4:1 est débuté.

Depuis quelques années, la mise en place du régime a été facilitée grâce au lait thérapeutique Kétocal® au ratio lipides / glucides + protéines égal à 4 : 1. Cet aliment diététique a pour avantage d'apporter la supplémentation vitaminique nécessaire à l'enfant placé sous régime. Le jeune patient se nourrit ainsi exclusivement de Kétocal® jusqu'à l'apparition des trois croix de cétose dans les urines. La posologie de Kétocal® est calculée en fonction de l'âge, du poids et de l'état clinique du jeune patient. L'apport hydrique n'est pas restreint. Cependant, en raison de son déremboursement dans l'indication de l'épilepsie réfractaire, le Kétocal® n'est aujourd'hui plus guère utilisé.

Les trois croix de cétose obtenues, le régime cétogène est mis en route grâce aux recettes établies par l'équipe de diététiciens. Le Kétocal® peut être continué en cas de régime 4:1. Si le régime 4:1 n'est pas bien toléré par l'enfant, le ratio peut être diminué, à condition que le contrôle des crises soit maintenu.

Le régime cétogène peut également débuter sans prise de Kétocal®. La cétose est alors obtenue en 18 à 24 heures.

I-9-2-3) Suivis biologiques

Lors de l'hospitalisation, les glycémies sont en priorité contrôlées les premières 48 heures. Tout signe clinique d'hypoglycémie (agitation, malaise, sueurs, troubles de la conscience) est particulièrement surveillé car le régime peut être interrompu en cas de présence de l'un de ces signes cliniques. Cependant, toute hypoglycémie ne fait pas l'objet d'un resucrage. Une glycémie basse témoigne en fait de la bonne conduite du régime.

Les corps cétoniques sont dosés dans l'urine plusieurs fois par jour au début de l'hospitalisation. Lorsque les trois croix de corps cétoniques sont obtenues, le régime est alors mis en route. Quatre croix de corps cétoniques peuvent mettre en évidence une hydratation insuffisante, une restriction calorique trop conséquente ou un apport trop important de lipides dans le régime. De retour à la maison, la cétose est évaluée par une bandelette urinaire une fois par jour puis une fois par semaine.

Enfin, d'autres examens, tels que la mesure de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, de la taille et du poids sont également effectués lors du passage à l'hôpital.

I-9-2-4) Éducation nutritionnelle

Le maintien et l'amélioration de l'efficacité du régime cétogène sont des buts à atteindre dans les familles utilisant cette thérapeutique. Ainsi, la bonne compréhension de cette diététique particulière et des méthodes de calcul des rations sont indispensables. L'hospitalisation permet ainsi l'éducation nutritionnelle des parents et de l'enfant par l'équipe de diététiciens.

Des tables de composition des aliments en glucides sont fournies aux parents. Elles sont établies à partir des tables du CIQUAL, du Souci Kraut Frachman et de Mc Cance and Widdowson's. Elles permettent de déterminer le poids de l'aliment par gramme de glucides.

Des feuilles de calcul par repas sont également proposées afin de varier l'alimentation. Les parents commencent par remplir la ligne des aliments contenant les lipides, les protéines et les glucides, puis les aliments glucido-protéiques et les aliments glucido-lipidiques pour terminer par les rations de légumes, de viandes et de graisses pures. La quantité de chaque aliment est rigoureusement calculée en fonction du ratio du régime (cf : Annexe 1 : Exemples de menus du régime cétogène 4 : 1 et 3 : 1).

	PROTEINES	LIPIDES	GLUCIDES
VIANDES-POISSONS			
FRUITS-LEGUMES			
ALIMENTS GLUCIDO- PROTEIQUES			
ALIMENTS GLUCIDO- LIPIDIQUES			
ALIMENTS CONTENANT LES 3			
GRAISSES PURES			
TOTAL CALCULÉ			
TOTAL À ATTEINDRE			

Tableau IV: Exemple de tableau permettant de calculer les quantités de protéines, lipides et glucides lors d'un repas

Un outil sur internet, le Ketocalculator® permet le calcul des lipides, des glucides et des protéines de chaque repas. Le programme contient une importante base de données (aliments en nature, produits du commerce, boissons...) et est régulièrement mis à jour. Il permet en outre, pour chaque patient, de déterminer les types de régime et de ratio, en fonction de l'âge, du poids et des besoins de l'enfant. Les données sont enregistrées et archivées. Disponible facilement sur internet, sous réserve d'une licence professionnelle, plusieurs centaines de diététiciens utilisent aujourd'hui le KetoCalculator® (www.ketocalculator.org).

I-9-3) Suivi du régime cétogène

Après l'hospitalisation, l'enfant rentre à la maison avec ses parents. Son traitement médicamenteux anti-épileptique est poursuivi dans un premier temps, l'effet anti-convulsivant du régime s'additionnant à celui des médicaments. Il peut être ensuite progressivement réduit si la diète cétogène suffit à limiter les convulsions. De façon générale, aucun traitement anti-épileptique n'est arrêté brutalement. Le carnet de suivi des crises épileptique se révèle ainsi utile pour surveiller la fréquence des crises et l'efficacité du régime.

Une supplémentation systématique en vitamines (vitamines B et D), éléments minéraux (calcium et potassium) et oligo-éléments (zinc, magnésium, phosphore et sélénium) prévient les déficits induits par la diète cétogène. Cette supplémentation est introduite à partir du 15ème jour du régime. Les régimes mis en place avec le Kétocal® ne nécessitent, quant à eux, aucune supplémentation en raison de la formule enrichie en vitamines et minéraux du lait diététique.

L'enfant est suivi par l'équipe médicale et diététique pendant toute la durée du régime cétogène. Un mois après l'instauration de la diète, un premier EEG (ElectroEncéphaloGramme) de contrôle est réalisé ainsi que des bilans biologiques et diététiques. Ces examens sont ensuite effectués environ tous les trois mois. La fréquence des visites est augmentée chez les nourrissons ou les enfants présentant des risques de complications.

Enfin, le régime est interrompu seulement après trois mois d'essai sans efficacité observée sur l'état épileptique. La poursuite de ce traitement diététique au-delà de deux ans d'application est discutée en fonction de la balance bénéfices / risques.

I-10) Effets secondaires du régime cétogène

Tout traitement induit des effets secondaires et malheureusement, le régime cétogène ne déroge pas à la règle. Les effets indésirables sont liés aux changements métaboliques résultant de ce régime atypique, composé en majorité de lipides et aux apports en protéines et glucides restreints.

I-10-1) Effets secondaires à court terme

Les effets secondaires à court terme sont bien connus des équipes mettant en place le régime cétogène à l'hôpital.

L'hypoglycémie, fréquemment citée, est prévenue par le contrôle systématique de la glycémie durant les 48 premières heures lors de l'instauration du régime.

Les signes gastro-intestinaux, tels que les nausées, vomissements, diarrhée et ou constipation, sont des complications précoces qui peuvent, souvent, décourager les parents à poursuivre la diète cétogène. Ces effets peuvent cependant être traités. Les vomissements dus à la cétose sont diminués par l'administration de petites quantités de sucre et/ou par des antiémétiques.

Le risque de déshydratation était important lorsque l'instauration du régime cétogène débutait par un jeûne aux apports hydriques très restreints. Aujourd'hui, l'efficacité de la restriction hydrique n'étant pas prouvée, cette pratique est abandonnée, ce qui permet de réduire les complications liées à la déshydratation.

Enfin, la somnolence en début de traitement peut être atténuée par la diminution des doses de benzodiazépines présentes.

Le soutien psychologique des familles, tout comme l'information des complications et de leur prévention, sont ainsi indispensables pour la poursuite du régime.

I-10-2) Effets secondaires à long terme

Les effets secondaires à long terme sont, à l'heure actuelle, moins évidents en raison de la récente réutilisation du régime cétogène. Ils apparaissent généralement à partir de trois mois de traitement. On distingue : l'hyperlipidémie, le ralentissement de la croissance, les calculs rénaux et les problèmes osseux.

I-10-2-1) Hyperlipidémie

L'hyperlipidémie touche environ 60% des enfants sous régime cétogène et peut apparaître rapidement après l'instauration du traitement. Le bilan lipidique perturbé montre une augmentation des taux de triglycérides, du cholestérol, des LDL (*Low Density Lipoprotein*), VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) et une diminution du HDL (*High Density Lipoprotein*).

Cependant, l'hyperlipidémie peut être diminuée par des changements dans la composition du régime. Le Dr Fenton et son équipe ont montré qu'en utilisant moins de graisses saturées et en favorisant la consommation d'huiles riches en oméga-3 au lieu de produits favorisant l'élévation du cholestérol (crèmes et beurre), le bilan lipidique redevient normal [(33)].

L'hyperlipidémie n'est donc pas un frein à la poursuite du régime cétogène. Le bilan lipidique de l'enfant est contrôlé tous les trimestres et les conseils avisés du diététicien évitent les complications.

I-10-2-2) Ralentissement de la croissance

Les enfants placés sous régime cétogène grandissent normalement mais moins rapidement que les autres enfants [(34)]. Plusieurs raisons expliqueraient le phénomène : les restrictions caloriques et protéiques sont connues pour freiner la croissance et pour entraîner une diminution du taux d'IGF-1 (*Insulin like Growth Factor-1*) responsable des poussées de croissance lors de la puberté [(35)].

Le ralentissement de la croissance ne serait pas irréversible : lorsque les enfants ne sont plus sous régime, leur croissance s'accélère [(34)].

Le Consensus International sur le régime cétogène de 2008 [(32)] préconise ainsi de contrôler le poids et la taille de l'enfant à chaque visite médicale. Lorsqu'il y a véritablement un retard de croissance, l'équipe médicale ajuste la ration cétogène et la portion de protéines du régime est augmentée.

I-10-2-3) Lithiase rénale

Le risque de lithiase rénale concerne environ 10% des enfants traités par le régime cétogène. Les calculs rénaux sont majoritairement constitués d'acide urique et leur apparition est liée aux changements métaboliques issus du régime : élévation du taux d'acide urique, acidité des corps cétoniques abaissant le pH de l'urine, hypercalciurie et faible taux de citrates urinaires. Le manque d'hydratation favorise d'autant plus la formation des calculs rénaux tandis que l'association de certains médicaments aux propriétés inhibitrices de l'anydrase carbonique (topiramate et zonisamide) n'augmenterait pas ce risque [(35)].

Il est donc préconisé de ne plus supprimer l'apport hydrique lors de l'instauration du régime. En outre, l'administration de citrate de potassium alcalinisant les urines a montré son efficacité dans la réduction du risque de lithiase rénale. Enfin, à chaque visite, un bilan rénal est réalisé.

I-10-2-4) Ostéopénie et fractures

Des études récentes ont montré que l'utilisation des médicaments anti-épileptiques prédispose les patients épileptiques au rachitisme et à l'ostéoporose en raison de l'interférence au niveau de l'absorption de la vitamine D et du calcium et de la formation osseuse [(36)]. Le régime cétogène a l'avantage de diminuer la dose des médicaments anti-épileptiques et donc, de réduire le risque de complications osseuses.

Nonobstant, l'ostéopénie et les fractures sont des effets secondaires reportés dans plusieurs études [(37)] observant les effets du régime cétogène sur le long terme. Une baisse du taux des bicarbonates et le manque de l'IGF-1 joueraient un rôle dans cet état de fragilité osseuse [(34)].

Le Consensus International du régime cétogène [(32)] recommande donc une supplémentation en vitamine D et en calcium. L'ostéodensitométrie et la mesure du taux de vitamine D restent optionnelles.

I-10-2-5) Désordres gastro-intestinaux

Les désordres gastro-intestinaux surviennent environ chez 75% des patients traités par le régime cétogène. Le reflux gastro-oesophagien et la constipation sont les effets les plus fréquents car les graisses diminuent la force du sphincter oesophagien, réduisent le volume gastrique et ralentissent le transit intestinal, ce qui est majoré par l'absence de fibres.

Le Consensus International du régime cétogène de 2008 [(32)] conseille fortement aux équipes médicales de connaître les antécédents digestifs du jeune patient avant de le placer sous régime, afin d'intervenir éventuellement sur des problèmes existants. La prise d'anti-histaminiques de type H2 et d'Inhibiteurs de Pompes à Protons est possible en cas de reflux. Quant à la constipation, elle est traitée par l'augmentation des apports hydriques, huileux, et l'apport de fibres non absorbables.

I-11) Les alternatives au régime cétogène classique

Devant les difficultés liées à la rigueur de la diète cétogène, de nouveaux régimes ont progressivement été mis en place. Leur mécanisme se base sur la création d'un état de cétose. Cependant, la composition de ces nouveaux régimes est plus permissive ce qui permet de faciliter l'adhérence au traitement, tout en ayant des résultats aussi prometteurs que ceux obtenus avec le régime cétogène classique.

I-11-1) La diète à triglycérides à chaîne moyenne (TCM)

I-11-1-1) Définition, efficacité

La diète à triglycérides à chaîne moyenne a été introduite en 1971 par le Docteur Huttenlocher afin d'améliorer l'appétence du régime cétogène classique en apportant plus de glucides tout en conservant la cétose.

Les triglycérides à chaîne moyenne sont composés de 8 à 12 atomes de carbone, ce qui facilite leur solubilité dans l'eau par rapport aux triglycérides à chaînes longues. On les retrouve dans l'huile de noix de coco, l'huile de palme et le beurre.

Ces TCM sont plus cétogènes que les triglycérides à chaîne longue grâce, à une meilleure disponibilité au niveau mitochondrial [(38)].

Huttenlocher a été le premier médecin à prouver l'efficacité de cette diète en 1971 : 58% des patients voyaient leur crise diminuer de plus de 90%. En 2005, la diète à triglycérides à chaîne moyenne a été proposée à 43 enfants âgés entre 2 et 16 ans. 21% des enfants n'ont plus de convulsions, 19% bénéficient d'une diminution de leurs crises de plus de 90% et 42% d'une réduction entre 60 et 90% [(39)].

I-11-1-2) Composition du régime

Cette diète alternative comporte une ration cétogène de 1,2 : 1, soit environ 71% de lipides, 19% de glucides et 10% de protéines. Les triglycérides à chaîne moyenne étant plus cétogènes, la part de glucides n'est plus aussi réduite. Les portions sont augmentées et l'apport de fruits et légumes est autorisé.

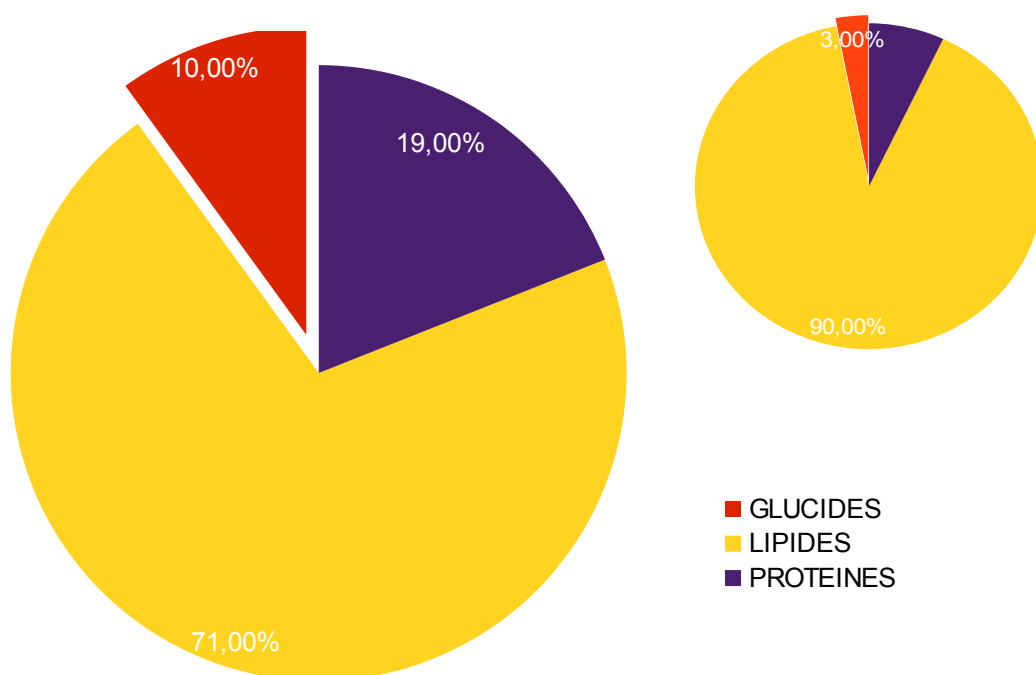


Illustration 7: Comparaison de la composition de la DTCM avec le régime cétogène classique 4 : 1

I-II-1-3) Avantages de la DTCM

La DTCM est mieux acceptée par les enfants en raison de l'apport de glucides plus important qu'avec le régime cétogène classique. Les portions sont plus grandes et l'appétence améliorée. Cette diète convient alors particulièrement aux enfants ayant des problèmes d'appétit : des gros mangeurs aux difficiles. En outre, la croissance n'est pas ralentie et la DTCM n'exige pas une importante supplémentation en vitamines et en oligo-minéraux. Les effets secondaires de type lithiase rénale, hypoglycémie et effets digestifs sont en outre moins conséquents.

I-II-1-4) Inconvénients de la DTCM

La DTCM a pour premier inconvénient d'être plus onéreuse que le régime cétogène classique. En effet, les aliments à base de TCM sont coûteux. A titre d'exemple, un litre d'huile à TCM coûte environ 40 euros et un flacon de 450 grammes de poudre à base de TCM coûte environ 15 euros.

Tous les enfants ne sont pas candidats à ce régime. La DTCM n'est pas instaurée chez les patients sous acide valproïque en raison d'un risque hépatique. Les enfants ne doivent pas non plus souffrir de diarrhée chronique ni être nourris par sonde gastrique.

Comparée au régime cétogène, la diminution de la fréquence des convulsions est plus longue avec la DTCM en raison de l'introduction progressive dans les repas de l'huile aux TCM, évitant ainsi les effets secondaires (nausées, vomissements, diarrhées).

Enfin, peu de diététiciens sont formés à ce régime.

I-11-1-5) La DTCM en pratique [(40)]

A l'instar du régime cétogène, l'instauration de la DTCM a lieu à l'hôpital et se fait progressivement. Au préalable, l'équipe médicale décide de la bonne indication de la DTCM. Les parents reçoivent toutes les informations concernant cette thérapeutique, les avantages comme les inconvénients. Un bilan biochimique complet est également réalisé.

Une semaine avant l'admission à l'hôpital, les friandises sont supprimées. La veille, le jeune enfant ne mange ni fruit, ni jus, ni aliment à base d'amidon. Seule l'eau est autorisée après 18 heures. Les premiers « repas » correspondent à des préparations comprenant 1/3 de la ration cétogène. Elles sont constituées de lait (vache, soja ou chèvre) associé aux triglycérides (40 à 55% de Triglycérides à Chaîne Moyenne (TCM)) et à du sucre ou des protéines en poudre. La ration cétogène augmente à 2/3 après quelques administrations de ces repas, puis l'alimentation solide est introduite. L'équipe éduque lors de l'hospitalisation l'enfant et les parents quant à la composition des repas au retour de la maison et du suivi de la cétose.

La diète sera, après l'hospitalisation, composée de trois repas associés à trois collations par jour. La diète est initialement calculée à 50% de TCM, 21% de TCL, 19% de glucides et 10% en protéines. La quantité en TCM peut cependant être augmentée jusqu'au contrôle des convulsions et tant que l'enfant tolère la diète. Une supplémentation en vitamines et minéraux est proposée selon les besoins de l'enfant.

Lorsque la diète est levée, la quantité d'huile en TCM est progressivement diminuée de 10% tous les 1 à 3 mois afin d'éviter la réapparition des crises. En parallèle, la part de glucides est augmentée.

I-11-2) Le régime modifié d'Atkins

I-11-2-1) Histoire

Le régime modifié d'Atkins a été créé en premier lieu à l'hôpital John Hopkins avec, pour objectifs, d'accroître l'appétence du régime cétogène et de limiter les restrictions que les enfants et leurs parents supportent difficilement. Ce sont d'ailleurs les parents et les patients qui sont à l'origine des premières formes du régime modifié d'Atkins, en essayant d'alléger le régime cétogène classique.

Aujourd'hui, l'efficacité du régime modifié d'Atkins a été prouvée par plusieurs études depuis 2003 dans différents pays. En 2006, l'étude du Dr Kossof [(41)] sur 20 enfants, souffrant d'épilepsie réfractaire et dont le traitement médicamenteux était inefficace, montre qu'après 6 mois de traitement par ce régime, plus de 50% des crises sont diminuées chez 65% des patients et plus de 90% des crises décroissent chez 35% d'entre eux. Une étude similaire effectuée en Corée du Sud en 2007 obtenait des résultats comparables [(42)].

I-11-2-2) Composition

Le régime modifié d'Atkins a une ration cétogène comparable à celle d'un régime cétogène

de 0,9 : 1 et dont 65% des calories sont apportées par les lipides. Cette ration se trouve ainsi fortement diminuée par rapport à un régime cétogène 4 : 1 mais plus importante qu'avec un régime standard (0,3 : 1). Les glucides sont limités au départ à 10 grammes par jour puis augmentés à 15 grammes par jour au bout d'un mois, et enfin jusqu'à 30 grammes sous contrôle des crises convulsives. Tous les types de glucides sont autorisés, contrairement au traitement à faible index glycémique, et sont, soit répartis au cours de la journée, soit donnés lors d'un seul repas. L'ingestion de lipides (crème épaisse, huile, beurre, mayonnaise) est évidemment fortement encouragée (cf : Annexe 1 : exemples de menus du régime modifié d'Atkins).

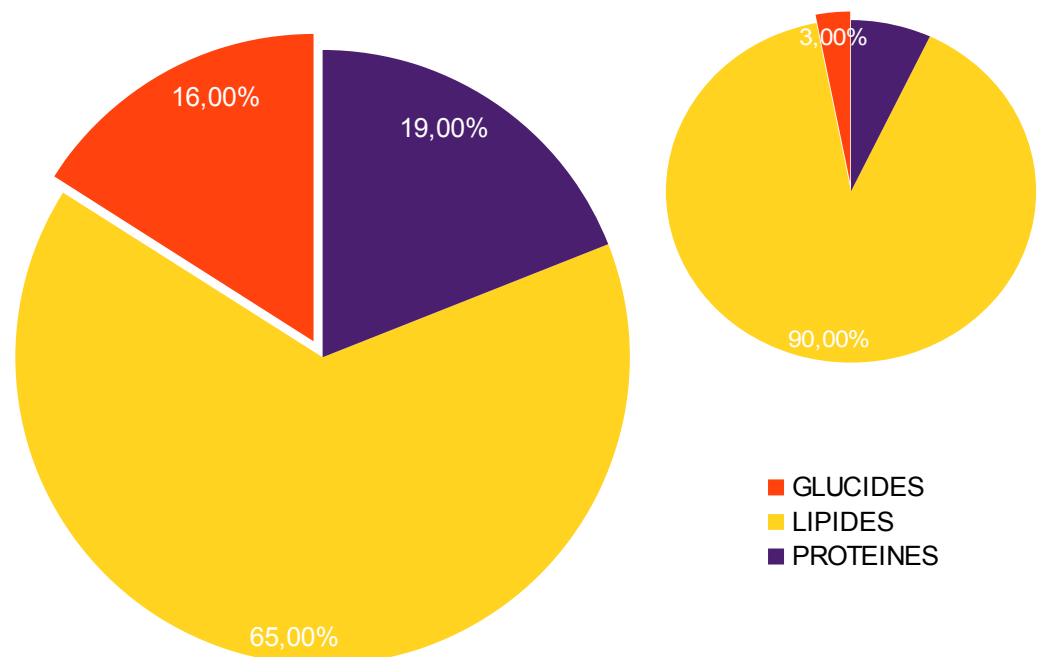


Illustration 8: Comparaison de la composition du régime modifié d'Atkins avec le régime cétogène classique 4 : 1

I-II-2-3) Avantages

Le régime modifié d'Atkins est un traitement facile et rapide à mettre en place. Il peut être une alternative intéressante avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. En effet, il ne nécessite pas obligatoirement d'hospitalisation contrairement à la mise en route d'un régime cétogène classique. Les parents peuvent donc essayer pendant quelques semaines cette diète avant d'envisager une thérapeutique médicamenteuse.

Le régime modifié d'Atkins possède également comme avantage certain l'adhésion de toute la famille à ce régime, accompagnant ainsi l'enfant. Le régime d'Atkins est à l'origine un régime hypoglucidique amaigrissant, ce qui peut inciter les membres de la famille à participer à ces changements alimentaires...

I-11-2-4) Inconvénients

Comme tout régime, la diète modifiée d'Atkins n'est pas aussi facile à tenir même si elle est moins restrictive que le régime cétogène classique. Et comme tout traitement, des effets secondaires sont présents : augmentation du taux de cholestérol total, augmentation de l'urémie et possible perte de poids chez les enfants en surpoids. Les effets à long terme ne sont pas encore bien définis.

I-11-2-5) Le régime modifié d'Atkins en pratique [(43)]

Le régime modifié d'Atkins peut être instauré en dehors de l'hôpital. Les parents et les patients sont néanmoins formés au régime afin de savoir calculer les portions des glucides, lipides et protéines, lire les étiquettes des produits, apprendre des recettes adaptées... Une supplémentation en vitamines et en calcium est recommandée. Durant le premier mois, les friandises, barres de céréales et produits sucrés raffinés sont exclus de la portion limitée à 10 grammes de glucides par jour. Ils sont réintroduits un par un progressivement.

Les suivis de la cétose, de la glycémie et du poids sont assurés régulièrement à la maison, tout comme la fréquence des crises. L'état de l'enfant est évalué au terme du premier mois, puis tous les trois à six mois à l'hôpital. Des bilans sanguins, biochimiques et anthropométriques sont alors effectués. En fonction de l'état de l'enfant, les médicaments anti-épileptiques peuvent être diminués.

En cas de diminution de l'état cétogène corrélé à une augmentation de la fréquence des crises, l'équipe médicale contrôle les repas des trois derniers jours. Afin d'obtenir de nouveau une cétose satisfaisante, le jeune patient peut jeûner ou remplacer un repas par du Kétocal® ou bien ajouter de l'huile riche en triglycérides à chaîne moyenne.

Enfin, après plusieurs mois voire plusieurs années de diète efficace, le régime est progressivement arrêté en augmentant régulièrement la quantité de glucides (par palier de 10 grammes tous les 3 à 4 jours).

I-11-3) Le traitement au faible indice glycémique

I-11-3-1) Histoire

L'utilisation du traitement au faible indice glycémique (TFIG) a été pour la première fois rapportée en 2005 par l'équipe de Pfeifer et Thiele, suite à l'observation de cas d'enfants suivant difficilement le régime cétogène classique. Deux adolescents souffrant d'épilepsie réfractaire, sous traitement médicamenteux avaient été mis sous régime cétogène. La fréquence de leurs crises était diminuée de plus de 90% mais aucun des deux garçons n'était capable de supporter la stricte restriction de la diète. Le régime a donc été interrompu mais les parents ont rapidement remarqué que les crises d'épilepsie apparaissaient plus fréquemment lorsque les garçons ingéraient des aliments très riches en glucides. Suite à cette observation, un régime avec une portion plus conséquente en glucides (environ 10%) mais constituée d'aliments à faible indice glycémique, a été instauré chez les deux adolescents. La fréquence des crises a ainsi été diminuée de plus de 90% [(44)].

Aujourd'hui, l'action de ce traitement s'expliquerait par la stabilisation des taux de glucose et d'insuline dans le sang, évitant ainsi l'apparition des convulsions [(45)].

I-11-3-2) Définition de l'indice glycémique

L'indice glycémique d'un aliment correspond à la tendance de cet aliment à élever le taux de glucose dans le sang deux heures après son ingestion. Il est mesuré par rapport à un aliment de référence (glucose en Europe et pain blanc aux Etats-Unis) dont l'indice est égal à 100 [(46)].

On calcule l'indice glycémique d'un aliment en rapportant la surface sous la courbe glycémie en fonction du temps correspondant à l'aliment étudié, avec celle de l'aliment de référence.

Plus l'indice est élevé, plus la glycémie tend à augmenter rapidement après l'ingestion de l'aliment entraînant ainsi une hausse de la sécrétion d'insuline.

Valeurs de l'Indice Glycémique	Exemples d'aliments
<i>Inférieur ou égal à 35</i>	Légumes verts, fruits secs, la plupart des fruits frais (pommes...), céréales en graines
<i>Entre 35 et 50</i>	Céréales complètes, bananes, abricots secs, pommes de terre cuites à la vapeur
<i>Supérieur à 50</i>	Pommes de terre (au four ou en purée), confiseries, barres chocolatées, pastèque, pain et riz blancs

Tableau V: Les aliments et leur indice glycémique

Certains facteurs influencent la valeur de l'indice glycémique :

- la taille des particules : les fines particules, plus facilement digérées, élèvent l'indice glycémique
- la présence de lipides diminue l'indice glycémique
- l'acidité de l'aliment décroît l'indice
- les modes de cuisson et de consommation

I-11-3-3) Composition du TFIG

Le TFIG est constitué de 60% de lipides, 20 à 30% de protéines. La part des glucides est limitée entre 40 et 60 grammes par jour et seuls les aliments glucidiques avec un faible indice glycémique (inférieur à 50) sont autorisés. Le TFIG est en fait similaire à un régime cétogène au ratio égal à 1 : 1.

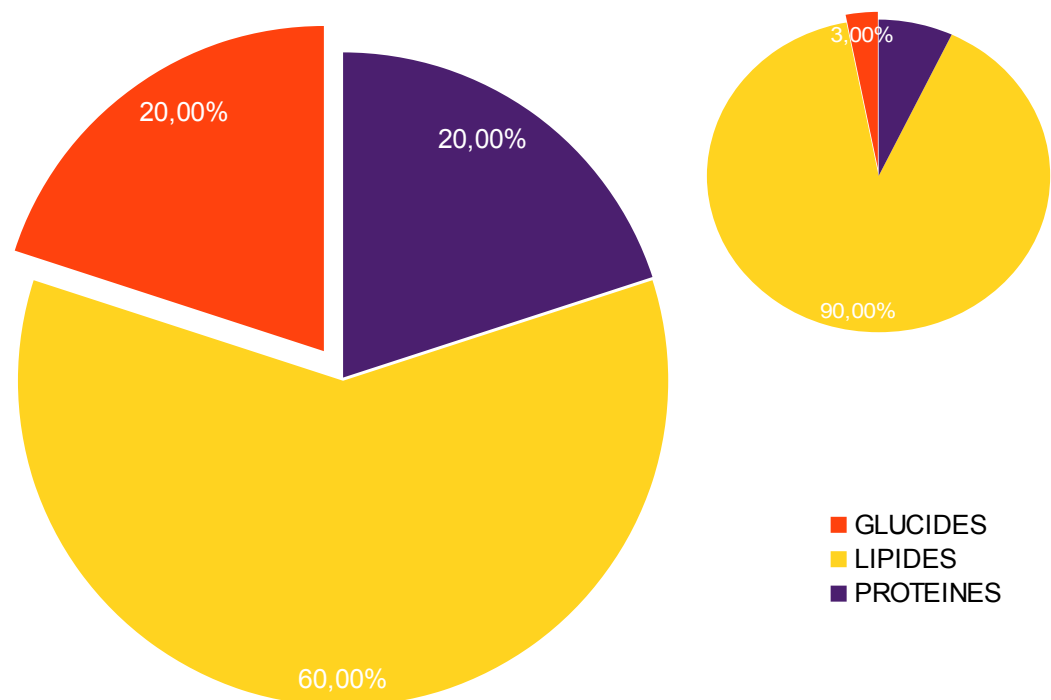


Illustration 9: Comparaison de la composition du TFIG avec le régime cétogène classique 4 :1

I-11-3-4) Avantages

A l'instar des alternatives au régime cétogène, le TFIG est mieux toléré par les enfants et plus appétent grâce à une part plus importante de glucides.

En outre, les plats sont plus faciles à préparer car le régime n'exige pas de pesées au 1/10 près des aliments, ni de menus détaillés.

L'enfant n'est plus isolé dans son régime car l'entourage peut également adhérer à ce traitement en remplaçant les aliments à fort indice glycémique par ceux à faible indice.

I-11-3-5) Inconvénients et effets secondaires

Le traitement à faible indice glycémique reste un régime restrictif nécessitant une bonne formation de la famille afin d'éviter les échecs.

Les effets secondaires fréquemment cités sont la constipation, l'acidose et la perte de poids.

Enfin, ce traitement récent est encore peu utilisé. L'efficacité du régime a été prouvée en 2005 [(45)] mais il reste encore des travaux à effectuer pour affiner le régime et trouver son mécanisme d'action.

I-11-3-6) Le traitement à faible indice glycémique en pratique [(44)]

Le TFIG est indiqué chez les enfants dont l'état épileptique n'a pas été contrôlé par deux médicaments anti-épileptiques différents et ayant des difficultés à supporter le régime cétogène classique.

L'instauration du TFIF ne nécessite pas d'hospitalisation. Cependant, au préalable, un diététicien a recueilli les informations concernant l'état de l'enfant, ses habitudes et goûts alimentaires, ses besoins énergétiques afin de calculer au mieux les portions en lipides, glucides et protéines. Les mesures anthropométriques, les bilans sanguins, biochimiques et neurologiques sont également effectués.

L'éducation nutritionnelle des parents et du jeune patient se fait en amont et lors de l'instauration du régime. Le diététicien leur apprend à déchiffrer les étiquettes des produits, à calculer la portion glucidique et à déterminer les indices glycémiques des aliments. Une supplémentation en vitamines et en minéraux est éventuellement administrée en fonction des besoins de l'enfant.

L'enfant est vu au terme du premier mois, puis tous les trois mois afin de contrôler l'efficacité et la tolérance au traitement. Les examens habituels (taille, poids, bilans sanguin et biochimique) sont effectués à chaque visite.

I-12) Avenir du régime cétogène

Même si le régime cétogène est centenaire, son utilisation est devenue importante seulement depuis une dizaine d'années. Son efficacité a été maintes fois prouvée alors que le mécanisme exact demeure énigmatique. Aujourd'hui, de nombreuses études sont en cours afin de clarifier le fonctionnement de la diète cétogène dans le but de la rendre légitime et ainsi, faire en sorte qu'elle ne soit plus un traitement de dernière ligne.

Les chercheurs continuent d'ailleurs de travailler sur les possibilités du régime cétogène dans d'autres indications neurologiques. La cétose, à la base de la thérapie, aurait des effets bénéfiques au niveau des tumeurs au cerveau. Les propriétés neuroprotectrices sont également exploitées dans le traitement de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer[(47)].

Les prochaines découvertes promettent ainsi d'ouvrir de nouveaux horizons dans l'utilisation de ce traitement atypique.

II) Les indications du régime cétogène

II-1) L'épilepsie

II-1-1) Définitions

L'épilepsie se définit comme une affection chronique caractérisée par la répétition de paroxysmes dûs à des décharges épileptiques [(48)]. La décharge épileptique, élément physiopathologique central de l'épilepsie, correspond à l'activation subite, simultanée et anormalement intense d'un grand nombre de neurones cérébraux. Ces cellules « entraîneuses », indispensables au déclenchement de la crise, se distinguent des autres cellules nerveuses par l'instabilité de leur potentiel de repos : un courant dépolarisant persiste à la fin d'un potentiel d'action [(49)].

La crise épileptique est la manifestation clinique et soudaine de la décharge hypersynchrone d'une population neuronale de la substance grise. Les signes perçus dépendent de la zone du cerveau affectée : modifications de la conscience, de la motricité, altérations végétatives ou psychiques [(50)]. Les crises s'accompagnent de modifications électroencéphalographiques à début et fin brusques, appelées complexes pointes-ondes : pointes brèves et amples associées à des ondes plus lentes.

II-1-2) Epidémiologie

L'épilepsie active concerne environ 5 personnes sur 1000 en Europe de l'Ouest (prévalence entre 0,54 et 0,69%). Il existerait en France près de 500 000 personnes souffrant d'épilepsie dont plus de la moitié sont des enfants [(51)]. Près de 50 millions de personnes dans le monde (nourrissons, enfants, adolescents et adultes confondus) seraient atteints d'épilepsie [(52)].

L'incidence annuelle de l'épilepsie en France est de 50 cas pour 100 000 habitants pour tous les âges confondus. Elle varie selon l'âge des personnes considérées. L'épilepsie débute plus fréquemment dans l'enfance (incidence 146/100 000/ an avant un an, 83 à 87/1000000/ an avant 10 ans) ou après 60 ans. L'incidence est moins importante (inférieure à 30 pour 100 000) pour les adultes de 30 à 50 ans. Les traumatismes crâniens, les maladies cérébrovasculaires, les sevrages, les infections et les troubles métaboliques représentent les causes de crises épileptiques les plus fréquentes chez les adultes [(51)].

Le risque de récurrence après une première crise non provoquée est d'environ 40 à 50% dans les deux années suivantes. Le risque augmente en présence d'une cause neurologique ou d'anomalies sur l'EEG, ou révélées lors de l'examen clinique neurologique [(53)]. Ce risque de récurrence diminue à 25% chez des patients présentant une crise isolée avec un examen clinique et un EEG normaux [(54)].

Les épilepsies sont à l'origine d'une mortalité trois à cinq fois plus importante que dans la population générale. Selon les données Inserm, il y aurait environ 1500 cas par an en France [(55)].

Les causes de mortalité sont :

- une maladie cérébrale sous-jacente, à l'origine de l'épilepsie (infection, tumeur, accident vasculaire cérébral...)
- la survenue de crise dans des situations dangereuses : accidents, noyades ...
- le suicide (dix fois plus important que dans la population normale)
- l'état de mal épileptique
- un arrêt cardiaque, un arrêt respiratoire ou un arrêt électrique cérébral à l'origine de la mort soudaine inexplicée.

II-1-3) Diagnostic

Le diagnostic de l'épilepsie est un diagnostic clinique. Il est obtenu à partir des informations recueillies auprès des patients et de leur entourage, de l'anamnèse et de l'examen clinique.

On parle de l'épilepsie comme maladie lorsqu'au moins deux crises convulsives, dont une au moins sans fièvre, sont survenues et associées à des anomalies de l'EEG.

Toute crise comitiale, définie comme « la survenue d'une interruption brusque du fonctionnement normal du cerveau par une décharge anormale car excessive et/ou hypersynchrone d'un groupe de neurones comprenant des neurones corticaux » [(56)], ne conduit pas au diagnostic d'épilepsie. En effet, il existe des crises occasionnelles ou symptomatiques liées à une pathologie générale (intoxication, trouble ionique...) ou à une atteinte neurologique aiguë (traumatisme crânien, infection, accident vasculaire...). Ce type de crise ne se reproduira pas avec la disparition de la cause sous-jacente. Chez les enfants, les crises occasionnelles les plus fréquentes sont les convulsions fébriles.

La démarche diagnostique comprend enfin quatre étapes :

- 1- affirmation du caractère épileptique des crises
- 2- distinction du syndrome épileptique en s'appuyant des données cliniques, de l'EEG et de la classification des crises et de syndromes épileptiques
- 3- recherche de la cause sous-jacente à l'aide d'examens complémentaires (bilan biologique, imagerie, examen du Liquide CéphaloRachidien...) [(57)]

II-1-4) Classification des crises épileptiques et des syndromes épileptiques

La classification des différentes formes d'épilepsie se révèle être un outil indispensable aux praticiens dans leur démarche diagnostique. En 1970, une première classification a été établie en fonction des caractéristiques cliniques des crises, des résultats de l'EEG, de l'âge de début des crises, de l'étiologie et des lésions anatomiques. Etaient distinguées les crises généralisées des crises partielles ou focales. Grâce à l'utilisation de l'EEG vidéo et des progrès en génétique, cette classification a évolué dans les années 80. La classification électro-clinique de 1989, toujours officiellement en vigueur a été mise à jour en 2006 [(56)].

II-1-4-1) Classification des crises

II-1-4-1-1) Crises partielles ou focales

Les crises partielles sont liées à la décharge hypersynchrone d'une partie d'un hémisphère cérébral. On distingue les crises partielles à séméiologie élémentaire des crises partielles à séméiologie élaborée selon que la décharge implique un secteur cérébral spécifique ou non spécifique.

II-1-4-1-1-1) Les crises partielles à séméiologie élémentaire

Le foyer épileptogène se situe dans les aires primaires. Les crises peuvent être motrices, sensitivo-sensorielles ou végétatives. Elles sont dites simples car la conscience n'est pas altérée.

Parmi les crises motrices, nous pouvons citer quelques exemples principaux :

- **La crise Bravais-Jacksonienne** se traduit par des convulsions cloniques débutant à l'extrémité d'un membre. Elle peut rester localisée ou s'étendre progressivement à tout un hémicorps. Le foyer épileptogène se situe dans la circonvolution rolandique antérieure.
- **La crise adersive** est liée à une décharge des régions frontales et temporales. En résulte une déviation des yeux ou une déviation conjuguée des yeux et de la tête.
- Les crises touchant le langage, plus rares, se manifestent par une aphasie, par une vocalisation ou par la répétition involontaire d'un mot ou d'une phrase. Le foyer épileptogène se situe alors dans le centre du langage.

La manifestation clinique des crises somato-sensorielles diffère selon l'aire sensorielle concernée. On cite la crise somato-sensitive, les crises visuelles, les crises auditives, les crises olfactives et les crises gustatives.

Enfin, les crises végétatives habituellement combinées aux précédentes sont difficiles à diagnostiquer. Les expressions sont diverses : digestives, oropharyngées ...

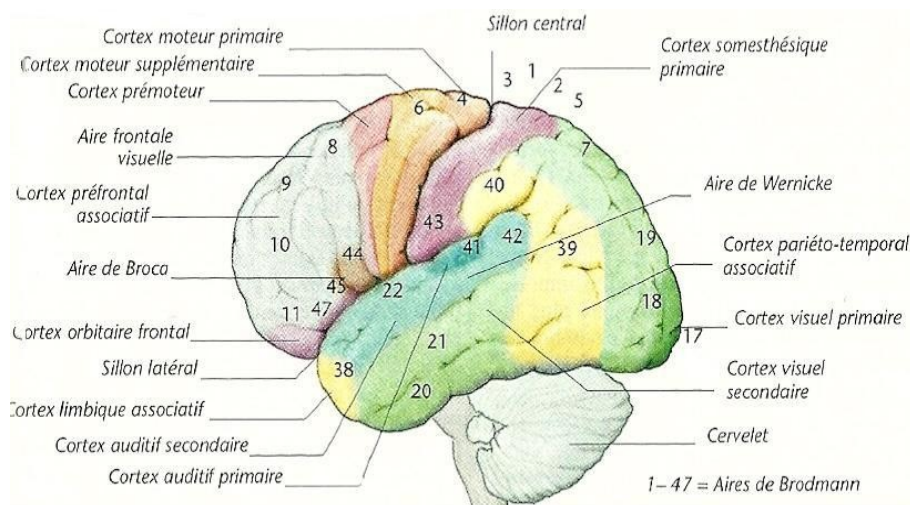


Illustration 10: Les aires du cortex cérébral. Atlas d'anatomie humaine. 3ème édition. NELTER F.H. Masson.

II-1-4-1-1-2) Les crises partielles à séméiologie élaborée

Les secteurs cortico-sous-corticaux non spécifiques correspondant aux aires associatives cérébrales sont touchés par la décharge épileptique. Les manifestations sont hallucinatoires (visuelles, olfactives ou gustatives), affectives (sensation de peur), automatiques (mimiques, gestuels, verbaux...). La conscience est altérée. On parle alors de crises partielles complexes.

Les crises partielles peuvent se généraliser lorsque la décharge épileptique localisée initialement se propage aux structures profondes.

II-1-4-1-2) Crises d'épilepsie généralisées

Elles sont caractérisées par l'existence de figures paroxystiques bilatérales, symétriques et synchrones à l'EEG. La classification de 2006 répertorie :

- les crises avec manifestations toniques et ou cloniques, dont la crise tonico-clonique de Grand Mal
- l'absence : typique, Petit Mal myoclonique et l'absence atypique
- les crises myocloniques
- les spasmes épileptiques
- les crises atoniques

II-1-4-1-2-1) La crise tonico-clonique, ou crise de Grand Mal

La crise de Grand Mal est plutôt rare chez les enfants de 3 à 4 ans et est ainsi qualifiée d'occasionnelle . La crise débute brutalement : le sujet pâlit, crie, chute et perd connaissance.

On distingue ensuite 3 phases :

- la **phase tonique**, durant une dizaine de secondes, se caractérise par la contraction et la raideur intenses et généralisées de toute la musculature, par la révulsion des yeux et par le blocage de la respiration.
- la **phase clonique**, débutant à la fin de la phase tonique, dure une trentaine de secondes. Le sujet est atteint de secousses brèves et violentes. La langue est projetée sur les dents avec possibilité de blessures plus ou moins importantes. On observe également le relâchement des sphincters avec perte des urines. Les secousses musculaires diminuent de fréquence et d'intensité jusqu'à la phase suivante :
- la **phase résolutive**, ou coma épileptique durant environ un quart d'heure. Le malade en sueurs est en résolution musculaire complète. Le sujet retrouve progressivement la conscience mais une phase d'obnubilation post-critique peut durer plusieurs heures.

II-1-4-1-2-2) L'absence

1- **L'absence typique** se caractérise par la suspension brutale et brève de la conscience sans chute ni convulsion. L'activité en cours est interrompue brutalement durant la crise d'une dizaine de secondes, et reprise là où elle était laissée sans que le sujet n'ait souvenir de l'incident. Lors de la crise, le malade reste immobile comme figé avec le regard vague. Ce type de crise touche particulièrement les enfants.

2- **L'absence myoclonique** est marquée par la rupture de contact avec des secousses rythmiques rapides. La crise peut durer jusqu'à une minute. Les membres et les épaules sont touchés par les secousses. L'enfant peut alors être déséquilibré mais tombe rarement.

On parle de Petit Mal akinétique lorsqu'il y a suspension de tonus entraînant une chute. Il n'y a pas de perte de conscience.

3- **L'absence atypique** se distingue de l'absence typique par un changement de tonus plus prononcé ou par un début ou une fin non brusques.

II-1-4-1-2-3) Crises myocloniques

Les crises myocloniques sont signalées par la survenue brutale et très brève (un centième de seconde) de secousses musculaires involontaires, pouvant entraîner un déplacement du membre affecté. Les deux côtés du corps sont habituellement touchés ce qui entraîne des chutes. La conscience n'est cependant pas altérée.

II-1-4-1-2-4) Spasmes épileptiques

Ils se définissent par « la contraction soudaine des muscles de l'axe ou des muscles proximaux entraînant une flexion de la tête et/ou une extension soudaine des bras, durant plus longtemps qu'une myoclonie mais moins longtemps qu'une crise tonique. » [(57)] Ils surviennent le plus souvent en salves.

II-1-4-1-2-5) Crises atoniques

Les crises atoniques durent seulement quelques secondes. Le tonus musculaire est soudainement diminué sans myoclonie ou phénomène tonique préalable. Le tronc, la tête, la mâchoire ou les membres sont touchés.

II-1-4-2) Classification des principaux syndromes épileptiques

Le syndrome épileptique découle d'une pathologie du système nerveux central. Il est défini par l'âge de début des signes, du type des crises et l'aspect de l'EEG.

II-1-4-2-1) Début en période natale [(56)]

II-1-4-2-1-1) Epilepsie myoclonique précoce

Elle survient dans les huit premiers jours de vie. Elle est caractérisée par la présence de myoclonies erratiques et massives associées à des crises partielles. L'examen neurologique est altéré et l'EEG très perturbé (apparition de « suppression burst »). L'évolution de la maladie montre une persistance des crises partielles, la disparition des myoclonies et un développement neurologique nul. Une étiologie métabolique (hyperglycémie sans cétose) est parfois retrouvée.

II-1-4-2-1-2) Encéphalopathie épileptique précoce (syndrome de Ohtahara)

Les spasmes toniques, principaux types de crises, apparaissent dans les dix premiers jours de vie. Ils peuvent être associés à des crises partielles, motrices ou non, et à des myoclonies massives. On retrouve également des « suppression burst » à l'EEG et un examen neurologique anormal. Les étiologies sont variées et de type lésionnelles. Ce syndrome peut évoluer vers un syndrome de West.

II-1-4-2-1-3) Convulsions néonatales bénignes

Elles apparaissent entre le 2ème et le 8ème jour de vie. Les crises sont brèves (une à trois minutes maximum) et leur sémiologie caractéristique : hypertonie et courte apnée, suivie de phénomènes végétatifs et oculofaciaux, puis secousses cloniques des membres et rupture de contact finale. L'EEG montre un tracé de fond normal avec des pointes. La cause de ces crises est génétique (mutation du canal potassique). L'évolution est favorable avec l'arrêt des crises et un développement normal.

II-1-4-2-2) Début dans la première année [(56)]

II-1-4-2-2-1) Crises partielles migrantes

D'étiologie inconnue, cette encéphalopathie épileptique débute entre le 13ème jour et le 7ème mois. Les crises sont partielles motrices et accompagnées d'apnées et de cyanose. Les médicaments n'ont pas d'effet bénéfique sur cette épilepsie dont l'évolution tend vers le décès des nourrissons.

II-1-4-2-2-2) Syndrome de WEST

Le syndrome de West a été décrit initialement en 1841 par le médecin West [(58)] suite aux observations de spasmes associés à une altération psychomotrice survenus chez son propre fils. Cette encéphalopathie épileptique débute dans la première année de vie, typiquement entre quatre et neuf mois. Les crises résident en des spasmes de très brève durée, généralement en flexion, répétés en salves, interrompues par un relâchement musculaire de 5 à 30 secondes. A l'EEG, on retrouve une hypsarythmie, marquée par une désorganisation du tracé avec des pointes et des ondes lentes. Les étiologies sont diverses et variées. Grâce au traitement par corticoïdes et/ou vigabatrin, les spasmes et l'hypsarythmie tendent à disparaître. L'évolution cognitive reste cependant majoritairement péjorative, avec la persistance de troubles neurologiques tels que le retard mental avec comportement psychotique.

II-1-4-2-2-3) Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB)

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une affection génétique décrite par Bourneville en 1880. Transmise selon le mode autosomique dominant, elle est caractérisée anatomiquement par des nodules formés de tissus fibrillaires situés dans les couches superficielles du cerveau.

Au niveau clinique sont retrouvées des manifestations cutanées et neurologiques [(59)]. Les altérations cutanées sont des taches achromiques apparaissant précocement, des adénomes sébacés siégeant au niveau du visage, des tumeurs périunguéales et des plaques « peau de chagrin » décrites comme des plaques grumeleuses et brunâtres.

La déficience mentale et l'épilepsie sont les deux manifestations neurologiques de la maladie. Les crises épileptiques de type spasmes symétriques apparaissent avant l'âge de un an et évoluent ensuite en crises partielles motrices ou complexes. La survenue précoce des crises est corrélée au retentissement sur la fonction cognitive [(60)].

Les crises épileptiques sont traitées par le vigabatrin.

II-1-4-2-2-4) Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson

L'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson se caractérise par des myoclonies très brèves, survenant entre 6 mois et 3 ans. L'EEG montre un tracé de fond normal. L'étiologie est idiopathique. L'évolution est favorable avec l'arrêt des crises et un développement psychomoteur normal.

II-1-4-2-2-5) Convulsions infantiles bénignes

D'étiologie idiopathique, les convulsions infantiles bénignes consistent en des crises partielles en séries, se répétant 8 à 10 fois par jour pendant un à trois jours. Ces crises ne sont pas

suivies d'épilepsie : il n'y a donc aucun retentissement péjoratif sur le développement psychomoteur. L'évolution à long terme est excellente.

II-1-4-2-2-6) Syndrome de Dravet

Le syndrome de Dravet débute avant un an, entre quatre et huit mois chez un nourrisson sans antécédent de convulsions. Les crises, survenant dans un contexte de fièvre, sont cloniques, généralisées ou partielles. Les crises peuvent être prolongées, à l'occasion de la fièvre, évoluant ainsi en état de mal convulsif. Les crises convulsives évoluent en myoclonies dans la deuxième année. L'EEG est initialement normal puis apparaissent des pointes-ondes et un ralentissement de l'activité de fond au cours des années.

Les enfants atteints du syndrome de Dravet comportent un retard du langage et une instabilité du comportement et de la motricité. Certains anti-épileptiques permettent de réduire la fréquence des crises (benzodiazépines et valproate de sodium) mais ne suppriment pas le risque d'état de mal.

II-1-4-2-3) Début avant 10 ans [(56)]

II-1-4-2-3-1) Epilepsie myoclonono-astatique ou syndrome de Doose

Ce syndrome associe des crises généralisées tonico-cloniques, myoclonies, absences atypiques et chutes. L'étiologie n'est pas connue mais la fréquence importante d'antécédents familiaux de ce syndrome laisse suggérer une cause génétique. Ce syndrome survient entre l'âge de 2 et 5 ans par des crises tonico-cloniques généralisées devenant quotidiennes quelques semaines plus tard. L'évolution est majoritairement favorable grâce à un traitement anti-épileptique adapté. Le régime cétogène est d'ailleurs proposé dans cette indication.

II-1-4-2-3-2) Syndrome de Lennox-Gastaut

Le syndrome de Lennox-Gastaut survient chez les enfants âgés de 5 à 8 ans voire dès la deuxième année de vie en cas d'antécédent d'autre type d'épilepsie. On observe une prédominance masculine. Ce syndrome épileptique associe des crises toniques (extension du corps, révulsion des yeux et pause respiratoire), des absences atypiques comportant l'interruption de l'activité avec hypotonie et un EEG montrant des pointe-ondes lentes. A l'instar du syndrome de West, les causes sont diverses mais majoritairement malformatives. L'évolution de cette encéphalopathie épileptique reste difficile à prévoir.

II-1-4-2-3-3) Syndrome de Landau-Kleffner

Le syndrome de Landau-Kleffner appartient au groupe des encéphalopathies épileptiques avec pointe-ondes continues du sommeil. Il s'agit d'une forme temporale débutant chez les enfants âgés entre 3 et 8 ans par de rares crises épileptiques ou, plus souvent, par la détérioration du langage. L'enfant se présente comme « un enfant sourd qui n'est pas sourd », les résultats à l'audiogramme et aux potentiels évoqués auditifs étant normaux. En quelques semaines, l'enfant fait répéter, devient indifférent au langage jusqu'à ne plus reconnaître les sons.

Les crises sont facilement contrôlées (corticothérapie au long cours) et disparaissent avant l'âge de 14 ans. Cependant, la disparition des crises et des pointe-ondes durant le sommeil permet seulement la capacité à réapprendre à parler et non la récupération du langage. Le pronostic est d'ailleurs plus sévère lorsque les crises sont apparues précocement.

II-1-4-2-3-4) Epilepsie absence de l'enfant

Il s'agit d'absences fréquentes durant entre 4 et 20 secondes et touchant les enfants de 5 à 7 ans. L'EEG montre des pointe-ondes généralisées régulières lors de l'absence. La cause serait génétique. L'évolution est favorable avec l'arrêt des crises grâce à un traitement adapté. Le développement psychomoteur de l'enfant est normal.

L'apparition de clonies des membres supérieures distingue l'épilepsie absence de l'épilepsie avec absences myocloniques dont l'évolution est plus péjorative : persistance des crises et possible retard intellectuel.

II-1-4-2-4) Début après 10 ans [(56)]

II-1-4-2-4-1) Epilepsie myoclonique juvénile

D'étiologie idiopathique, ce type d'épilepsie atteint les adolescents âgés entre 12 et 18 ans. Les crises sont myocloniques, brèves, bilatérales et symétriques. Elles surviennent habituellement le matin au réveil. Elles sont associées à des pointes-ondes à l'EEG. Le manque de sommeil et la consommation d'alcool sont deux facteurs favorisant la survenue des crises. Néanmoins, les traitements anti-épileptiques sont efficaces pour arrêter ces crises.

II-1-4-2-4-2) Epilepsie absence de l'adolescent

Les crises de type absences surviennent à partir de 10 ans. La fréquence est moins importante que dans l'épilepsie absence de l'enfant (moins d'une fois par jour) mais la durée de l'absence est plus longue. Un traitement est instauré afin d'interrompre la survenue des absences.

II-1-4-3) Etat de mal épileptique

L'état de mal épileptique se définit par « un état caractérisé par une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps ou se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer un état épileptique fixe et durable » [(50)].

Les états de mal convulsifs généralisés sont les plus communs et les plus redoutés car ils mettent en jeu le pronostic vital et cérébral.

Plusieurs causes peuvent déclencher un état de mal épileptique. Elles sont importantes à détecter rapidement : anomalie électrolytique, sepsis, infection du système nerveux central, hypoxie, tumeur, traumatisme. Dans le cadre d'une épilepsie connue, l'état de mal chronique peut être lié à un sevrage brutal du traitement anti-épileptique.

La prise en charge est précoce et tient compte des causes de l'état de mal épileptique. Les benzodiazépines par voie parentérale sont utilisées en première intention.

II-1-4-4) Les crises convulsives fébriles

Les convulsions fébriles surviennent habituellement chez un nourrisson ou un enfant âgé entre 3 mois et 5 ans. Les crises sont associées à la présence d'une fièvre supérieure à 38°C, sans signe d'infection intra-crânienne ou autre cause définie [(61)]. Les convulsions fébriles simples se définissent en 6 points [(62)] :

- Les crises sont généralisée et symétriques (tonico-cloniques, cloniques, toniques ou atoniques).
- La durée est brève, entre une et trois minutes, ne dépassant pas quinze minutes.
- Il n'y a qu'une seule crise dans le même épisode fébrile.
- Elles surviennent chez un enfant âgé entre 1 et 4 ans.
- Il n'existe pas d'antécédents personnels et / ou familiaux épileptiques, en dehors des crises fébriles dans la famille.
- L'examen clinique après la crise est normal.

La crise fébrile est qualifiée de compliquée si plusieurs aspects de cette définition ne sont pas respectés.

La prise en charge des crises hyperthermiques consiste en la prévention de toute récurrence en administrant des antipyrétiques en cas de fièvre. Quant au traitement immédiat de la crise, il repose sur le VALIUM à la dose de 0.5 à 1 mg par kilogramme de poids corporel, la voie rectale étant la plus rapide.

II-1-5) Traitements médicamenteux

II-1-5-1) Objectifs du traitement

La prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie comprend quatre objectifs principaux :

- la diminution voire la suppression des crises avec une bonne sécurité
- la prévention des risques fonctionnels et des séquelles neuropsychologiques
- le maintien d'un rapport bénéfice/risque positif
- la limitation sur la scolarité du retentissement de la maladie

II-1-5-2) Principes généraux

II-1-5-2-1) Traitement initial

Le traitement initial comprend une seule molécule administrée à la posologie adéquate et pour une durée de traitement suffisante. Il n'est plus recommandé de prescrire d'emblée deux molécules anti-épileptiques en raison de la potentialisation de la toxicité respective des médicaments et du risque d'interactions médicamenteuses.

II-1-5-2-2) Choix de la molécule en fonction de l'indication

Le choix du médicament initial repose sur plusieurs critères : le type de crise ou d'épilepsie, l'efficacité de la molécule et sa toxicité. Les molécules aux effets secondaires les moins importants doivent être prescrites en priorité.

Le traitement anti-épileptique n'est instauré que lorsque la nature épileptique de la crise ou des crises est observée. L'abstention thérapeutique est préférable devant une crise isolée, sauf en cas de lésion cérébrale prouvée ou suspectée [(57)].

II-1-5-2-3) Poursuite du traitement

En seconde intention, la substitution par un autre médicament anti-épileptique est préférable à l'association. Le choix de la nouvelle molécule dépend du rapport bénéfice/risque devant être positif. La molécule est ainsi introduite à doses progressives jusqu'à l'obtention d'un taux stable.

L'association médicamenteuse est quant à elle nécessaire si le contrôle des crises n'est pas obtenu suite à deux essais de molécules seules ou lorsque le sevrage du premier médicament a entraîné l'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'une association, les molécules doivent être prescrites à doses thérapeutiques adéquates, ne doivent pas entraîner de toxicité identique et les interactions entre les molécules de l'association doivent être prises en compte.

L'arrêt d'un médicament anti-épileptique doit être progressif afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage, notamment avec les benzodiazépines et les barbituriques. Si une crise survient lors de la réduction ou après l'arrêt du médicament, la reprise du traitement n'est pas justifiée d'emblée.

Les dosages plasmatiques de certaines molécules (phénobarbital, phénytoïne, acide valproïque et carbamazépine) sont recommandés en cas de persistance des crises, de modification de posologie, d'associations médicamenteuses, de présence ou de suspicion d'effets toxiques ou de mauvaise observance.

Enfin, l'utilisation de génériques n'est pas recommandée, d'après la Ligue internationale contre l'épilepsie, chez un patient épileptique avec un traitement équilibré, et ce spécialement avec une polythérapie.

II-1-5-3) Les médicaments anti-épileptiques [(57)] [(63)] [(64)]

II-1-5-3-1) Les médicaments anti-épileptiques de 1ère et 2ème génération (cf. : Annexe 2)

II-1-5-3-1-1) Phénobarbital (Gardénal®)

Le phénobarbital, agoniste GABAergique, est un médicament de référence dans les crises épileptiques généralisées. Les effets indésirables les plus fréquemment répertoriés sont la dépression respiratoire, le risque d'hypotension et les troubles de conscience. Inducteur enzymatique, il interagit avec les autres anti-épileptiques. Le phénobarbital est enfin contre-indiqué en cas d'absences et d'épilepsie pointes-ondes continues en raison de l'aggravation des crises avec cette molécule.

II-1-5-3-1-2) Phénytoïne (Di-Hydan®)

La phénytoïne est indiquée dans l'état de mal convulsif lorsqu'elle est administrée par voie intra-veineuse. Elle agit sur le canal sodium. A l'instar du phénobarbital, c'est un inducteur enzymatique aggravant l'épilepsie absence et l'épilepsie pointe-ondes continues. Sa cinétique non linéaire impose des dosages fréquents des taux plasmatiques. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'apparition d'une somnolence, de nausées, de mouvements anormaux (toxicité cérébelleuse) et d'hyperplasie gingivale. Elle est actuellement rarement prescrite en raison de la

difficulté du maniement de la molécule [(65)]. La fosphénytoïne, prodrogue de la phénytoïne sous forme injectable, a une meilleure tolérance que la phénytoïne.

II-1-5-3-1-3) Acide valproïque (Dépakine®, Dépakine chrono®, Micropakine®)

Il est indiqué en traitement de première intention des épilepsies généralisées et partielles. Agoniste GABAergique, il bénéficie du meilleur rapport bénéfice/risque des médicaments anti-épileptiques. Les effets indésirables les plus fréquents sont peu graves : douleurs abdominales, prise de poids et chute de cheveux, mais peuvent conduire à une mauvaise observance du traitement. Un risque d'hépatite grave oblige, avant l'instauration du traitement, un bilan hépatique ou devant des signes d'atteinte hépatique.

II-1-5-3-1-4) Carbamazépine (Tégrétol®)

La carbamazépine, agissant sur le canal sodium et entraînant un effet stabilisant de membrane, est la molécule de premier choix en cas d'épilepsie partielle. Elle aggrave cependant l'état des jeunes patients souffrant d'absences, de myoclonies, de spasmes infantiles, de syndrome de Dravet et d'épilepsie à pointes-ondes continues. La tolérance reste bonne malgré une toxicité cutanée parfois grave (syndrome de LYELL) lors d'une augmentation trop rapide des doses. Inducteur enzymatique, elle diminue la concentration des oestroprogestatifs et de certains anti-épileptiques associés. Le dosage de la molécule facilite la recherche de la dose optimale ou la vérification de la bonne observance.

II-1-5-3-2) Les médicaments anti-épileptiques de troisième génération (cf : Annexe 2)

Les médicaments anti-épileptiques de troisième génération ont vu le jour dans les années 90. Le principal objectif de la mise sur le marché de ces médicaments réside en la suppression de la pharmacorésistance observée avec les anti-épileptiques de 1ère et de 2ème génération. En outre, ces médicaments de troisième génération se distinguent des anciennes molécules par des mécanismes d'action, des propriétés pharmaco-cinétiques et des effets indésirables différents [(66)].

II-1-5-3-2-1) Vigabatrin (Sabril®)

Cette molécule est indiquée en association et seulement après échec des autres médicaments dans les épilepsies partielles résistantes. En raison de sa toxicité rétinienne importante, cet inhibiteur spécifique de la GABA-transaminase est aujourd'hui rarement utilisé [(67)].

II-1-5-3-2-2) Lamotrigine (Lamictal®)

La lamotrigine agirait sur les canaux sodium, potassium et calcium. Elle est indiquée dans le traitement des épilepsies généralisées et partielles. Elle aggrave cependant l'état des patients ayant un syndrome de Dravet [(68)]. L'avantage de la molécule réside en sa bonne tolérance et le peu d'effets indésirables. L'association avec l'acide valproïque doit être effectuée avec prudence (diminution des doses d'acide valproïque et introduction lente) en raison de l'apparition de rash et de défaillance viscérale.

II-1-5-3-2-3) Gabapentine (Neurontin®)

Agoniste GABAergique, la gabapentine, en association, est réservée chez les enfants âgés de plus de quatre ans atteints d'épilepsies partielles, seule chez les enfants de plus de douze ans. Sa bonne tolérance et l'absence d'interaction avec les autres anti-épileptiques sont deux avantages non négligeables.

II-1-5-3-2-4) Topiramate (Epilex®)

Anti-épileptique à large spectre, il est indiqué en monothérapie ou en association dans les épilepsies généralisées ou partielles. Son mécanisme d'action reposerait sur le blocage des canaux sodiques, un agonisme indirect des récepteurs du GABA et un antagonisme des récepteurs au glutamate. En raison de troubles fréquents de l'attention, du langage et du poids, la surveillance du traitement est importante et nécessaire.

II-1-5-3-2-5) Oxcarbazépine (Trileptal®)

L'oxcarbazépine comporte un mécanisme et une efficacité très proches de la carbamazépine mais se distingue de cette dernière par l'absence du catabolite époxy-carbamazépine à l'origine des interactions médicamenteuses et des effets indésirables de la carbamazépine.

Cette molécule est réservée aux épilepsies partielles à partir de 5 ans, seule ou en association.

II-1-5-3-2-6) Lévétiracétam (Keppra®)

Il est indiqué en association dans les épilepsies partielles de l'enfant à partir de 4 ans. Il présente actuellement un des meilleurs rapports bénéfice/risque. Les effets indésirables les plus fréquemment répertoriés sont des troubles du sommeil et un risque de dépression.

II-1-5-3-2-7) Tiagabine (Gabitril®)

Inhibiteur de la recapture du GABA, la tiagabine n'est plus une molécule citée dans les références en raison de ses nombreux effets indésirables : risques de sédation, vertiges, encéphalopathie toxique et anomalie EEG. Elle est indiquée seulement en association dans les épilepsies partielles de l'enfant âgé de plus de 12 ans, après échec de plusieurs monothérapies.

II-1-5-3-2-8) Felbamate (Taloxa)

Le felbamate est réservé au traitement du syndrome de Lennox-Gastaut. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs ionotropiques des acides aminés excitateurs. Il renforcerait également l'activité GABAergique [(66)].

La forte toxicité hépatique et hématologique du felbamate réduit l'usage de la molécule. Elle n'est utilisée qu'en association avec d'autres anti-épileptiques, et ce, seulement suite à l'échec de deux médicaments anti-épileptiques différents.

II-1-5-3-2-9) Stiripentol (Diacomit®)

Le stiripentol, à effet GABAergique [(69)], est réservé aux nourrissons souffrant d'épilepsie myoclonique sévère, en association avec l'acide valproïque et avec le clobazam. Son action inhibitrice du cytochrome P450 permet d'augmenter les concentrations plasmatiques des molécules associées et de diminuer la concentration de leurs métabolites toxiques.

II-1-5-3-3) Les médicaments anti-épileptiques mineurs (cf : Annexe 2)

II-1-5-3-3-1) Les benzodiazépines : clobazam (Urbanyl®), clonazépam (Rivotril®) et diazépam (Valium®)

Elles agissent sur le récepteur GABA(a) et facilitent la transmission GABAergique. Leur spectre d'efficacité est large : état de mal épileptique (en dehors de l'état de mal tonique du syndrome de Lennox-Gastaut), convulsions fébriles du nourrisson...

Les effets indésirables retrouvés sont : somnolence ou agitation, hypotonie, troubles de la mémoire, hypersalivation, encombrement bronchique, syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal.

II-1-5-3-2) Ethosuximide (Zarontin®)

Agissant sur les canaux calcium, l'ethosuximide est indiqué dans le traitement des absences. Son utilisation est actuellement mineure, au profit de l'acide valproïque. Les douleurs abdominales et les céphalées sont fréquemment citées comme effets indésirables.

II-1-5-4) Conseils aux jeunes patients

Le traitement médicamenteux nécessite une observance rigoureuse incitant l'équipe médicale et para-médicale à l'explication précise du traitement, de ses enjeux et des effets indésirables.

L'hygiène de vie fait partie intégrante du traitement : un temps de sommeil satisfaisant, l'abstinence d'alcool pour les adolescents et une alimentation équilibrée dépourvue de stimulants. Les recommandations concernant les jeux vidéos et les sources lumineuses intenses dépendent quant à elles du type d'épilepsie.

La plupart des activités sportives ne sont pas contre-indiquées, à l'exception des sports de plongée, en hauteur et motorisés.

L'intégration scolaire de l'enfant est à encourager. Un protocole d'accueil individualisé facilite la prise en charge de l'enfant en cas de survenue de crises.

En conclusion, la maladie épileptique de l'enfant ne doit pas l'empêcher de vivre normalement sa vie d'enfant.

II-1-6) Traitement non médicamenteux

II-1-6-1) Traitement chirurgical

Les indications à un traitement neurochirurgical sont limitées aux épilepsies partielles graves. Les critères de la prise en charge chirurgicale de l'épilepsie sont la fréquence des crises, leur type et leur intensité, ainsi que leur retentissement sur le développement psychomoteur de l'enfant et sa qualité de vie [(70)].

Le bilan pré-chirurgical permet de préciser le foyer épileptogène et ses rapports avec les zones fonctionnelles avoisinantes afin d'éviter de créer un déficit neurologique ou cognitif. Les investigations comprennent différents examens tels que des méthodes électrophysiologiques, des techniques morphologiques et des techniques fonctionnelles [(71)].

Les interventions chirurgicales sont curatives ou palliatives.

Les interventions curatives comprennent les interventions d'exérèse (résection du foyer épileptogène identifié) et les interventions de déconnexion hémisphérique (hémisphérectomie fonctionnelle).

La chirurgie palliative a pour but de limiter la diffusion des décharges épileptiques en interrompant certaines connexions [(57)]. Trois techniques (callostomie, transsection sous-piale et stimulation du nerf vague) visent à réduire la fréquence et l'intensité des crises d'épilepsie et améliorer ainsi la qualité de vie des enfants.

Actuellement, des méthodes de stimulation profonde sont en cours d'évaluation. Ces techniques consistent en l'introduction profonde d'un fil de stimulateur portant à son extrémité des électrodes exposées, dans une zone spécifique du cerveau. Le fil est relié à un stimulateur, implanté dans la poitrine sous la clavicule, transmettant des impulsions électriques. Le thalamus, le noyau sub-thalamique et l'hippocampe sont alors stimulés.

II-1-6-2) Stimulation du nerf vague

Cette méthode est indiquée chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire, dont la chirurgie d'exérèse a été contre-indiquée et en complément du traitement médicamenteux. Elle consiste en l'implantation d'un générateur électrique et d'une électrode sur le nerf vagal afin de lui délivrer en permanence une stimulation électrique intermittente. Le mécanisme anti-épileptique n'est pas encore élucidé. Des structures cérébrales comme le locus coeruleus, certains noyaux thalamiques et des structures limbiques ainsi que les concentrations de neurotransmetteurs inhibiteurs seraient modifiés par la stimulation du nerf vagal [(57)].

L'efficacité de cette méthode a été démontrée par des essais contrôlés comprenant 400 patients [(72)] : 20% des patients suivis pendant un an ont bénéficié d'une réduction de leurs crises de plus de 75%. Après deux ans de traitement, la réduction de la fréquence des crises est de 40%. En outre, la stimulation vagale permet une amélioration de la qualité de vie grâce à un état plus alerte des patients.

II-2) Le syndrome de déficit en GLUT-1 ou Maladie de De Vivo

II-2-1) Définition

La Maladie de De Vivo est une maladie génétique rare du métabolisme, liée au déficit du transporteur du glucose, la protéine GLUT-1, au niveau cérébral. On observe ainsi une diminution de l'apport en glucose au niveau cérébral, en raison d'une anomalie qualitative ou quantitative de GLUT-1. Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1991 par le Docteur De Vivo [(73)].

II-2-2) GLUT-1 et le métabolisme énergétique cérébral

Principal substrat énergétique du cerveau, le glucose traverse la barrière

hématoencéphalique grâce au transporteur de glucose de type 1, GLUT-1. Il s'agit d'une protéine membranaire appartenant à une famille de 12 protéines transporteuses de glucose. Ces 12 protéines sont codées par les gènes SLC2A situés sur le bras court du chromosome 1 [(74)].

Seul le transporteur GLUT-1 permet le passage du glucose à travers la barrière hémato-encéphalique. Il interagit également avec un réseau de transporteurs isoformes GLUT-1 facilitant le transport du glucose au niveau des astrocytes et des neurones.

Lors d'un jeûne, la réserve cérébrale en glycogène est épuisée en quelques minutes. Le cerveau utilise alors d'autres substrats, comme le lactate ou les corps cétoniques. Les corps cétoniques, issus de la dégradation des acides gras au niveau hépatique, arrivent au cerveau grâce au transporteur MCT1. Cette alternative, particulièrement efficace chez les jeunes enfants, est à l'origine du traitement par le régime cétogène de la Maladie de De Vivo.

II-2-3) Clinique

L'utilisation cérébrale du glucose croît après la naissance pour ensuite atteindre un plateau élevé jusqu'à l'âge de 10 ans. Elle diminue progressivement jusqu'au taux d'utilisation adulte. Si l'apport en glucose est insuffisant durant cette période de grande utilisation, les conséquences sur le développement et le fonctionnement sont importantes.

La manifestation initiale de la maladie est l'épilepsie précoce, survenant avant l'âge de 4 mois. On observe, lors des crises, des mouvements oculaires anarchiques, un arrêt brusque de l'activité, des épisodes de cyanose, des crises atoniques et des myoclonies. Les crises deviennent plus fréquentes et plus variées lorsque l'enfant grandit. Elles sont, en outre, majoritairement résistantes aux traitements anti-épileptiques voire aggravées par certains.

D'autres manifestations sémiologiques sont associées à la maladie : ataxie, dystonie, troubles de la conscience, troubles du sommeil, céphalées récurrentes ou hémiplégie alternante.

Ces symptômes surviennent, généralement, en période préprandiale et sont améliorés après la prise alimentaire [(75)].

Par ailleurs et dans tous les cas, un retard mental de sévérité variable est présent. Dans 50 à 70% des cas, une microencéphalie avec un périmètre crânien inférieur au 3ème percentile est observée [(74)].

Des mutations (faux sens, non sens, délétion, insertions, etc...) du gène codant pour le transporteur GLUT-1, sont à l'origine de la maladie. La transmission est autosomique dominante même si la majorité des cas sont dûs à une mutation de *novo*.

Il n'y a pas de lien encore prouvé entre le génotype et le phénotype. La clinique de chaque sujet diffère en fonction de l'activité résiduelle du transporteur GLUT-1.

II-2-4) Diagnostic [(75)]

II-2-4-1) Biochimie

L'examen de référence du diagnostic est le dosage en glucose du liquide céphalo-rachidien (LCR) révélant une hypoglycorachie (valeur normale égale à 62mg/dl). La glycémie est quant à elle normale. Le rapport glycorachie/glycémie se situe entre 0,19 et 0,46 (valeur normale moyenne

égale à 0,65). La ponction lombaire et la glycémie sont effectuées après une période de jeûne supérieure à 4 heures. D'autres examens, tels que l'analyse cyto bactériologique et les dosages en protéines et en lactates dans le LCR, sont néanmoins nécessaires pour éliminer d'autres causes d'hypoglycorachie.

II-2-4-2) ElectroEncéphaloGramme (EEG)

L'EEG percritique met en évidence des foyers de pointes temporales et postérieures ou des décharges de pointe-ondes généralisées avec un tracé intercritique normal. Des auteurs ont également remarqué un ralentissement du rythme de fond et la présence de décharges de pointe-ondes dans les périodes préprandiales puis la normalisation du tracé après la prise alimentaire.

II-2-4-3) Imagerie

La tomographie par émission de positrons révèle un hypométabolisme au niveau du cortex cérébral, cérébelleux et du thalamus.

Enfin, la distinction entre les déficits quantitatifs ou qualitatifs du GLUT-1 se fait grâce à l'étude de la fixation érythrocytaire du 3-O-méthyl-d-glucose et le Western-Blot.

II-2-5) Le régime cétogène, traitement de première ligne de la Maladie de De Vivo

II-2-5-1) Mécanisme du régime cétogène dans la Maladie de De Vivo

La Maladie de De Vivo entraîne une diminution de la concentration en glucose dans le cerveau en raison du déficit du transporteur en glucose de type 1 (GLUT-1). Le régime cétogène se révèle être un traitement de choix de cette maladie. Il fournit une source d'énergie alternative au glucose : les corps cétoniques, traversant facilement la barrière hémato-encéphalique.

II-2-5-2) Résultats

Chez la majorité des jeunes patients traités par le régime cétogène, les crises sont rapidement contrôlées. Le tracé de l'EEG redevient normal et les médicaments anti-convulsivants peuvent être progressivement arrêtés pour la plupart des enfants traités. Le régime cétogène est en général mieux supporté dans cette indication, comparé à l'épilepsie réfractaire.

Le régime cétogène permet d'améliorer également la vigilance et les acquisitions psychomotrices.

En revanche, il est aujourd'hui difficile de conclure sur l'efficacité du régime cétogène sur le développement cognitif [(76)].

II-2-5-3) Modalités du régime cétogène

En pratique, le régime cétogène classique (4:1 ou 3:1) est instauré en première intention. Selon la tolérance du patient et l'efficacité du régime sur les crises épileptiques, la ration cétogène peut être modifiée. Le régime à triglycérides à chaîne moyenne et le régime modifié d'Atkins ont été testés, avec succès, au Japon en 2005 [(77)] et en 2008 [(78)].

Le traitement diététique devant être maintenu jusqu'à l'adolescence (le métabolisme glucidique cérébral étant à son maximum), le régime modifié d'Atkins, mieux toléré pourrait être une alternative intéressante chez les adolescents.

Certaines substances, inhibant l'activité résiduelle du GLUT-1, sont à éviter : l'éthanol, la caféine, les barbituriques, les antidépresseurs tricycliques et certains anesthésiques généraux.

Enfin, les effets secondaires du régime cétogène dans la Maladie de De Vivo restent semblables à ceux décrits dans l'épilepsie réfractaire.

II-2-6) Conclusion

Le régime cétogène est aujourd'hui un traitement de première ligne pour la Maladie de De Vivo. Il doit d'ailleurs être instauré le plus tôt possible, lorsque le déficit en GLUT-1 est suspecté, afin de contrôler rapidement les crises et améliorer l'activité psychomotrice.

Des travaux sont encore nécessaires afin de déterminer le régime idéal pour cette maladie, voire des alternatives efficaces pour les formes atypiques du syndrome de déficit en transporteur de glucose.

II-3) Les maladies mitochondriales

II-3-1) Généralités

Le terme « maladies mitochondriales » regroupe diverses maladies liées à un trouble de la chaîne respiratoire située dans les mitochondries.

Les manifestations sont disparates : un seul organe peut être touché (l'oeil dans la maladie de Leber) ou plusieurs peuvent être atteints, selon le degré de dysfonctionnement des mitochondries. Les signes neurologiques et musculaires sont les plus retrouvés. Dans 10% des cas de transmission maternelle, les maladies mitochondriales sont dues à des anomalies des gènes mitochondriaux. Dans 90% des cas de transmission récessive autosomique, des anomalies des gènes nucléaires sont à l'origine des cytopathies [(79)].

Les maladies mitochondriales sont les maladies métaboliques les plus fréquentes. La prévalence s'approche de 1 pour 5000 [(80)]. L'apparition des maladies mitochondriales chez les enfants se fait, le plus fréquemment, dans la première année. En outre, lorsque la maladie a débuté précocement, l'évolution est généralement mauvaise.

II-3-2) Exemples de maladies mitochondriales[(81)]

1- **Syndrome de Kearns-Sayre** : maladie neuromusculaire caractérisée par une ophtalmoplégie, un ptosis et une rétinite pigmentaire apparaissant avant l'âge de 20 ans.

2- **Syndrome de Leigh** : encéphalomyopathie nécrosante aigüe

3- **Syndrome MELAS** : (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) : encéphalomyopathie se traduisant par l'apparition d'accidents vasculaires cérébraux dans l'enfance, accompagnés de démence et de crises convulsives.

4- **Syndrome MERRF** (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers ou épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées) : encéphalomyopathie mitochondriale caractérisée par des crises myocloniques débutant à l'adolescence.

5- **Syndrome MNGIE** (encéphalopathie Myo-Neuro-Gastro-Intestinale) : le tableau clinique associe une ophtalmoplégie externe, une polyneuropathie, une leucoencéphalopathie et des troubles de la motricité gastro-intestinale.

6- **Syndrome NARP** (Neuropathie, Ataxie et Rétinite Pigmentaire) : ce syndrome est retrouvé chez les jeunes adultes atteints d'une neuropathie sensorielle, d'une ataxie cérébelleuse, et d'une cécité nocturne.

7- **Syndrome de Pearson** associant anémie réfractaire macrocytaire sidéroblastique et insuffisance pancréatique exocrine.

8- **Atrophie optique de Leber** : Baisse progressive de la vision avec scotome central se manifestant chez les jeunes hommes.

9- **Déficit en complexe pyruvate déshydrogénase**

II-3-3) Le déficit en complexe pyruvate déshydrogénase

II-3-3-1) Définition du déficit en complexe pyruvate déshydrogénase

Le déficit en complexe pyruvate déshydrogénase est une maladie métabolique rare liée, le plus fréquemment, à une mutation du gène PDHA1, situé sur le chromosome X, codant pour la sous-unité E1alpha de l'enzyme pyruvate déshydrogénase [(82)]. Les filles et les garçons sont touchés par cette anomalie.

II-3-3-2) L'enzyme pyruvate déshydrogénase

L'enzyme pyruvate déshydrogénase est une enzyme composée de trois sous-unités fonctionnelles catalytiques (E1, E2 et E3) et d'une unité structurelle, la protéine X (ou E3BP). Cette enzyme, ayant comme co-facteur la thiamine, permet de transformer le pyruvate en acétyl-CoA, métabolite entrant dans le cycle de Krebs. Les muscles et le cerveau sont alors privés d'énergie. Lorsque l'enzyme est déficiente, le pyruvate s'accumule et est ensuite transformé en lactate, à l'origine de l'acidose lactique.

II-3-3-3) Diagnostic

Le diagnostic du déficit en complexe pyruvate déshydrogénase est suspecté avec une hyperlactatémie associée systématiquement à une hyperpyruvatémie (supérieure à 200 micromoles par litre). Une augmentation dans le LCR des lactates et du pyruvate ainsi que le dosage de l'activité de l'enzyme pyruvate déshydrogénase confirment l'hypothèse diagnostique.

II-3-3-4) Les tableaux cliniques

La symptomatologie diffère selon les patients. On distingue quatre phénotypes cliniques[(81)].

Le premier phénotype, de très mauvais pronostic, est une forme néonatale définie par une acidose lactique, une dysmorphie faciale et des lésions cérébrales prénatales.

Le deuxième phénotype, décrit par Demeirler, concerne les petites filles atteintes par une encéphalopathie épileptique précoce avec microcéphalie et atrophie cortico-sous-corticale sévère.

Le troisième phénotype est une forme infantile. Le nouveau-né est hypotonique et est atteint de convulsions et d'un retard psychomoteur. Un syndrome de Leigh est souvent associé au déficit du complexe pyruvate déshydrogénase. Le pronostic est également mauvais.

Enfin, le dernier phénotype associe des épisodes d'ataxie à rechute avec une hyperlactacidémie. Cette forme atteint plus spécifiquement les garçons et est aggravée lors de l'ingestion importante de sucres.

II-3-3-5) Traitement

Il n'existe aujourd'hui pas de traitement curatif. Un apport en thiamine est proposé afin de favoriser l'activation de l'enzyme déficiente. Le régime cétogène permet quant à lui d'éviter l'acidose lactique et ainsi, de ralentir l'évolution de l'atteinte cérébrale. Cependant, les résultats sont souvent peu convaincants [(82)].

III) Le régime cétogène à Nantes

III-1) Histoire du régime cétogène à Nantes

L'utilisation du régime cétogène à Nantes s'avère plutôt récente. En 2008 arrive le neuropédiatre Agnès Gautier ayant déjà l'expérience de cette thérapeutique. Ainsi, le régime cétogène est proposé comme alternative aux traitements médicamenteux au CHU de Nantes.

Afin d'instaurer au mieux cette pratique, différents acteurs sont nécessaires. L'équipe se compose alors des neuropédiatres (Docteurs A. Gautier, M. Bru et J. Perrier), de pédiatres nutritionnistes (Docteurs H. Piloquet et D. Caldari) et des diététiciennes (V. Boscher et M. Quimbre).

Depuis 2008, 27 enfants ont été placés sous régime cétogène. L'équipe commence généralement par instaurer le régime 4:1 puis, en fonction de l'efficacité et de la tolérance, le régime 3:1 est ensuite mis en place. En 2012 sera testé le régime modifié d'Atkins, une innovation dans la pratique de cette thérapeutique au CHU de Nantes.

III-2) Les indications retenues

A l'instar de tous les centres maniant le régime cétogène, le CHU de Nantes propose cette alternative dans le cadre de l'épilepsie ou en cas de maladies métaboliques.

Le régime cétogène peut être introduit en cas de décompensation récente d'une épilepsie, afin de réduire de façon temporaire les crises. En cas de mal épileptique, le régime cétogène peut également être débuté en urgence.

L'épilepsie réfractaire se révèle être une indication majeure. On parle d'épilepsie réfractaire devant la persistance des crises malgré la prise régulière d'un traitement anti-épileptique depuis au moins deux ans. Certains syndromes, tels que les spasmes infantiles, le syndrome de Landeau-Kleffner, l'épilepsie myoclonique et les absences atypiques, dont l'échec médicamenteux est fréquent, sont retenus dans l'instauration du régime cétogène.

Les maladies métaboliques traitées par le régime cétogène à Nantes sont le déficit en transporteur de glucose intra-cérébral (GLU-1) ou Maladie de De Vivo et le déficit en pyruvate déshydrogénase.

III-3) Préparation à l'hospitalisation

Le régime cétogène est proposé aux enfants en bonne forme physique et n'ayant pas eu de sédation récente. L'instauration du traitement se fera en milieu hospitalier.

III-3-1) Les entretiens

En dehors des situations d'urgence, une préparation avant l'hospitalisation a lieu. Le neuropédiatre explique dans les grandes lignes le régime cétogène aux parents et aux enfants. Un temps de réflexion est évidemment laissé aux parents.

Puis, les diététiciennes, en charge d'élaborer le régime et les menus, s'entretiennent avec les parents au moins deux fois avant l'hospitalisation. Les entretiens permettent d'expliquer précisément le fonctionnement du régime, les modalités de préparation des menus et de fournir à la famille toute la documentation nécessaire à la bonne compréhension du régime [(83)]. Les diététiciennes demandent également les goûts et les préférences de l'enfant afin de concocter des menus appétissants, lors de l'hospitalisation. Certains aliments du commerce, autorisés par les diététiciennes, peuvent d'ailleurs être apportés à l'hôpital afin de faciliter l'adhésion au régime.

III-3-2) Les examens à effectuer

Certains examens biologiques sont souhaités avant le démarrage du régime cétogène. Les résultats seront amenés à l'admission.

BIOLOGIE SANGUINE ET URINAIRE	AUTRES
Gaz du sang, électrolytes, Ca, Mg	EEG
Bilan hépatique	Echographie abdominale et rénale
Urée, créatinine	
Amylase, lipase	
Acide urique	
Bilan lipidique	
Ammoniémie, lactates	
Ionogramme urinaire	
Chromatographie des acides organiques urinaires	

Tableau VI: Tableau récapitulatif des examens

III-3-3) Le rôle de la diététicienne

La diététicienne tient un rôle prépondérant dans la mise en place du régime cétogène. La bonne compréhension de la thérapeutique et l'éducation alimentaire des parents favorisent l'adhésion au régime et évitent les échecs.

La diététicienne, lors des entretiens avec les parents, relève les habitudes alimentaires de l'enfant et chiffre l'apport énergétique. Les mesures anthropométriques (poids, taille, BMI) sont

également notées. L'intensité du régime est choisie. En général, le régime 3 : 1 est instauré chez les enfants de moins de trois ans en première intention. Le régime 4 : 1 est proposé chez les enfants de plus de trois ans et les adolescents. Si la cétose est rapidement obtenue, la portion de lipides peut diminuer à 3 pour 1. La portion de lipides sera encore diminuée si la cétose continue d'être trop importante.

En cas de déficit en pyruvate déshydrogénase, 70% de lipides doivent être apportés par le régime. On parle alors d'un régime cétogène 1 à 1.

Lorsque tous ces renseignements sont fournis, la diététicienne élabore les menus prévus lors de l'hospitalisation. L'alimentation de l'enfant doit être répartie en trois repas principaux avec éventuellement un goûter. L'apport énergétique peut varier d'un repas à l'autre. Cependant, la proportion entre les lipides d'une part, et les protéines et les glucides d'autre part, doit rester stable.

Les diététiciennes calculent ainsi, grâce à un tableur Excel créé par leurs soins, les apports caloriques et les quantités de lipides, protéines et glucides alimentaires. Sont distinguées les portions salées (viande, poisson, œufs, légumes verts, fromage) des portions sucrées (fruits secs, fromage blanc à 40%...).

Enfin, la diététicienne programme les séances d'éducation nutritionnelle pour les parents au cours de l'hospitalisation.

III-4) L'hospitalisation

III-4-1) La veille de l'hospitalisation

La veille de l'hospitalisation, le jeune patient mange à sa faim et boit à volonté. Le jeûne initial ne fait pas partie du protocole du CHU de Nantes qui suit le Consensus Français de la mise en route du régime cétogène [(84)]. En revanche, sont limités les aliments et les boissons sucrés. Les féculents sont supprimés et l'apport de fruits est réduit à 100 grammes par repas.

III-4-2) La mise en route du régime cétogène

L'hospitalisation dure environ 3 jours. Les objectifs de l'hospitalisation sont :

- l'obtention des 3 croix de cétose dans les urines
- la surveillance de la tolérance du régime et du risque d'hypoglycémie
- l'éducation nutritionnelle de la famille
- l'évaluation de la compréhension et de la motivation pour continuer dans de bonnes conditions le régime cétogène à domicile.

Les parents doivent rester le temps de l'hospitalisation car ils vont participer à l'élaboration des menus avec les diététiciennes et même préparer les repas avec les auxiliaires.

Jusqu'en 2010, l'instauration du régime cétogène se faisait exclusivement par l'apport du

Kétocal®. Le Kétocal® n'est plus utilisé aujourd'hui en raison de son déremboursement dans le cadre de l'épilepsie. Il est alors remplacé par une alimentation cétogène composée d'aliments « normaux ». La cétose est obtenue en 24 à 36 heures. L'apport hydrique n'est également plus restreint.

III-4-3) La surveillance clinique et biologique

III-4-3-1) Surveillance de la glycémie

En raison de la diminution brutale de l'apport des glucides, le risque d'hypoglycémie est grand. Le contrôle des glycémies est systématique durant les 48 premières heures. Tout signe clinique faisant appel à une hypoglycémie, tel que la faiblesse, les malaises, une agitation inhabituelle, des sueurs, une accélération du pouls, la pâleur et les troubles de la conscience, est surveillé attentivement. Après les trois premiers jours sous régime cétogène, la glycémie n'est plus contrôlée sauf en cas de suspicion d'hypoglycémie.

En cas de valeurs sanguines de glycémie inférieures à 0,4 g/L				
Sans signe clinique d'hypoglycémie		Avec signe clinique d'hypoglycémie		Chez le jeune enfant de moins de 18 mois
Entre 0,3 et 0,4 g/L	Inférieure à 0,25 g/L	Sans trouble de la conscience	Avec troubles de conscience ou glycémie inférieure à 0,25 g/L	Glycémie inférieure à 0,25g/L avec ou sans trouble de la conscience
Surveillance clinique et dosage de la glycémie 2 heures plus tard	Surveillance renforcée	50 ml de jus d'orange donnés et surveillance stricte du jeune patient. Contrôle horaire de la glycémie	Contrôle de la glycémie Perfusion glucosée à 10%, bolus à 4 ml/kg puis perfusion lente de 4 ml/kg. Arrêt du régime cétogène	Contrôle de la glycémie Perfusion glucosée à 10%, bolus à 4 ml/kg puis perfusion lente de 4 ml/kg. Arrêt du régime cétogène

Tableau VII: Tableau décisionnel en cas d'hypoglycémie

III-4-3-2) Surveillance de la cétose

La cétose urinaire est contrôlée plusieurs fois par jour en début de régime cétogène, le but étant d'arriver à 3 croix de cétose.

Si 4 croix sont obtenues plusieurs fois de suite, trois raisons peuvent être invoquées : une hydratation insuffisante, un apport calorique trop restreint ou une portion lipidique trop importante.

La diététicienne recalculera alors le régime afin de limiter à 3 croix de cétose.

JOURS	1er jour					2ème jour	
HEURES	8 heures	11 heures 30	17 heures	20 heures	Minuit	8 heures	11 heures 30
GLUCOSE (mg/dl)							
CETOSE (croix)							
FC/min							
FR/min							
TA							
Poids (kg) et taille (cm)							

Tableau VIII: Feuille de résultats

III-4-4) Le traitement anti-épileptique

La posologie du traitement anti-épileptique peut être adaptée les premiers jours du régime cétogène, surtout lorsque est observée une amélioration rapide de l'état de l'enfant. Les crises sont alors répertoriées dans un carnet.

III-4-5) L'éducation nutritionnelle

Lors de l'hospitalisation, les diététiciennes proposent deux séances d'éducation nutritionnelle aux parents de l'enfant. Elles leur expliquent ainsi comment calculer les portions alimentaires, tout en respectant la ration cétogène à chaque repas d'une part, et les besoins nutritionnels de l'enfant d'autre part.

Ce calcul est facilité par l'élaboration d'un tableur Excel programmée par les diététiciennes. Les données concernant l'enfant et le type du régime sont incluses dans le tableur. Les diététiciennes, puis les parents, remplissent ensuite le tableur avec les quantités des divers aliments. La répartition, en pourcentage, des lipides, protéines et glucides est automatiquement calculée en fonction de la quantité apportée par les aliments. Cette répartition, liée au type du régime, doit être scrupuleusement respectée et s'avère être ainsi une indication majeure dans le choix des aliments et de leur quantité. Certains aliments sont contre-indiqués en raison de leur trop grande richesse en glucides. Cependant, des équivalents « cétogènes » peuvent les remplacer (cf : tableau IX).

ALIMENTS INTERDITS	EQUIVALENTS CETOGENES A COMPTABILISER
Sucre (en poudre, cristallisé, roux, glace...)	Edulcorants (saccharine, acésulfam K, aspartam)
Lait ordinaire, lait de soja	Crème fraîche, mascarpone
Farine	Poudre d'amande ou de noisette
Pomme de terre	Céleri-rave, courge, carotte, navet
Chapelure	Poudre d'amande ou de noisette
Chocolat	Cacao sans sucre, chocolat à 85%
Féculents (pain, biscottes, pâtes, riz, semoule, boulghour...)	
Bonbons, confiseries, viennoiseries, confitures, miel	
Pâtes à tarte ou à pizza du commerce	Pâte à tarte maison « cétogène »
Biscuits appétitifs	
Boissons sucrées	

Tableau IX: Exemples d'aliments interdits et leurs équivalents cétoènes

Les menus sont ainsi progressivement créés à l'aide du tableur. Les diététiciennes recommandent aux parents de s'équiper d'une balance, afin de peser les aliments, et de seringues de gavage pour mesurer les liquides. Un livre de recettes, ainsi que des tables de composition en glucides, lipides et protéines des aliments, leur sont fournis.

L'établissement d'un régime cétoène nécessite donc un investissement important de la part des parents. Néanmoins, certains d'entre eux arrivent à bien manier cette thérapeutique et, au fil du temps, proposent aux diététiciennes des recettes créées par eux-même.

Nom	date				
	JULES				
Né(e) le	1-janv.-04	age	-104,07 ans	soit:	-1249 mois
		Poids	26 kg		
		Taille	0 cm		
		BMI	kg/m2		

âge	besoin Kcal/kg	besoin Kcal/j	besoin en prot en g/kg	besoin prot g/j
0 -18 mois	110-90	2600	2,2 à 1,8	52
18 mois -3 ans	90	2340	1,8 à 1,6	44,2
3 - 4 ans	90	2340	1,60	41,6
4 -7ans	80	2080	1,6 à 1,1	35,1
7-10 ans	72	2080	1,00	35,1
10-13 ans	60	1560	1,00	26

Type de régime	%AET en lipides
4 à 1	90
3 à 1	87
2 à 1	80
1 à 1	70

Dédution du besoin en glucides				
besoin Kcal/j	besoin prot g/j	%AET protides	%AET lipides	%AET glucides
2080	35,1	6,8	87	6,3

PORTIONS SUCREES

	Désignation	Quantité	Kcal	P	L	G	Ca	Fe	Na	K	Eau
116	Petit suisse 40%	47	67,37	4,70	4,70	1,57	54,83	0,00	15,04	54,05	36,03
242	Crème fraîche	45	138,60	0,90	14,40	1,35	33,75	0,11	17,10	35,10	26,82
241	Huile	14	126,00	0,00	14,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
200	Fruits moyenne à 12% C	20	10,40	0,20	0,00	2,40	4,00	0,10	0,80	30,00	18,00
	TOTAL		342,37	5,80	33,10	5,32	92,58	0,21	32,94	119,15	80,85
	Apport calorique			23,20	297,90	21,27					
	Répartition			6,8%	87,0%	6,2%					

Objet n°1 : Exemple de feuille de calcul de régime cétogène (1)

PORTIONS SALES

	Désignation	Quantité	Kcal	P	L	G	Ca	Fe	Na	K
140b	VPO15% moyenne	19	40,85	3,80	2,85	0,00	2,41	1,27	25,65	79,74
183c	légumes verts à 5%	75	18,00	0,75	0,00	3,75	45,00	0,53	20,25	131,25
242	Crème fraîche	60	201,96	1,44	21,00	1,80	45,00	0,15	22,80	46,80
241	Huile	10	90,00	0,00	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	TOTAL		350,81	5,99	33,85	5,55	92,41	1,95	68,70	257,79
	Apport calorique			23,96	304,65	22,20				
	Répartition			6,8%	86,8%	6,3%				

Objet n°2 : Exemple de feuille de calcul de régime cétogène (2)

III-5) A la maison

III-5-1) La supplémentation vitaminique

Une supplémentation en vitamines, minéraux et oligo-minéraux est préconisée après deux semaines de régime cétogène, excepté dans le cas d'une utilisation exclusive du Kétocal® enrichi en vitamines et oligo-minéraux.

L'administration d'un sachet par jour de Phlexyvits®, sans excipient glucidique, permet de palier à la carence en vitamines, minéraux et oligo-minéraux. Cependant, deux inconvénients majeurs sont à noter : la richesse en magnésium et le prix élevé (150 euros par mois non remboursés).

III-5-2) Suivi médical et diététique

III-5-2-1) La première semaine

De retour à la maison, la cétose urinaire est contrôlée tous les jours, ainsi que l'état clinique de l'enfant. Sont répertoriées les crises dans un carnet. Son état d'éveil est également surveillé.

III-5-2-2) La deuxième semaine

A partir de la deuxième semaine, la cétose urinaire est contrôlée une fois par semaine. En cas d'anomalies (signes d'aggravation neurologique, cétose trop importante ou trop insuffisante...), la cétose sera contrôlée quotidiennement, voire à chaque miction.

Le poids est relevé, ainsi que les crises épileptiques. Le contact avec la diététicienne se fait par téléphone ou par email.

III-5-2-3) Le premier mois

Une consultation à l'hôpital est prévue un mois après l'instauration du régime cétogène. L'enfant est vu par le neuropédiatre, qui analyse l'efficacité du régime cétogène grâce au relevé des crises et par un EEG de contrôle. La diététicienne peut également être consultée, afin d'affiner le régime et de surveiller le poids et l'état diététique de l'enfant.

III-6) Arrêt du régime

Le régime cétogène n'est jamais interrompu de façon brutale chez les enfants ayant bénéficié d'une amélioration de leur état grâce au régime cétogène. L'arrêt se fait progressivement, par

paliers, en élargissant le régime. L'enfant passe ainsi d'un régime 4:1 à 3:1, puis 2:1, 1:1... Un mois est environ nécessaire à l'arrêt du régime.

En revanche, si aucune amélioration n'est observée sous régime cétogène, ce dernier peut être interrompu du jour au lendemain. Le régime est jugé inefficace si, au bout de trois mois de régime, aucune amélioration neurologique n'est signalée.

TYPE DE REGIME CETOGENE EN COURS	NOUVEAU REGIME	DUREE DU NOUVEAU REGIME
5 à 1	4 à 1	3 jours
4 à 1	3 à 1	3 jours
3 à 1	2 à 1	3 jours
2 à 1	1 à 1	3 jours
1 à 1	70 grammes de glucides par jour, sans contrôle de la quantité en protéines	3 jours
	100 grammes de glucides par jour	3 jours
	150 grammes de glucides par jour	3 jours

Tableau X: Méthode d'arrêt du régime

III-7) L'expérience du régime cétogène à Nantes

III-7-1) Le nombre d'enfants mis sous régime cétogène

La pratique du régime cétogène au CHU de Nantes débute véritablement en 2008. On note cependant deux cas d'enfants sous régime cétogène en 2006 : l'un pour lequel l'instauration du régime avait eu lieu dans un autre centre, l'autre pour un essai malheureusement infructueux.

En 2008, trois enfants testent cette thérapeutique au CHU de Nantes. Au cours des années, le nombre d'enfants augmente progressivement : 6 en 2009, 8 en 2010, 9 en 2011 (cf : illustration 11). Depuis le début de l'année 2012, un seul enfant a été placé sous régime cétogène.

Au final, depuis 2006, le nombre d'enfants mis sous régime cétogène est de 29. Précisons que, pour tous les enfants, le régime a débuté en complément des traitements anti-convulsivants en cours. Une supplémentation vitaminique était en outre prescrite.

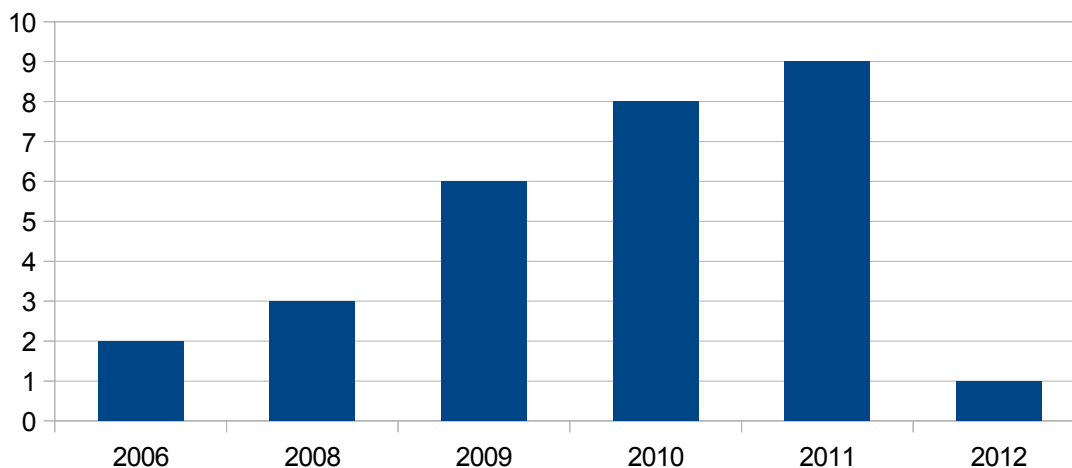


Illustration 11: Nombre d'enfants sous régime cétogène par année au CHU de Nantes

III-7-2) Age et sex-ratio

L'âge d'instauration du régime cétogène au CHU de Nantes est disparate.

Huit enfants ont débuté le régime avant l'âge de 24 mois (cf : illustration 12). Deux d'entre eux n'étaient alors âgés que de trois mois (cf : illustration 12).

18 enfants ont été placés sous régime cétogène entre l'âge de 3 ans et 8 ans (cf : illustration 12).

Enfin, 3 enfants, âgés respectivement de 11, 14 et 15 ans ont testé le régime à Nantes (cf : illustration 12).

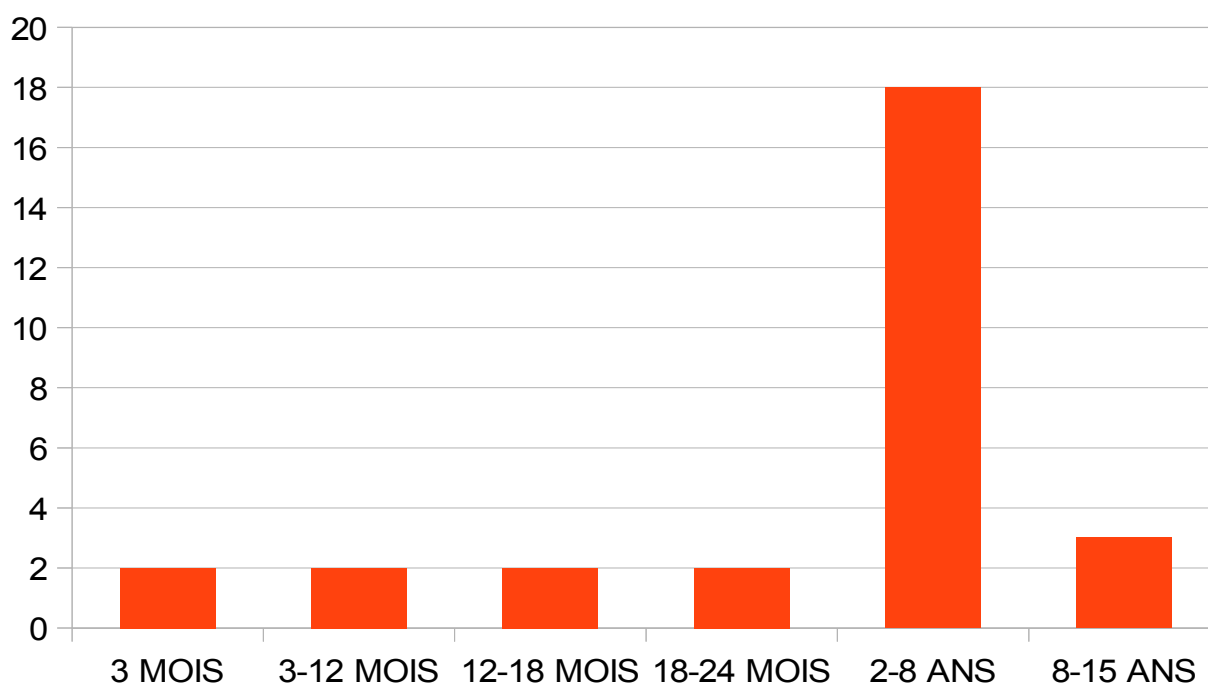


Illustration 12: Classement des enfants sous régime cétogène en fonction de leur âge

Parmi les 29 enfants placés sous régime cétogène, on remarque une part masculine plus importante : 21 garçons contre seulement 8 filles (cf : illustration 13).



Illustration 13: Proportion des jeunes filles et garçons sous régime cétogène

III-7-3) Indications

Les indications pour le régime cétogène au CHU de Nantes ne diffèrent pas des autres centres utilisant cette thérapeutique.

Quatre des 29 enfants placés sous régime cétogène étaient atteints de maladie métaboliques et 25 d'entre eux d'épilepsie pharmaco-résistante. Les principaux syndromes épileptiques retrouvés sont : le syndrome de West (2), le syndrome de Lennox-Gastaut (4), la sclérose tubéreuse de Bourneville (2), le syndrome de Doose (4), l'encéphalopathie de type FIRES (Fever Induced Refractory Epileptic Encephalopathy) (3). Deux cas de mal épileptique ont été placés sous régime cétogène. Enfin, pour 7 enfants, l'épilepsie n'était pas clairement étiquetée.

III-7-4) La durée de mise sous régime cétogène

La durée de mise sous régime cétogène mesurée est calculée à partir de la date de début et de la date d'arrêt définitif, quelque soit le motif d'arrêt. D'après le Consensus International sur le Régime Cétogène de 2008 [(32)], le régime cétogène doit être essayé au moins 3 mois avant d'être interrompu, et arrêté au bout de 2 ans, en moyenne, s'il s'avère efficace.

En général, le régime cétogène classique de type 4 : 1 est instauré, sauf pour les enfants de trois mois (régime de type 3 : 1 voire, régime 2 : 1). En outre, la ration cétogène peut évoluer au cours du traitement, en fonction de l'augmentation ou la diminution de la fréquence des crises

épileptiques mais également en fonction de la tolérance de l'enfant au régime.

La cétose est le critère essentiel dans le suivi du régime. Le ratio est ainsi très fréquemment changé en fonction du nombre de croix de cétose obtenu. On élargit alors le régime à 3 : 1, voire 2 : 1 quand 4 croix, au lieu de 3, sont observées. Au contraire, on renforce le régime quand la cétose est insuffisante.

Pour les enfants hospitalisés au CHU de Nantes, le délai d'obtention de la cétose s'est avéré rapide (entre 24 et 48 heures), sans jeûne initial.

Neuf enfants ont testé le régime pendant moins d'un mois et quatre pendant moins de trois mois (cf : illustration 14). Le consensus international préconise un essai d'au moins trois mois pour juger de l'efficacité de la thérapeutique. Chez ces treize enfants, les raisons d'arrêt retrouvées sont l'absence d'amélioration de l'état de l'enfant, la persistance voire l'augmentation de la fréquence des crises épileptiques, des effets secondaires trop importants (vomissements profus, refus d'alimentation, perte de poids, acidose métabolique) et un manque d'investissement des parents.

Sept enfants ont été placés sous régime entre 4 et 7 mois (cf : illustration 14). Les 7 mois de régime se sont révélés efficaces pour une seule de ces sept enfants. Chez cette jeune patiente, les crises ont totalement disparu. Son traitement comportait avant la mise en place du régime trois médicaments anti-convulsivants. Aujourd'hui, il ne comprend qu'une seule molécule anti-comitiale.

Enfin, huit enfants ont continué le régime pendant un an ou plus (jusqu'à trois ans) : trois enfants ont gardé le régime un an, deux moins de deux ans, deux pendant deux ans et un pendant trois ans (cf : illustration 14).

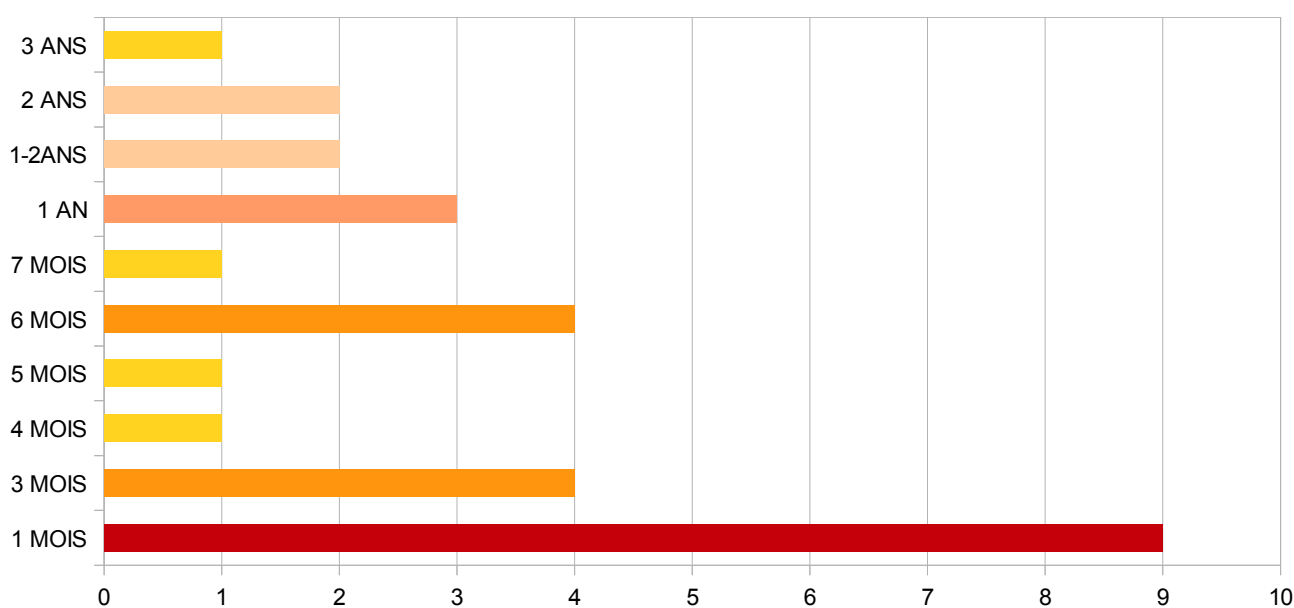


Illustration 14: Durée du régime cétogène chez les enfants (nombre en fonction du temps)

III-7-5) Efficacité du régime

Juger de l'efficacité du régime s'avère difficile pour de nombreuses raisons : le diagnostic incertain du syndrome épileptique lors de la mise en place du régime, le recensement des crises inexact, le changement du type de crise épileptique, les associations fluctuantes des médicaments...

Ainsi, les critères d'efficacité retenus sont : la diminution de la fréquence des crises, l'arrêt total des crises, l'amélioration de l'état neurologique, la diminution du traitement médicamenteux associé (diminution des doses ou arrêt d'un médicament).

Au final, pour 9 enfants sur 29, soit 31%, le régime cétogène s'est avéré efficace. Dans la littérature [(8)], l'efficacité est obtenue chez 50% des patients. La durée moyenne du régime est de 17 mois, versus 12 mois dans la littérature [(8)], dont une durée de sept mois pour un enfant et une durée égale ou supérieure à 1 an pour les huit autres. Les enfants étaient atteints du syndrome de Lennox-Gastaut (2), d'encéphalopathie de type FRIES (2), de sclérose tubéreuse de Bourneville (1), du syndrome de Doose (1) ou d'épilepsie non étiquetée (3).

Pour 6 d'entre eux, les crises épileptiques ont diminué de façon remarquable. Dans la littérature [(8)], les résultats retrouvés sont une diminution de 90% des crises chez 32% des patients et une diminution de 50% chez 55,8% des patients. Il n'y a pas eu telles mesures effectuées à Nantes, ce qui limite la comparaison avec ces chiffres.

L'arrêt total des crises a été observé chez trois enfants, soit pour 10% des enfants hospitalisés. En moyenne, 15,8% des patients sont totalement libérés de leurs crises (8).

Le développement neurologique des 9 enfants s'est amélioré, avec une correction de l'EEG. On note également une amélioration au niveau de l'éveil et de l'apprentissage pour certains jeunes malades.

Enfin, pour quatre enfants, le traitement anti-épileptique associé a pu être diminué, soit au niveau des doses, soit au niveau du nombre de molécules utilisées. En conséquence, les effets indésirables potentialisés par les associations médicamenteuses, sont diminués de façon notable. Pour les cinq autres enfants, le régime cétogène a permis de stabiliser l'état épileptique lors du changement du traitement anti-épileptique associé.

Les effets secondaires retrouvés, chez ces 9 enfants, sont les vomissements et des hypoglycémies peu importantes à l'instauration du régime.

III-8) Conclusion

Depuis 2006, 29 enfants ont fait l'expérience du régime cétogène au CHU de Nantes. Au final, ce traitement a prouvé son efficacité pour 9 d'entre eux, soit environ un tiers du groupe. Ce taux s'avère plutôt faible, par rapport aux résultats d'autres centres français et internationaux. Cependant, l'expérience du régime cétogène au CHU de Nantes est récente en comparaison à certains centres français. Par exemple, le régime cétogène est utilisé depuis 10 ans à Strasbourg et depuis 1994 à Lyon [(85)].

Quelques raisons expliquant l'échec du régime peuvent être invoquées : l'incertitude du diagnostic chez certains enfants, des effets indésirables trop prononcés (perte de poids et acidose) et un manque d'investissement des parents. En effet, la réussite de la mise en place du régime dépend de la bonne compréhension et du bon vouloir de la famille à organiser les repas de l'enfant, en choisissant les bons aliments et en calculant précisément les quantités afin de maintenir l'état de cétose. Le régime cétogène peut être présenté comme traitement « miraculeux » mais l'éducation diététique reste primordiale. L'équipe de diététiciennes joue, par conséquent, un rôle essentiel dans cet apprentissage, mais également dans le suivi de l'enfant sous régime.

En outre, l'efficacité du régime chez certains enfants a été diminuée par l'introduction de certains médicaments, lors d'un épisode pathologique ou lors d'un changement de molécules. La cétose a été perturbée par ces changements, en raison de la teneur en sucres des médicaments. Or la teneur en sucres d'une multitude de médicaments demeure trop forte dans le cadre du régime cétogène, très limité dans l'apport de glucides. Face à ces observations, l'élaboration d'un outil, répertoriant les molécules et calculant l'apport en sucres, s'avère utile.

Actuellement, il n'existe pas de procédure institutionnelle dans la mise en place du régime et dans le suivi des enfants au CHU de Nantes. La diète cétogène reste un traitement de dernière ligne, voire de dernière chance chez certains enfants pour lesquels le diagnostic demeure incertain. Nonobstant, l'aventure du régime cétogène au CHU de Nantes n'est qu'à ses balbutiements. Nous pouvons espérer qu'au fil des ans, l'expérience, la maîtrise de cette thérapeutique et le travail d'équipe, permettront d'obtenir davantage de résultats satisfaisants.

IV) Un outil pour l'utilisation des médicaments aux excipients sucrés

IV-1) Objectifs du tableur

Le régime cétogène se caractérise par sa forte teneur en lipides et son apport très réduit en glucides. Les quantités en lipides, protéines et glucides sont calculées de façon très précise afin d'installer un état de cétose bénéfique. Or, la cétose peut être interrompue par les médicaments, possédant dans leur formule des excipients sucrés. Sont fréquemment cités les sirops contre la toux et les antipyrétiques en solution buvable comme perturbateurs du régime cétogène.

Subséquentement, l'idée d'un tableur permettant de calculer la quantité de sucres apportée par les médicaments utilisés en pédiatrie, a été proposée au CHU de Nantes. Cet outil s'adresse particulièrement aux diététiciennes et aux pédiatres. Les diététiciennes utiliseront cet outil pour incorporer le traitement médicamenteux dans le calcul du régime cétogène. Les pédiatres consulteront davantage le tableur dans le choix des médicaments, en privilégiant ceux ne possédant pas d'excipients sucrés.

Le tableur a été créé en 2011. Il est actuellement à l'essai dans le service de pédiatrie au CHU de Nantes.

IV-2) Élaboration du tableur

IV-2-1) Présentation du tableur

Le tableur est un fichier EXCEL®, répertoriant les médicaments utilisés en pédiatrie. Le tableur est organisé en 12 feuilles, correspondant aux 12 classes thérapeutiques représentées. La dernière feuille est la feuille « BILAN », récapitulant les teneurs en sucre calculées des médicaments en fonction de la classe thérapeutique.

IV-2-1-1) Liste des médicaments

Les médicaments répertoriés sont des médicaments ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en pédiatrie.

Douze classes thérapeutiques sont représentées :

- Antiallergiques
- Antibiotiques
- Anti-convulsivants
- Anti-inflammatoires

- Antipyrétiques et anti-analgésiques
- Anti-parasitaires
- Cardiologie
- Digestif
- Éléments minéraux
- Immunosuppresseurs
- Psychiatrie
- Vitamines

Les sources de travail utilisées sont : le Dictionnaire VIDAL[(63)], le Guide Pratique des médicaments de Dorosz [(64)] et le site internet THERIAQUE[(86)]. Lorsque les données étaient manquantes, les laboratoires commercialisant les médicaments ont été contactés.

Les formes buvables (goutte, sirop, suspension buvable, sachet-dose) et les formes à avaler (comprimés, gélules) sont indiquées sur chaque page. Les médicaments sont d'ailleurs classés selon leur forme galénique.

IV-2-1-2) Les excipients sucrés

Dans la composition d'un médicament sont retrouvés le principe actif, à la base du rôle thérapeutique, et les excipients, permettant la mise en forme du médicament. Les excipients, selon leur nature, ont différents rôles : stabilisation ou solubilisation du principe actif, ciblage du site d'action, forme galénique adaptée, modification du goût...

Dans le cadre du tableur calculant la teneur en sucre des médicaments sont considérés seulement les excipients sucrés.

Ce sont :

- les monosaccharides : glucose et fructose
- les disaccharides : le saccharose, le lactose et le maltose
- les oligosaccharides : maltodextrine
- les polysaccharides : amidon, cellulose
- les polyols : le sorbitol, le mannitol et le maltitol

Le saccharose est très fréquemment incorporé dans les spécialités pédiatriques en solution buvable. La teneur est d'ailleurs souvent conséquente (jusqu'à 3 grammes de saccharose pour une cuillère-mesure de 5 millilitres de Clarytine®). Le lactose est davantage retrouvé dans les formes comprimés et gélules.

Les polyols (ou polyalcools) de type : sorbitol, mannitol et maltitol, sont des édulcorants moins caloriques que les saccharides (en moyenne 2 calories par gramme pour les polyols, contre 4 calories par gramme pour les saccharides). Ils sont absorbés partiellement au niveau intestinal et

augmentent faiblement, voire nullement, la glycémie. Ils sont ainsi retrouvés dans les spécialités médicamenteuses dites « sans sucre ». Or ces excipients ne sont pas autorisés dans le cadre du régime cétogène [(84)]. L'expérience a montré que la cétose pouvait être diminuée voire interrompue par l'apport élevé (supérieur à 1 gramme) des polyols.

Les maltodextrines sont issues de l'hydrolyse des amidons. Leur pouvoir sucrant est faible. Elles sont incorporées dans les médicaments pour leur pouvoir gonflant ou pour englober certains édulcorants comme l'aspartame (exemple des solutions buvables d'amoxicilline). Leur teneur reste faible (de l'ordre du milligramme). Elles n'interfèrent ainsi pas sur la cétose.

L'amidon est un excipient incorporé majoritairement dans les formes comprimés. Sont utilisés l'amidon de blé, l'amidon de maïs et l'amidon de pomme de terre. L'amidon est constitué de deux types de composants moléculaires : l'amylose et l'amylopectine. Le rapport amylose / amylopectine dépend de la source d'amidon. Lors de la digestion, les molécules d'amidon sont dégradées en dextrines, en maltose et en glucose grâce aux amylases de la salive et du suc pancréatique. Puis, les dextrines et le maltose obtenus sont transformés en glucose par la maltase et l'isomaltase. Cependant, plus la proportion d'amylopectine de l'amidon est grande (et donc, plus la proportion d'amylose est faible), plus la digestion est rapide. L'indice glycémique est alors augmenté. Or, les sources d'amidon ne sont pas forcément renseignées dans la formule des médicaments. En outre, les quantités d'amidon dans les formes comprimés ne sont pas conséquentes (de l'ordre du milligramme), n'induisant alors aucune perturbation au niveau de la cétose. Ainsi, les teneurs en amidon ne sont pas retenues dans le calcul de la teneur en sucres des médicaments.

Enfin, la cellulose, incorporée également dans les formes comprimés, n'est pas assimilée au niveau intestinal. Elle ne perturbe aucunement la cétose mise en place.

IV-2-1-3) Les édulcorants

La saccharine, l'aspartame et l'acésulfam potassium sont les édulcorants les plus souvent utilisés dans la composition des médicaments. La saccharine a un pouvoir sucrant 300 fois supérieur à celui du saccharose [(87)], sans apporter une calorie. Elle est directement éliminée de l'organisme sans traverser la muqueuse intestinale. L'aspartame, édulcorant artificiel, est composé de deux acides aminés : l'acide *L*-aspartique et la *L*-phénylalanine. Le pouvoir sucrant est 200 fois supérieur au pouvoir sucrant du saccharose [(87)]. A la différence de la saccharine, il est absorbé par l'organisme et dégradé en protéines. Il apporte 4 calories pour un gramme d'aspartame. Enfin, l'acésulfam potassium a un pouvoir sucrant 200 fois supérieur à celui du saccharose [(87)]. A l'instar de la saccharine, il n'apporte aucune calorie.

IV-2-2) Fonctionnement du tableur

Le tableur a deux fonctionnalités :

- distinguer les médicaments sucrés des médicaments non sucrés
- calculer la teneur en sucre en fonction de la posologie des médicaments sucrés

Pour chaque classe thérapeutique sont séparées deux parties : les solutions buvables et les formes comprimés et gélules.

Pour chaque partie, le tableau comprend six colonnes :

- le nom de la spécialité, les médicaments étant classés par ordre alphabétique
- la Dénomination Commune Internationale (DCI)
- le poids de l'enfant (en kilogrammes)
- la posologie
- la quantité journalière de sucre (en grammes) calculée à partir du poids et/ou de la posologie
- les excipients sucrés présents dans la formulation.

Les médicaments génériques sont également répertoriés.

ANTI-ALLERGIQUES					
SOLUTIONS BUVABLES					
NOM DE SPECIALITE	DCI	Poids de l'enfant (kg)	Posologie (dose)	QUANTITE DE SUCRE CALCULEE (g)	EXCIPIENTS SUCRES
AERIUS sirop 0,5mg/ml	Desloratadine				0 sorbitol 150mg/ml
CALMIXENE sirop	piméthixène			0	0 Saccharose 2,85g/5ml
CETIRIZINE 10MG/ML SOL BUV AB	Cétirizine				0
CETIRIZINE 10mg/ml sol buv BIO	Cétirizine				0
CETIRIZINE 10/ML SOL BUV TEVA	Cétirizine				0
CLARITYNE sirop 5 mg/ c mes	loratadine				0 saccharose 3g/5mL(cmes)
DIMEGAN sirop 0,04%	bromphéniramine				0 Saccharose 1,495/2,5ml 2,99/5mL
HUMEX TOUX SECHE SIROP SAN	oxomémazine				0 maltitol 80g/100ml
OXOMEMAZINE SIROP BIOGARAN	oxomémazine				0 Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
OXOMEMAZINE SIROP EG	oxomémazine				0 Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
OXOMEMAZINE SIROP PHR LAB	oxomémazine				0 Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
OXOMEMAZINE SIROP TEVA	oxomémazine				0 Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
OXOMEMAZINE SIROP WINTRHOP	oxomémazine				0 Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
OXOMEMAZINE	oxomémazine				0
PHENERGAN sirop 0,10%	prométhazine				0 Saccharose 4,2G/5ML, 8,3g/10ml
POLARAMINE sirop 0,01%	dexchlorphéniramine				0
PRIMALAN sirop 1,25 mg	méquitazine				0 Saccharose 3g/cmcs
					0 Saccharose 77,6mg/100ml, 1,94mg/2,5m
THERALENE sirop 0,05%	alimémazine 0,25-0,5m V/kg/prise				0 Saccharose 3,6g/5mL (0,72g/ml)
THERALENE sol buv 4%	alimémazine 0,1-0,2gtte/kg/prise				0 Saccharose 268,51mg/ml (6,71mg/gtte)
TOPLEXIL SIROP	oxomémazine 1m V/kg/j				0 Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
VIRLIX sol buv 10mg/ML	cétirizine				0
ZADITEN SOL BUV 1MG/5ML	kétotifène				0 saccharose 30g/100ml, sorbitol 50g/100
ZYRTEC solution buvable 10 mg/ml	cétirizine				0
			TOTAL	0	

ANTI-ALLERGIQUES ANTIBIOTIQUES ANTICONVULSIVANTS ANTI-INFLAMMATOIRES ANTIPYRETIQUES et ANALGESIQUES ANTIPARASITAIRES CARDIOLOGIE DIGESTIF ELEMENTS MINERAUX

Illustration 15: Exemple de feuille « CLASSE THERAPEUTIQUE » du tableur

Pour chaque classe thérapeutique est présente une case « TOTAL » donnant la quantité en sucre calculée pour l'ensemble des médicaments de la classe thérapeutique correspondante.

Les médicaments non sucrés sont écrits dans une police de couleur verte. Aucune donnée ne sera à renseigner.

Les médicaments sucrés sont écrits dans une police de couleur rouge. Deux cas de figure peuvent se présenter selon le médicament :

1- Le poids de l'enfant, en kilogrammes, et la posologie, en mg/kg/jour sont à indiquer afin de calculer la teneur journalière en sucre.

Le poids, en kilogrammes, sera inscrit dans la case rouge et la posologie, en mg/kg/jour, dans la case rose. Seules les valeurs numériques sont demandées, les unités (kg et mg/kg/jour) étant déjà indiquées en tête de colonnes.

2- La posologie est uniquement à indiquer

La posologie correspond au nombre de comprimés, de gélules, de sachets, de cuillères-mesures administrés par jour. Seule la case rose est à remplir avec la valeur numérique.

Enfin, la dernière feuille « BILAN » permet de récapituler les teneurs en sucre calculées en fonction de la classe thérapeutique. La somme de toutes les teneurs en sucre des médicaments calculées est indiquée dans la case « TOTAL ». Cette case est verte si la teneur en sucre des médicaments reste inférieure à la quantité journalière de glucides autorisée. En revanche, elle se colore en rouge si la quantité de sucre apportée par les médicaments dépasse la quantité journalière de glucides autorisée. Cette quantité journalière de glucides autorisée est calculée par les diététiciennes, en fonction du poids de l'enfant, de ses besoins en protéines et du type du régime cétogène.

	TOTAL
POIDS DE L'ENFANT (kg)	
QUANTITE DE GLUCIDES JOURNALIERES AUTORISEE (g)	0
CLASSE DE MEDICAMENTS	QUANTITE DE SUCRE CALCULEE (g)
ANTI-ALLERGIQUES	0
ANTIBIOTIQUES	0
ANTICONVULSIVANTS	0
ANTI-INFLAMMATOIRES	0
ANTIPYRETIQUES – ANALGESIQUES	0
ANTIPARASITAIRES	0
CARDIOLOGIE	0
DIGESTIF	0
ELEMENTS MINERAUX	0
IMMUNOSUPPESSEURS	0
PSYCHIATRIE	0
VITAMINES	0
TOTAL	0

Illustration 16: Feuille « BILAN » du tableur

La présentation et le fonctionnement du tableur sont retrouvés dans le guide d'utilisation (cf Annexe 2).

IV-3) Essai du tableur

Le tableur calculant la teneur en sucre des médicaments a été testé au cours de l'année 2012. L'essai s'est réalisé à partir des ordonnances de sortie des enfants placés sous régime cétogène. Sur les 29 enfants mis sous régime cétogène au CHU de Nantes depuis 2006, 25 ordonnances de sortie ont pu être analysées avec le tableur.

L'essai a plusieurs objectifs :

- déterminer la teneur en sucres du traitement de sortie, et donc, évaluer sa possible interférence avec le régime
- apprécier le maniement du tableur, connaître ses limites et éventuellement l'optimiser

IV-3-1) Méthode

Le tableur a été utilisé dans le calcul de la teneur en sucres des médicaments de vingt-cinq ordonnances. Ont été exclus les ordonnances ne comportant que des traitements par voie intraveineuse (2) et les cas d'enfants n'ayant pas conservé le régime cétogène plus de trois jours (2).

Au préalable, la quantité de glucides journalière autorisée et calculée en fonction du régime par les diététiciennes a été renseignée. Ce calcul a été réalisé grâce aux tables de calcul du régime, élaborées et utilisées par l'équipe de diététiciennes du CHU de Nantes.

Ensuite, pour chaque ordonnance, la teneur en sucre a été évaluée en fonction de la posologie indiquée par les pédiatres.

IV-3-2) Résultats

LEGENDE :

* Les cases colorées en vert représentent une teneur en sucre inférieure à 3 grammes

* Les cases colorées en orange représentent une teneur en sucre supérieure à 3 grammes, n'interférant pas sur la cétose.

* Les cases colorés en rouge représentent un pourcentage supérieur à 8%

	TYPE de RC	SUCRE AUTORISE (g)	MEDICAMENTS	TENEUR EN SUCRE (g)	TOTAL (g)	POURCENTAGE
1	1;1	143	Inexium ½ sachet par jour	3		
			Levocarnyl 2,5ml 3 fois par jour	0	3	2,0979020979
2	3;1	32,5	Keppra (sol buv) 250mg	0,75	0,75	2,3076923077
3	3;1	34,45	Keppra (sol buv) 350mg 2 fois par jour	2,1		
			Urbanyl 5mg	0,28		
			Lamictal 35mg 2 fois par jour	0		
			Micropakine 600mg	0	2,38	6,908563135
4	4;1	14,3	Micropakine 600mg	0		
			Lamictal 35mg 2 fois par jour	0		
			Sabril (sol buv) 250 mg	0		
			Urbanyl 5mg	0,28	0,28	1,958041958
5	3;1	32,5	Epitomax 25mg et 50mg	0,18		
			Micropakine 250mg et 500mg	0		
			Lamictal 20mg et 50mg	0		
			Urbanyl 5mg	0,036		
			Hydrocortisone 5mg et 5mg	0,1275	0,3435	1,0569230769
6	3;1	34,45	Epitomax 25mg et 50mg	0,18		
			Dilantin 50mg et 50mg	0		
			Rivotril 12 gouttes	0		
			Solupred 50mg	0,295	0,47	1,3642960813
7	4;1	16,9	Keppra (sol buv) 300mg 2 fois par jour	1,8		
			Tegretol (sol buv) 150mg 2 fois par jour	2,625		
			Cortancyl 10mg	0,052	4,477	26,4911242604
8	3;1	31,85	Tegretol 4ml et 3ml	2,4		
			Keppra 4ml	1,225	3,625	11,3814756672
9	4;1	16,9	Micropakine 600mg	0		
			Lamictal 40mg 2 fois par jour	0		
			Rivotril 10 gouttes	0	0	0
10	4;1	16,9	Keppra (cp) 500mg -750mg	0		
			Lamictal 25mg-50mg	0	0	
11	2;1	75,4	Micropakine 250mg -350mg	0		
			Lamictal 25mg-25mg	0		
			Urbanyl 5mg – 7,5mg	0,09	0,09	0
12	3;1	31,85	Tegretol (sol buv) 6ml 3 fois par jour	3,15		
			Rivotril 8 gouttes	0		
			Epitomax 15mg -30mg	0,108		
			Solupred 15mg	0,003	3,26	10,2354788069
13	3;1	32,5	Lamictal 3mg/kg/jour	0		
			Depakine (sirop) 100mg 3 fois par jour	3,12		
			Mopral (gel) 10mg	0,075	3,195	9,8307692308
14	4;1	13	Hydrocortisone 5mg-5mg	0,1275		
			Mopral (gel) 10mg	0,075		
			Sectral	0		
			Sabril 85mg/kg/j	0	0,2025	1,5576923077
15	3;1	34,45	Lamictal 20mg-20mg	0		
			Micropakine 200mg-200mg	0		
			Urbanyl 7,5mg-7,5mg	0,11	0,11	0,3193033382
16	3;1	24,7	Lamictal 100mg-100mg	0		
			Micropakine 500mg-750mg	0		
			Urbanyl 10mg-5mg	0,11	0,11	0,4453441296
17	3;1	32,5	Micropakine 250mg-250mg	0		
			Lamictal 30mg-30mg	0		
			Urbanyl 5 mg	0,036	0,036	0,1107692308
18	4;1	16,9	Lamictal 50mg-75mg	0		
			Keppra (sol buv) 600mg-600mg	3,6		
			Urbanyl 10mg-15mg	0,18		
			Micropakine 200mg-200mg	0		
			Hydrocortisone 10mg	0,13	3,91	23,1360946746
19	3;1	34,45	Lamictal 15mg-15mg	0	0	0
20	4;1	22,5	Tegretol 400mg-400mg	0		
			Urbanyl 10mg-10mg	0,15		
			Keppra 2,5g	0	0,15	0,6666666667
21	2;1	78	Sabril 100mg-100mg	0		
			Tegretol 60mg	0,525		
			Rivotril 8 gouttes	0		
			Inexium 0,5 sachet	1,5		
			Speciafoldine 0,5mg	0		
			Ferrostrane 1CAC	1,4		
			Uvesterol dose 1	0		
			Phosphalugel 0,5ml*5	3	6,425	8,2371794872
22	3;1	34,45	Micropakine 250mg-250mg	0		
			Lamictal 5mg-5mg	0		
			Urbanyl 7,5mg-10mg	0,13	0,13	0,3773584906
23	3;1	34,45	Micropakine 100mg-200mg	0		
			Lamictal 25mg-50mg	0		
			Epitomax 15mg-30mg	0,108	0,108	0,3134978229
24	3;1	27,5	Dépakine 300mg 2 fois par jour	0		
			Lamictal 50mg – 60 mg	0	0	0
25	45%lipides	212,3	Zonegran 100mg 2 fois par jour	0		
			Keppra (sol buv) 300mg 2 fois par jour	1,8	1,8	0,8478568064

Objet n°3 : Teneur en sucre des médicaments des ordonnances de sortie calculée avec le tableur

IV-3-3) Analyse des résultats

La moyenne de la teneur en sucre des médicaments des 25 ordonnances exploitées est de 1,384 gramme. La valeur minimum est de 0 et la valeur maximum est de 6,425 grammes.

La teneur en sucre des médicaments dépasse trois grammes pour sept ordonnances. Parmi ces sept ordonnances, le pourcentage de la quantité en sucre apportée par les médicaments par rapport à la quantité journalière en glucides autorisée dépasse les 20% pour deux ordonnances (ordonnances n°7 et 19). Les médicaments aux excipients sucrés sont : le Keppra® en solution buvable pour les deux ordonnances, le Tégretol® en solution buvable (ordonnance n°7), le Cortancyl® en comprimé (ordonnance n°7), l'Hydrocortisone® en comprimé (ordonnance n°19) et l'Urbanyl® en comprimé (ordonnance n°19). Les excipients sucrés sont le sorbitol pour le Keppra® et le Tégretol® et le lactose pour le Cortancyl®, l'Hydrocortisone® et l'Urbanyl®. L'exploitation des dossiers des enfants correspondant à ces ordonnances n'a pas mis en évidence une perturbation de la cétose, ni une augmentation de la fréquence des crises épileptiques.

Au final, après analyse des résultats, la quantité en sucre apportée par les médicaments, et calculée avec le tableur, s'avère peu élevée et n'entraîne pas de modification de la cétose. Cependant, deux limites sont à signaler : la possible substitution des spécialités par des génériques aux excipients différents d'une part, et l'automédication ne figurant pas sur les ordonnances de sortie d'autre part.

En conclusion, le tableur cible trois catégories de professionnels de santé :

- le médecin, généraliste ou spécialiste, dans le choix des molécules pour le traitement anti-épileptique et pour le traitement d'affections ponctuelles
- le diététicien, pour affiner aux mieux la ration cétogène en incluant dans le calcul la quantité de sucre apportée par les médicaments
- le pharmacien, pour éviter toute interférence avec le régime cétogène lors de la substitution par les médicaments génériques ou lors de la délivrance de médicaments-conseils.

IV-3-4) Evaluation du tableur

Actuellement, le tableur est à l'essai dans le service de pédiatrie du CHU de Nantes. Les médecins et les diététiciennes sont sollicités pour l'évaluer sur différents points (cf : Annexe n°4) :

- l'utilité du tableur
- la clarté de la présentation
- la facilité d'utilisation
- la cohérence de la classification des médicaments
- la pertinence des informations à fournir (posologie, poids de l'enfant...)
- l'utilisation de la feuille BILAN
- la compréhension du guide d'utilisation associé

Les diététiciennes ont émis des réserves sur la feuille « BILAN » et plus précisément au niveau du changement de couleur de la case « TOTAL », correspondant à la quantité totale de sucre apportée par les médicaments. Pour rappel, cette case se colore en rouge si la quantité de sucre des médicaments se trouve plus élevée que la quantité journalière autorisée de glucides. Or, la cétose peut être interrompue par un médicament dont la teneur en glucides serait importante mais non supérieure à celle journalière calculée en fonction du régime. La proposition d'une valeur-seuil, correspondant à la quantité de glucides, apportée par les médicaments, à ne pas dépasser a été suggérée. Elle remplacerait la quantité de glucides journalière autorisée. Cette valeur limite est actuellement recherchée.

Une seconde remarque a été faite concernant les renseignements à fournir, spécialement au niveau des posologies. Les pédiatres prescrivent le plus souvent en milligrammes ou en millilitres par prise et non en mg/kg/jour. Or, pour les solutions buvables, le calcul de la teneur en sucres se fait pour l'instant en fonction du poids de l'enfant et de la posologie mg/kg/jour. Afin de faciliter l'utilisation du tableur, le calcul de la teneur en sucre des solutions buvables sera modifié et une colonne « quantité de sucre par prise » sera ajoutée.

IV-4) L'avenir...

La sagesse limite les prédictions... Nonobstant, le tableur est un outil prévu pour faciliter l'utilisation des médicaments dans le cadre du régime cétogène. Il servira au niveau de la prescription médicale et dans le calcul du régime. Le tableur est ainsi destiné aux pédiatres et aux diététiciens. Cet outil se doit, subséquent, d'être pratique et surtout accessible.

Une version papier, élaborée comme un répertoire de médicaments, sera également disponible au sein du service de pédiatre du CHU de Nantes. Aujourd'hui, seuls les pédiatres et les diététiciennes du CHU de Nantes ont à disposition le tableur. Il est en effet difficile de le proposer hors des murs de l'hôpital, soit au niveau des cabinets de pédiatres en ville, soit au niveau des officines. Le nombre restreint d'enfants placés sous régime cétogène, ainsi que les problèmes d'alimentation et de mises à jour régulières freinent actuellement la diffusion de l'outil.

La version papier pourrait être la solution à ce problème d'accessibilité du tableur. Elle serait distribuée aux familles d'enfants bénéficiant du régime cétogène. Ainsi, les professionnels de santé, tels que les médecins généralistes ou les pharmaciens d'officine, au contact de ces jeunes patients, choisiraient les traitements adéquats au régime en consultant ce répertoire de médicaments.

A l'hôpital, la mise à jour de la liste des médicaments cités dans le tableur sera effectuée régulièrement. Ce travail de mise à jour sera inclus dans les missions de l'externe de pharmacie lors du stage de cinquième année dans le service de pédiatrie.

Enfin, l'échange de bons procédés améliorant la pratique professionnelle, une possible collaboration avec le centre de Strasbourg est actuellement envisagée...

Conclusion

Le régime cétogène est aujourd'hui un traitement de choix dans l'épilepsie réfractaire, la maladie de De Vivo et certaines maladies mitochondriales. La progression impressionnante de son utilisation au cours des vingt dernières années a été d'ailleurs consolidée par le Consensus International du Régime Cétoène de 2008, permettant de standardiser les protocoles et les pratiques sur la scène internationale médicale.

Malgré son efficacité maintes fois reconnue, le régime cétoène demeure un traitement de dernière ligne pour l'épilepsie réfractaire. Les zones d'ombre autour du mécanisme d'action mais particulièrement les difficultés de compréhension et d'application pratique du régime expliquent la retenue dans l'emploi de cette thérapeutique.

Ainsi, l'élaboration d'outils facilitant l'utilisation du régime cétoène s'avère utile et même nécessaire. De nouvelles tables de composition des aliments sont régulièrement mises à disposition. Quant au tableur calculant la teneur en sucres des médicaments, sa place se justifie parfaitement. Il est destiné dans un premier temps aux pédiatres et aux diététiciens du CHU de Nantes s'occupant des enfants placés sous régime afin de calculer aux mieux les portions cétoènes. Nous pouvons souhaiter que le tableur soit ultérieurement disponible au sein d'autres centres hospitaliers nationaux, mais également auprès des pharmaciens et des médecins généralistes pouvant s'occuper des jeunes patients placés sous régime cétoène.

Glossaire

Anamnèse : Renseignements fournis par le patient sur le début de sa maladie jusqu'au moment où il est pris en charge par le médecin.

Aphasie : Défaut d'adaptation du mot à l'idée à transmettre ou à l'idée à recevoir.

Ataxie : Incoordination des mouvements volontaires avec conservation de la force musculaire.

Atrophie cortico-sous-corticale : Diminution du volume du cortex et des structures sous-corticales.

Callostomie : Sectionnement partiel ou total d'une structure cérébrale, le corps calleux, reliant les deux hémisphères cérébraux.

Comitial, ale : qui a rapport à l'épilepsie

Dystonie : Troubles de la tension, de la tonicité ou du tonus aboutissant à des contractions musculaires involontaires et durables provoquant des attitudes anormales.

EEG : ElectroEncéphalogramme : Enregistrement de l'activité cérébrale.

Anomalies EEG intercritiques : Pointe-ondes isolées ou complexes comprenant des pointes avec des ondes lentes.

Anomalies EEG percritiques : Bouffées rythmiques de « pointes-ondes » et bouffées rythmiques d'ondes bêta, alpha, thêta, augmentant d'amplitude et diminuant en fréquence durant l'évolution de la crise.

Erratique : irrégulier

Hypsarythmie : Anomalie de l'électro-encéphalogramme caractérisée par la substitution, au rythme physiologique, de pointes-ondes de grande amplitude, asynchrones et généralisées, associées à des pointes rapides ou lentes et à des ondes lentes.

Leucoencéphalopathie : Terme générique désignant toutes les atteintes de la substance blanche du cerveau.

Mutation de novo : Erreur génétique survenant dans une cellule germinale de l'un des parents du sujet atteint.

Ophtalmoplégie : Paralysie des muscles de l'oeil.

Paroxysme : Période pendant laquelle les symptômes ont leur maximum d'intensité.

Potentiel de repos : Différence de potentiel qui existe de part et d'autre de la membrane de la cellule au repos.

Potentiel d'action : Changements transitoires du potentiel membranaire, à partir de son niveau de repos, créés par un stimulus

Ptosis : Chute de la paupière supérieure.

Scotome : Lacune fixée dans une partie du champs visuel, située, tantôt au centre, tantôt à la périphérie. Elle est régulière ou irrégulière et dépend généralement d'une lésion du nerf optique.

Suppression-burst : Activité électrique cérébrale présentant un silence électrique entre deux bouffées de pointes paroxystiques à forte amplitude.

Syndrome de Lyell : (synonyme : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) : Dermatose survenant brutalement par une éruption généralisée de placards érythémateux infiltrés et douloureux sur lesquels apparaissent des bulles. L'éruption s'étend aux muqueuses. L'état général est altéré et l'évolution fatale.

Transsection sous-piale : Sectionnement au niveau du cortex, des fibres courtes cortico-corticales, support de l'épileptogénicité, tout en respectant la vascularisation piale et les fibres longues cortico-sous-corticales vectrices de la fonction.

Bibliographie

- (1) Wheless JW, History and origin of the ketogenic diet, **2004**.In Stagstrom CE, Rho JM eds. Epilepsy and the ketogenic diet. Humana Press, Inc, Totowa, NJ,:2;31-50
- (2) Huisjen D, Today's parallel bible, **2000**.Zondervan Corp, Grand Rapids, MI:Matthieu 17;14-21
- (3) James W. Wheless, History of the ketogenic diet, **2008**.Epilepsia:49;3-5
- (4) Gueyelin HR, Fasting as a method for treating epilepsy, **1991**.Med Rec:99;1037-39
- (5) Woodhyatt RT, Objects and method of diet adjustment in diabetics, **1921**.Arch Intern Med:28;125-141
- (6) Wilder RM , The effect on ketonemia on the course of epilepsy, **1921**.Mayo Clinic Bulletin;307
- (7) Peterman MG, The ketogenic diet in epilepsy, **1921**.JAMA:84;1979-83
- (8) Cross J.H, Neal EG, The ketogenic diet – update on recent clinical trials, **2008**.Epilepsia:49, supplement;6-10
- (9) Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson M, Schwartz R and al, The ketogenic diet in the treatment of epilepsy in childre : a randomised, controlled trial., **2008**.Lancet Neurology:volume 7;500-506
- (10) Wheless JW, Sankar E., Treatment strategies for myoclonic seizures and epilepsy syndromes with myoclonic seizure, **2003**.Epilepsia:44;27-37
- (11) Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD, Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy : Korean multicentric experience., **2005**.Epilepsia:46;272-279
- (12) Eun SH, Kang HC, Kim DW et Kim HD, Ketogenic diet for treatment of infantile spasms, **2006**.Brain development:28;566-71
- (13) Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D and al, Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome, **2005**.Epilepsia:46;1539-44
- (14) Liebhhaber GM, Riemann E, Baumeister FA, Ketogenic diet in Rett syndrom, **2003**.J Child Neurology:18;74-75
- (15) Kossof EH, Thiele EA, Pfeifer HH and al, Tuberous sclerosis complex and ketogenic diet., **2005**.Epilepsia:46;1687-96
- (16) Cardinali,S., Canafoglia,L., Bertoli,S., Franceschetti,S., Lanzi,G., Tagliabue,A., Veggiotti,P., A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease, **2006**.Epilepsy Research:69;129-134
- (17) Kossof EH ; McGrogan JR, Worldwide use of the ketogenic diet, **2005**.Epilepsia:46;80-89
- (18) Kang HC, Kim HD, Diet therapy in refractory pediatric epilepsy : increased efficacy and tolerability, **2006**.Epileptic Disorder:8;309-16
- (19) Kamoun P, Lavoinne A, de Verneuil H, Darmon M, Demates-Mainard J, De la biologie à la clinique. Biochimie et biologie moléculaire. Flammarion, Editions Médecine et Sciences;284-95
- (20) Yudkoff M, Daikhin Y, Horyn O and al, Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine and GABA., **2007**.Epilepsia :49, supplement;73-75
- (21) Likhodii S, Nylen K, Mc Intyre Burnham W, Acetone as an anticonvulsivant, **2008**.Epilepsia:49, suppl;83-86
- (22) Bough KN, Wetherington J, Bjornar H, Pare JF, and al, Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsivant mechanism of the ketogenic diet., **2006**.Ann Neurology:60;223-35
- (23) Diano S, Matthews RT, Patrylo P and al, Uncoupling protein 2 prevents neuronal death including that occuring during seizures : a mechanism for preconditionning, **2003**.Endocrinology:144;5014-21
- (24) Ziegler DR, Ribeiro LC, Hagenn M, and al , Ketogenic diet increases glutathione peroxidase activity in rat hippocampus., **2003**.Neurochemistry Research:28;1793-97
- (25) Jarett SG, Milder JB, Liang LP, Patel M, The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels., **2008**.Journal of Neurochemical :Epublication
- (26) Greene AE, Todorova MT, McGowan R, Seyfried Tn, Calorie restriction inhibits seizure

- susceptibility in epileptic EI mice by reducing blood glucose., **2001**.Epilepsia:42;1371-78
- (27) Lian XY, Khan FA, Stringer JL, Fructose-1,6-biphosphate has anticonvulsivant activity in models of acute seizures in adult rats., **2007**.Journal of Neurosciences:27;12007-11
- (28) Zeng LH, Xu L Gutmann DH, Wong M, apamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex., **2008**.Annual Neurology:63;444-53
- (29) Borges K , Mouse models : the ketogenic diet and polyunsaturated fatty acids, **2008**.Epilepsia:49, supplement;64-66
- (30) Masino S.A, Li T, Theofilas P, Sandau U, Ruskin D.N, A Ketogenic Diet Suppresses Seizures in Micethrough Adenosine A1 Receptors, **2011**.Journal of clinical investigations:121;2679–2683
- (31) Erbayat-Altay E, Yamada KA, Wong M, Thio LL, Increased severity of pentylenetetrazol induced seizures in leptin dificien ob/ob mice., **2008**.Neurosciences Letters:433;82-86
- (32) Kossof EH, Zupec-Knia BA, Amark PE and al, Optimical clinical management of children receiving the ketogenic diet : recommandations of the international ketogenic diet study group., **2008**.Epilepsia:47;1-14
- (33) Fenton C, Chee CM, Bergqvist AGC, Manipulation of types of fats and cholesterol intake can successfully improve the lipid profile while maintaining the efficacy of the ketogenic diet, **2009**.Infant Child Adolescent Nutrition:1;338-41
- (34) Bergqvist AGC, Long-term monitoring of the ketogenic diet : do's and don'ts, **2011**.Epilepsia research:10;5-20
- (35) Spulber G, Spulber S, Hagenas L, Amark P, Dahlin M, Growth dependance on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet., **2009**.Epilepsia:50;297-303
- (36) Shelhaas RA, Barks AK, Joshi SM, Prevalence and risk factors for vitamin D insufficiency among children with epilepsy. , **2010**.Pediatric Neurology:42;422-25
- (37) Groesbeck DK, Blumi RM, Kossof EH, Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy., **2006**. Epilepsia:48;978-81
- (38) Bach AC, Babayan VK and ScD, Medium-chain triglyceride : an update., **1982**.The American Journal of Clinical Nutrition.:36;950-2
- (39) Sell E, Liu YMC, Donner E, Curtis R, The medium-chain triglyceride ketogenic diet for the treatment refractory lesional epilepsy in children., **2005**.Epilepsia :46;234
- (40) Liu YMC, Medium-chain triglyceride ketogenic therapy, **2008**.Epilepsia:49, supplement;33-36
- (41) Kossoff EH, McGrogan JF, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP, A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy, **2006**.Epilepsia:47;421-24
- (42) Kang HC, Lee HS, You SJ, Kang DC, Ko TS, Kim HD, Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy, **2007**.Epilepsia:48;182-86
- (43) Kossof EH, Dorward J, The modified Atkins diet, **2008**. Epilepsia:49, supplement;37-41
- (44) Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Thiele EA, Low glycemic index treatment ; implementation and new insights into efficacy, **2008**.Epilepsia:49;42-45
- (45) Byrnes AE, Adamson J, Dornhorst A, Frost GS, he beneficial effect of a diet with low glycemic index on 24h glucose profiles in healthy young people as assessed by continuous glucose monitoring, **2005**.BR J Nutr :93;179-82
- (46) Jenkins D and al, Glycemic index of foods : a physiological basis for carbohydrate exchange., **1981**.Am J Clin Nutr:34;362-66
- (47) Freeman JM, Kossof EH, Hartman A, The ketogenic diet, one decade later., **2007**:119;535-43
- (48) Garnier M, Delamare V, Delamare J et Delamare T., Dictionnaire illustré des termes de médecine, **2006**.Maloine:29ème édition
- (49) Lüllmann H, Mohr K., Atlas de pharmacologie, **1991**.Flammarion, Médecine et sciences
- (50) Aicardi J, Convulsions et épilepsie chez l'enfant., **1981**.Encyclopédie médico-chirurgicale
- (51) Forsgreen L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M., The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review, **2005**.Journal of Neurology:12;245-53
- (52) Site de l'OMS : Organisation Mondiale de la Santé, www.who.int Consulté pour la dernière

fois le 17 février 2012.

(53) Kim LG, Johnson TL, Marson AG and al, rediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy, **2006**.Lancet Neurology:5;317-22

(54) Marson A, Jacoby A, Johnson A and al, Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizure : a randomised controlled trial, **2005**.Lancet:365;2007-13

(55) Site Epilepsie France, www.epilepsie-france.com , Consulté pour la dernière fois le 12 avril 2012

(56) Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy, Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes., 1989. Epilepsia:30;389-99

(57) Arthuis M, Chabrol B, Dulac O, Mancini J, Ponsot G, Neurologie pédiatrique, 2010.Flammarion, Médecines et Sciences:3ème édition;250-381

(58) West WJ, On a peculiar form of infantile convulsions, **1841**.Lancet:1;724-25

(59) Roach ES, Gomez MR, Northrup H, uberous sclerosis complex consensus conference : revised clinical diagnostic criteria, **1998**.J Child Neurol.:13;624-28

(60) Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP and al. , Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex, **2003**.Psychol Med:33;335-44

(61) Kendig E, Dyken P, Hernandez I and al, Conférence de consensus du National institutes of health, **1980** <http://consensus.nih.gov/1980/1980FebrileSeizures023html.htm> Consulté pour la dernière fois le 12 mai 2012.

(62) Perrier J, Gautier A, Gras-Le Guen C, Mode opératoire : convulsions fébriles : diagnostic et prise en charge, **2010**.CHU NANTES

(63) Vidal, Dictionnaire VIDAL, **2012**.88ème édition

(64) Dorosz Ph, Vital Durand D, Le Jeune C, Guide pratique des médicaments, **2011**.Maloine

(65): Caulin C, Autret-Leca E, Baumelou A, Pus Y, Trémolières F, Vidal Recos : Recommandations en pratique, **2009**. Editions Vidal.

(66) Bordet R, Pharmacologie des anti-épileptiques : d'une génération à une autre, **2002**.La lettre du Pharmacologue:16;35-41

(67) Wild JM, Ahn HS, Baulac M and al, Vigabatrin and epilepsy : lessons learned, **2007**.Epilepsia:48;1318-27

(68) Guerrini R, Dravet C, Genton P and al, Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy, **1998**.Epilepsia:39;50-12

(69) Quilichini PP, Chiron C, Ben-Ari Y, Gozlan H, Stiripentol, a putative antiepileptic drug , enhances the duration of opening of GABA-receptor channels., **2006**.Epilepsia:47;704-16

(70) Soria C, Callu D, Viguier D et al., Parental report of cognitive difficulties, quality of life and rehabilitation in children with epilepsy or treated for brain tumor., **2008**.Develop Neuro Rehabil:4;268-75

(71) Rougier A, Saint-Hilaire JM, Bouvier G et al., nvestigations et traitement chirurgical des épilepsies, **1992**.Neurochirurgie:38;1-112

(72) DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A and al., Prospective long-term study of vague nerve stimulation for the treatment of refractory seizures., **2000**.Epilepsia:41;1195-1200

(73) De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI and al, Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrachia, seizures and developmental delay., **1991**.N England Journal Med:325;703-9

(74) Klepper J, Voit T., Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT-1) deficiency syndrome : impaired glucose transport into brain – a review, **2002**.European Journal of Pediatrics:161;295-304

(75) Ticus I, Cano A, Villeneuve N, Milh M, Mancini J, Chabrol B, Le syndrome de déficit en GLUT-1 ou maladie de De Vivo : à propos d'un cas., **2008**.Archives de pédiatrie:15;1296-99

- (76) Klepper J, Glucose transporter deficiency syndrom (GLUT-1 DS) and the ketogenic diet., **2008**.Epilepsia:70;46-49
- (77) Yasushi I, Gertsen E, Oguni H and al, Clinical and postprandial EEG studies of first Japanese cases of GLUT-1 deficiency syndrom., **2005**.Brain and Development:27;311-17
- (78) Ito M, Oguni H, Ito Y, Ishigaki K, Ohinata J, Osawa M, Modified Atkins diet therapy for case with glucose transporter type 1 deficiency syndrome., **2008**.:30;226-28
- (79) Darin N, Oldfors A et al., The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood : clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities., **2001**.Ann Neurol:49;377-83
- (80) Danderson S, Green A, Preece A et al., The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK., **2006**.Arch Dis Child:91;896-99
- (81) Orpha, le portail des maladies orphelines, [Www.orpha.net](http://www.orpha.net) , Consulté pour la dernière fois le 28 avril 2012
- (82) Prasad C, Rupar T, Prasad AN, Pyruvate deshydrogenase deficiency and epilepsy , **2011**.Brain and development :33;856-65
- (83) Affaton K, Roy S, Sazy-Hercent C, Petits plaisirs cétoènes, **2011**.Quand l'huile se fait épileptique:John Libbey Eurotext
- (84) Burger MC, De Saint Martin A, Protocole pour la mise en route et la poursuite du régime cétoène, **2011**.GUIDE DE POCHE Consensus francophone : 3ème édition
- (85) Lion François F, Manel V, Rousselle C, David M, Le régime cétoène à visée anti-épileptique : son utilisation chez 29 enfants épileptiques, **2003**.Archives de pédiatrie:10;300-06
- (86) Theriaque, www.theriaque.org. Consulté pour la dernière fois le 7 mai 2012
- (87): Institut canadien du sucre, <http://www.sugar.ca/francais/healthprofessionals/classification.cfm>. Consulté pour la dernière fois le 02 mai 2012.

Annexe 1 : Exemples de menus pour le régime cétogène 4 : 1, 3 : 1 et le régime modifié d'Atkins

	Petit-déjeuner	Déjeuner	Collations	Dîner
REGIME CETOGENE 4:1				
COMPOSITION DU MENU	PORTION SUCREE : - 26 grammes d'huile - 100 grammes de lait ½ écrémé - 20 grammes de crème fraîche liquide à 30% * possibilité de sucrer avec de l'édulcorant ou du cacao sans sucre.	PORTION SALEE : - 27 grammes de rillettes - 72 grammes de carottes cuites - 27 grammes d'huile + PORTION SUCREE : - 50 grammes de petit suisse à 40% - 41 grammes de crème fraîche liquide à 30% - 17 grammes d'huile	PORTION SUCREE - 50 grammes de petit suisse à 40% - 41 grammes de crème fraîche liquide à 30% - 17 grammes d'huile	PORTION SALEE : - 25 grammes de sardines - 86 grammes de tomates crues - 32 grammes d'huile + PORTION SUCREE : - 50 grammes de petit suisse à 40% - 41 grammes de crème fraîche liquide à 30% - 17 grammes d'huile
TOTAL (grammes) en Protéines (P), Lipides (L), Glucides (G)	P : 3,88 ; L : 28,96 ; G : 8,26	P : 9,78 ; L : 70,72 G : 9,77	P : 6,39 ; L : 24,79 ; G : 9,37	P : 10,34 ; L : 70,57 ; G : 10,93

REGIME CETOGENE 3 : 1				
COMPOSITION DU MENU	PORTION SUCREE : - 47 grammes de petit suisse à 40% - 45 grammes de crème fraîche liquide à 30% - 14 grammes d'huile - 20 grammes de purée de pommes	PORTION SALEE : - 25 grammes rillettes - 40 grammes de carottes cuites - 15 grammes d'huile - 5 grammes cracotte (1 cracotte) + PORTION SUCREE : - 40 grammes de petit suisse à 40% - 40 grammes de crème fraîche liquide à 30% - 10 grammes d'huile - 20 grammes de purée de pomme	PORTION SUCREE : - 65 grammes de fromage blanc 40% - 25 grammes de mascarpone - 18 grammes d'huile - 4 grammes de purée de pommes	PORTION SALEE : - 24 grammes de knacki - 139 grammes de galets de haricots verts - 26 grammes d'huile + PORTION SUCREE : - 47 grammes de petit suisse à 40% - 45 grammes de crème fraîche liquide à 30% - 14 grammes d'huile - 20 grammes de purée de pommes
TOTAL (grammes) en Protéines (P), Lipides (L), Glucides (G)	P : 3,94 ; L:29,04 ; G : 10,78	P : 8,95 ; L : 53,14 ; G : 12,48	P : 7,36 ; L : 26,22 ; G:7,37	P : 7,63 ; L : 64,62 ; G : 11,71
REGIME MODIFIE D'ATKINS				
COMPOSITION DU MENU	PORTION SUCREE : - 60 grammes de lait ½ écrémé - 40 grammes de crème fraîche - 5 grammes de purée de pommes	- 20 grammes poisson - 100 grammes brocolis - 10 grammes d'huile - 1 craquette - 30 grammes de petit suisse à 40%	PORITON SUCREE - 50 grammes de petit suisse à 40% - 10 grammes de crème fraîche - 5 grammes d'huile - 8 grammes de fruits moyenne 12%	- 26 grammes de jaune d'oeuf - 50 grammes de carottes cuites - 25 grammes d'huile - 60 grammes de petit suisse à 40%
TOTAL (grammes) en Protéines (P), Lipides (L), Glucides (G)	P : 2,3 ; L : 6,74 ; G : 3, 2	P : 7,4 ; L : 13,6 ; G : 6	P : 5,24 ; L:12,56 ; G : 2,87	P: 8,96 ; L : 38,72 ; G : 6,2

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des anti-épileptiques

DCI (Spécialité)	Site d'action	Indications	Aggravation potentielle des crises ou syndromes	Posologie	Interactio n avec d'autres MAE	Effets secondaires fréquents
Médicaments anti-épileptiques de 1ère génération						
Phénobarbital (Gardénal®)	GABAergique au niveau du récepteurs GABA-A et du canal chlore	Epilepsies généralisées et partielles	Absences, pointes-ondes continues du sommeil	1,5 mg/kg/jour	Inducteur	Somnolence, agitation, troubles de l'attention
Phénytoïne (Di-Hydan®)	Anti-glutamate au niveau du canal sodium	Crises généralisées tonico- cloniques, crises partielles	Absences, pointes-ondes continues du sommeil	5-10 mg/kg/jour	Inducteur	Somnolence, nausées, augmentation des gencives, mouvements anormaux
Valproate de sodium (Dépakine®, Dépakine chrono®, Micropakine®)	GABAergique et anti- glutamate au niveau des canal potassium et calcium	Epilepsies généralisées et partielles		20-30 mg/kg/jour	Inhibiteur	Douleurs abdominales, prise de poids, chute de cheveux
Carbamazépine (Tégrétol®)	Anti-glutamate au niveau du canal sodium	Crises généralisées tonico- cloniques et crises partielles	Absences, myoclonies, spasmes infantiles, syndrome de Dravet, pointe-ondes continues du sommeil	15-20 mg/kg/jour	Inducteur	Somnolence, nausées, tremblements, éruption cutanée
Médicaments anti-épileptiques de troisième génération						
Vigabatrin (Sabril®)	GABAergique (inhibition de la GABA- transaminase)	En association : épilepsies partielles résistantes En monothérapie : syndrome de West	Syndrome de Dravet	50-100 mg/kg/jour		Prise de poids et diminution du champs visuel

DCI (Spécialité)	Site d'action	Indications	Aggravation potentielle des crises ou syndromes	Posologie	Interactio n avec d'autres MAE	Effets secondaires fréquents
Lamotrigine (Lamictal®)	GABAergique et anti- glutamate au niveau des canaux sodium, potassium et calcium	Epilepsies généralisées et partielles	Syndrome de Dravet	2,5 mg/kg/jour	Valproate de sodium	Rash et défaillance viscérale
Gabapentine (Neurontin®)	GABAergique	Epilepsies partielles		20-30 mg/kg/jour		Fatigue
Topiramate (Epitomax®)	GABAergique au niveau du canal sodium	Epilepsies généralisées et partielles, hors absences		2,5 mg/kg/jour		Troubles de l'attention, du langage, hallucinations, perte de poids
Oxcarbazépine (Trileptal®)	Anti-glutamate au niveau du canal sodium	Crises épileptiques partielles		30 mg/kg/jour		Somnolence, céphalées, vertiges, diplopie, nausées et vomissements
Lévétiracétam (Keppra®)	Modulateur d'une protéine de la vésicule synaptique	Crises épileptiques partielles		40 mg/kg/jour		Agitation
Tiagabine (Gabitril®)	GABAergique	Epilepsies partielles (à partir de 12 ans)	Syndrome de Dravet	1,5 mg/kg/jour		Tremblements, nervosité
Felbamate (Taloxa®)	Anti-glutamate au niveau du canal sodium	Syndrome de Lennox- Gastaut (à partir de 4 ans)		30-40 mg/kg/jour		Perte de poids, troubles hématologiques
Stiripentol (Diacomit®)	GABAergique au niveau du récepteurs GABA-A et du canal chlore	Epilepsie myoclonique sévère		50-75 mg/kg/jour	Inhibiteur	Douleurs abdominales et perte d'appétit et de poids
Médicaments anti-épileptiques mineurs						
Clobazam (Urbanyl®)	GABAergique au niveau du récepteurs GABA-A et du canal chlore	Epilepsies généralisées et partielles		0,5-1 mg/kg/jour		Somnolence ou agitation, hypotonie, troubles de la mémoire

DCI (Spécialité)	Site d'action	Indications	Aggravation potentielle des crises ou syndromes	Posologie	Interaction avec d'autres MAE	Effets secondaires fréquents
Clonazépam (Rivotril®)	GABAergique au niveau du récepteurs GABA-A et du canal chlore	Epilepsies généralisées et partielles		0,05- 0,1mg/kg/j our		Somnolence ou agitation, hypotonie, troubles de la mémoire
Diazépam (Valium®)	GABAergique au niveau du récepteurs GABA-A et du canal chlore	Epilepsies généralisées et partielles		0,5-1 mg/kg/jour		Somnolence ou agitation, hypotonie, troubles de la mémoire
Ethosuximide (Zarontin®)	Anti-glutamate au niveau des canaux calcium et potassium	Epilepsies généralisées		10-20 mg/kg/jour		Douleurs abdominales

TABLEUR DES TENEURS EN SUCRE JOURNALIERES DES MEDICAMENTS

GUIDE D'UTILISATION

I) Objectif du tableur

Le tableur est un outil informatique répertoriant les médicaments utilisables en pédiatrie. Il calcule également les teneurs journalières en sucre des médicaments utilisés chez les enfants sous régime cétogène. Cette diète est pauvre en glucides. Il est donc légitime de connaître les médicaments comprenant dans leur composition des excipients sucrés et de pouvoir calculer la quantité de sucre apportée quotidiennement, afin d'éviter l'interruption de la cétose mise en place.

II) Présentation du tableur

Le tableur comprend 13 feuilles : douze d'entre elles correspondent à 12 classes thérapeutiques et la dernière, la feuille « BILAN », indique la teneur journalière en sucre totale.

1) Les feuilles « CLASSES THERAPEUTIQUES »

Au nombre de douze, elles sont classées par ordre alphabétique :

- Anti-allergiques
- Antibiotiques
- Anticonvulsivants
- Anti-inflammatoires
- Antipyrétiques et anti-analgésiques
- Antiparasitaires
- Cardiologie
- Digestif
- Eléments minéraux
- Immunosuppresseurs
- Psychiatrie
- Vitamines

Chaque feuille est composée de deux parties distinctes : les solutions buvables d'une part, les comprimés et gélules d'autre part.

Pour chaque partie, le tableau comprend six colonnes :

- le nom de la spécialité, les médicaments étant classés par ordre alphabétique
- la Dénomination Commune Internationale (DCI)
- le poids de l'enfant (en kilogrammes)
- la posologie
- la quantité journalière de sucre (en grammes) calculée à partir du poids et/ou de la posologie
- les excipients sucrés présents dans la formulation.

Les médicaments génériques sont également répertoriés.

Pour chaque classe thérapeutique est présente une case « TOTAL » donnant la quantité en sucre calculée pour l'ensemble des médicaments de la classe thérapeutique correspondante.

ANTI-ALLERGIQUES					
SOLUTIONS BUVABLES					
NOM DE SPECIALITE	DCI	Poids de l'enfant (kg)	Posologie (dose)	QUANTITE DE SUCRE CALCULEE (g)	EXCIPIENTS SUCRES
AERIUS sirop 0,5mg/ml	Desloratadine			0	sorbitol 150mg/ml
CALMEXENE sirop	piméthixène			0	Saccharose 2,85g/5ml
CETIRIZINE 10MG/ML SOL BUV AB	Cétirizine			0	
CETIRIZINE 10mg/ml sol buv BIO	Cétirizine			0	
CETIRIZINE 10/ML SOL BUV TEVA	Cétirizine			0	
CLARITYNE sirop 5 mg/ c mes	loratadine			0	saccharose 3g/5mL(cmes)
DIMEGAN sirop 0,04%	bromphéniramine			0	Saccharose 1,495/2,5ml 2,99/5mL
HUMEX TOUX SECHE SIROP SAN	oxomémazine				maltitol 80g/100ml
OXOMEMAZINE SIROP BIOGARAN	oxomémazine			0	Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
OXOMEMAZINE SIROP EG	oxomémazine			0	Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
OXOMEMAZINE SIROP PHR LAB	oxomémazine			0	Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
OXOMEMAZINE SIROP TEVA	oxomémazine			0	Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
OXOMEMAZINE SIROP WINTRHOP	oxomémazine			0	Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
OXOMEMAZINE	oxomémazine			0	Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
PHENERGAN sirop 0,10%	prométhazine			0	Saccharose 4,2G/5ML, 8,3g/10ml
POLARAMINE sirop 0,01%	dexchlorphéniramine			0	Saccharose 3g/cmcs
PRIMALAN sirop 1,25 mg	méquitazine			0	Saccharose 77,6mg/100ml, 1,94mg/2,5m
THERALENE sirop 0,05%	alimémazine 0,25-0,5m V/kg/prise			0	Saccharose 3,6g/5mL (0,72g/ml)
THERALENE sol buv 4%	alimémazine 0,1-0,2gtte/kg/prise			0	Saccharose 268,51m g/ml (6,71mg/gtte)
TOPLEXIL SIROP	oxomémazine 1m V/kg/j			0	Saccharose 3,7g/5ml = 0,74/ml
VIRLIX sol buv 10mg/ML	cétirizine				
ZADITEN SOL BUV 1MG/5ML	kétofléna			0	saccharose 30g/100ml, sorbitol 50g/100
ZYRTEC solution buvable 10 mg/ml	cétirizine			0	
TOTAL				0	

ANTI-ALLERGIQUES ANTIBIOTIQUES ANTICONVULSIVANTS ANTI-INFLAMMATOIRES ANTIPYRETIQUES et ANALGESIQUES ANTIPARASITAIRES CARDIOLOGIE DIGESTIF ELEMENTS MINERAUX

Exemple de feuille « CLASSE THERAPEUTIQUE »

2) La feuille « BILAN »

La feuille « BILAN » se compose de deux blocs :

Le premier correspond aux données de l'enfant : le poids (en kilogrammes) et la quantité journalière en sucre autorisée dans le régime cétogène (en grammes), à renseigner dans les cases correspondantes.

Le second bloc regroupe les douze classes thérapeutiques et pour chacune, la quantité de sucre calculée précédemment et répertoriée ici. Une dernière ligne précise le total, en grammes, des teneurs en sucre calculées sur l'ensemble des classes thérapeutiques.

BILAN

POIDS DE L'ENFANT (kg)

QUANTITE DE GLUCIDES JOURNALIERES AUTORISEE (g)

CLASSE DE MEDICAMENTS	QUANTITE DE SUCRE CALCULEE (g)
ANTI-ALLERGIQUES	0
ANTIBIOTIQUES	0
ANTICONVULSIVANTS	0
ANTI-INFLAMMATOIRES	0
ANTIPYRETIQUES – ANALGESIQUES	0
ANTIPARASITAIRES	0
CARDIOLOGIE	0
DIGESTIF	0
ELEMENTS MINERAUX	0
IMMUNOSUPPRESSEURS	0
PSYCHIATRIE	0
VITAMINES	0
TOTAL	0

III) Utilisation du tableau

1) Les médicaments non sucrés

Les médicaments non sucrés sont écrits dans une police de couleur verte. Il n'y a donc aucune donnée à renseigner dans les colonnes.

2) Les médicaments sucrés

Les médicaments sucrés sont écrits dans une police de couleur rouge. Des renseignements sont à apporter dans les colonnes « POIDS DE L'ENFANT (en kg) » et/ou « POSOLOGIE ».

Deux cas de figure peuvent se présenter selon le médicament :

1- Le poids de l'enfant, en kilogrammes, et la posologie, en mg/kg/jour sont à indiquer afin de calculer la teneur journalière en sucre.

Le poids, en kilogrammes, sera inscrit dans la case rouge et la posologie, en mg/kg/jour, dans la case rose. Seules les valeurs numériques sont demandées, les unités (kg et mg/kg/jour) étant déjà indiquées en tête de colonnes.

NOM DE SPECIALITE	DCI	POIDS DE L'ENFANT (kg)	POSOLOGIE (mg/kg/j)	TENEUR EN SUCRE (g)	EXCIPIENTS SUCRES
ABBOTICINE granulés pr sol buv 200mg/5ml	Erythromycine	10	30	2,25	saccharose 1,5G/5ML

Les deux cases « POIDS DE L'ENFANT » et « POSOLOGIE » sont à remplir.

2- La posologie est uniquement à indiquer

La posologie correspond au nombre de comprimés, de gélules, de sachets, de cuillères-mesures administrés par jour. Seule la case rose est à remplir avec la valeur numérique.

NOM DE SPECIALITE	DCI	Poids de l'enfant (kg)	Posologie	Quantité de sucre calculée (g)	EXCIPIENTS SUCRES
BEDILIX sachet 3g	Montmorillonite beidellitique		2	1,6	0,8g glucose/sachet

Seule la case « POSOLOGIE » est à remplir.

3) La feuille « BILAN »

L'utilisateur du tableur renseigne, dans le bloc concernant l'enfant, le poids en kilogrammes et la quantité journalière de glucides autorisée en grammes dans son régime, dans les cases correspondantes.

Si la quantité de sucre apportée par les médicaments, et calculée avec cet outil, est inférieure à la quantité de glucides autorisée, la case « TOTAL » reste colorée en vert.

BILAN	
POIDS DE L'ENFANT (kg)	
QUANTITE DE GLUCIDES JOURNALIERES AUTORISEE (g)	8
CLASSE DE MEDICAMENTS	QUANTITE DE SUCRE CALCULEE (g)
ANTI-ALLERGIQUES	0
ANTIBIOTIQUES	0
ANTICONVULSIVANTS	0
ANTI-INFLAMMATOIRES	0
ANTIPYRETIQUES – ANALGESIQUES	4,8
ANTIPARASITAIRES	0
CARDIOLOGIE	0
DIGESTIF	0,8
ELEMENTS MINERAUX	0
IMMUNOSUPPRESSEURS	0
PSYCHIATRIE	0
VITAMINES	0
TOTAL	5,6

Si, au contraire, la quantité de sucre apportée par les médicaments est supérieure à la quantité de glucides autorisée, la case « TOTAL » se colore en rouge. Le traitement associé au régime est alors à revoir.

BILAN	
POIDS DE L'ENFANT (kg)	
QUANTITE DE GLUCIDES JOURNALIERES AUTORISEE (g)	8
CLASSE DE MEDICAMENTS	QUANTITE DE SUCRE CALCULEE (g)
ANTI-ALLERGIQUES	0
ANTIBIOTIQUES	0
ANTICONVULSIVANTS	0
ANTI-INFLAMMATOIRES	0
ANTIPYRETIQUES – ANALGESIQUES	7,2
ANTIPARASITAIRES	0
CARDIOLOGIE	0
DIGESTIF	7,4
ELEMENTS MINERAUX	0
IMMUNOSUPPRESSEURS	0
PSYCHIATRIE	0
VITAMINES	0
TOTAL	14,6

Annexe 4 : Fiche d'évaluation du tableur

FEUILLE D'EVALUATION DU TABLEUR DES TENEURS EN SUCRE DES MEDICAMENTS

Noter de 0 à 10 les différents critères proposés ci-dessous

1) UTILITE du tableur

_____ ► 10

2) FREQUENCE d'utilisation

_____ ► 10

3) CLARTE de la présentation

_____ ► 10

4) FACILITE d'utilisation

_____ ► 10

5) CODE COULEUR adapté

_____ ► 10

6) COHERENCE de la classification des médicaments

_____ ► 10

7) PERTINENCE des informations à fournir (poids, posologie, dose)

_____ ► 10

8) UTILISATION de la feuille BILAN

_____ ► 10

9) COMPREHENSION du guide d'utilisation

_____ ► 10

10) Quelles sont les modifications que vous apporteriez pour faciliter l'utilisation du tableur ?

NOM – Prénoms : DARNIS Domitille, Cathy, Dominique

TITRE DE LA THÈSE : Le régime cétogène, une approche diététique de l'épilepsie.
Élaboration d'un outil pour l'utilisation des médicaments aux excipients sucrés.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Au Vème siècle avant Jésus-Christ, Hippocrate avait proposé le jeûne pour traiter les enfants atteints d'épilepsie. Vingt-cinq siècles plus tard, le Docteur Wilder reprend cette idée et propose un régime enrichi en lipides et fortement restreint en glucides. L'état métabolique lors d'un jeûne est mimé : le régime cétogène est né. L'évolution de ce traitement atypique constitue une saga scientifique des plus surprenantes. Le concept d'une alimentation, de sucrôit très riche en lipides, efficace contre l'épilepsie et certaines maladies mitochondriales et métaboliques révolutionne les pratiques médicales actuelles. L'utilisation du régime cétogène est d'ailleurs en plein essor dans les centres hospitaliers du monde entier depuis ces vingt dernières années. Malgré les résultats spectaculaires justifiant l'emploi du régime cétogène, les difficultés de mise en application de ce traitement demeurent importantes. La cétose, élément clé du régime, peut en effet être brutalement interrompue par un apport conséquent de glucides. Ainsi, dans le service de pédiatrie du CHU de Nantes, un outil calculant la teneur en sucre des médicaments a été élaboré. Il permet de tenir compte de la quantité de glucides apportée par les traitements médicamenteux afin d'adapter finement les portions alimentaires cétogènes. De la sorte optimisé, le régime cétogène améliore l'état de santé des jeunes patients.

MOTS CLÉS : Epilepsie, Maladie de De Vivo, Maladies mitochondriales, Régime cétogène, Excipients sucrés

JURY :

Président : Monsieur Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie Générale et Biochimie Appliquée
Faculté de Pharmacie de Nantes

Assesseurs : Monsieur Christophe OLIVIER, Maître de Conférences Universitaire en Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Monsieur le Docteur Hugues PILOQUET, Pédiatre au CHU de Nantes

Monsieur le Docteur Georges PICHEROT, Chef de clinique du service de Pédiatrie au
CHU de Nantes