

Le régime cétogène : un régime de l'extrême ?

Ketogenic diet: An extreme diet?

A. de Saint-Martin, M.-C. Burger

Centre référent des épilepsies rares associé-
Pédiatrie 1, Hôpital de Hautepierre,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Résumé

Le régime cétogène est un régime thérapeutique conçu au début du XX^e siècle, à la suite de la découverte de l'efficacité du jeûne et de la cétose dans les épilepsies sévères. Ce régime repose sur une réduction massive de l'apport en glucides et un apport important de lipides (70 à 90 % de la ration calorique totale), induisant alors une production endogène de corps cétoniques. Ses indications chez l'enfant sont maintenant mieux connues, et son utilisation augmente depuis les années 1990, dans les pays anglo-saxons et en France, avec une efficacité reconnue dans plus de 30 % des cas d'épilepsie pharmacorésistante avec crises fréquentes. Il constitue également le traitement de certaines maladies du métabolisme énergétique. Ses mécanismes d'action sont multiples : modulation de la neurotransmission, action anticonvulsivante propre des corps cétoniques, stimulation de la biogenèse mitochondriale, effet neuroprotecteur. Des progrès ont été réalisés dans sa mise en œuvre, avec une diversification des aliments et recettes, et une simplification des modalités de calcul de la proportion fixe entre lipides et non-lipides, mais son application demeure complexe pour les familles. Sa mise en œuvre nécessite une éducation approfondie et un suivi rapproché, par un service hospitalier spécialisé en neurologie pédiatrique ou en maladies du métabolisme. La tolérance de ce régime au long cours est bonne, avec une supplémentation vitaminique et en oligoéléments adéquate.

Mots-clés : Épilepsie pharmacorésistante – épilepsie de l'enfant – cétose – régime thérapeutique – régime hyperlipidique – régime cétogène.

Summary

Ketogenic diet has been created in the early 20th century, after the discovery of the anticonvulsant properties of fasting, and ketosis. This therapeutic diet is based on a severe restriction of carbohydrate, and a massive increase of lipids (70% to 90% of energetic ratio), generating the production of ketosis. Its therapeutic indications are well known in children, and the diet is more prescribed since the 90s, with an efficacy in more than 30% of intractable epilepsies. This diet also represents the treatment of some metabolic diseases. Its mechanisms of action are now clarified, i.e., a modulation of the neuro transmission, an anticonvulsivant effects of ketone bodies, a stimulation of mitochondrial biogenesis, and neuroprotective effects. Progresses have been reached in ketogenic diet initiation, with the diversification of food and recipes, and the simplification of calculation for the fixed lipid/non lipid ratio; however its application remains complex for the families. This treatment must be introduced and carefully followed in specialized centers (pediatric neurology or inherited metabolic diseases). Long term tolerability is better nowadays assuming vitamins and mineral supplementation.

Key-words: Intractable epilepsy – childhood epilepsy – ketosis – diet therapy – hyperlipidic diet – ketogenic diet.

Correspondance :

Anne de Saint-Martin
Service de pédiatrie 1
Hôpital de Hautepierre
1, avenue Molière
67098 Strasbourg cedex
anne.desaintmartin@chru-strasbourg.fr

Les régimes

Introduction

Le régime céto-gène est un régime thérapeutique proposé dans les épilepsies pharmacorésistantes de l'enfant, conçu en 1924, à la suite de l'observation des effets positifs du jeûne (et donc de la cétose) sur l'épilepsie. Il est actuellement redécouvert, et largement utilisé dans les pays anglo-saxons depuis une vingtaine d'années, comme alternative intéressante aux polythérapies médicamenteuses chez l'enfant.

Ce régime est déroutant à plus d'un titre, avec une diminution importante des glucides et une augmentation de la portion lipidique à 70-90 % de l'apport énergétique total.

Ses indications sont actuellement élargies à certaines maladies du métabolisme énergétique, dont il constitue le traitement principal.

Ses mécanismes d'action antiépileptique sont mieux connus actuellement, de même que ses effets métaboliques et sa tolérance au long cours chez l'enfant. De grands progrès ont été accomplis au cours des dernières années afin de diversifier l'alimentation proposée à l'enfant, mais sa mise en œuvre demeure contraignante et nécessite une éducation familiale rapprochée.

Historique

L'utilisation du jeûne dans l'épilepsie remonte à l'Antiquité, et son efficacité est décrite par Hippocrate. Au cours des années 1920, les seuls traitements antiépileptiques disponibles, le phéno-barbital et les bromures, n'ont qu'un potentiel anticonvulsivant insuffisant, avec des effets sédatifs importants. Le traitement par le jeûne prolongé est alors proposé, et une disparition des crises est observée chez certains patients. Afin de permettre une production de corps cétoniques, au long cours, sans déperdition calorifique ni protéique, une alimentation « céto-gène » est conçue à la *Mayo Clinic*, aux États-Unis, en 1921. Ce régime, très pauvre en hydrates de carbone et très riche en lipides, a alors une efficacité reconnue sur l'épilepsie [1-4].

Néanmoins, avec l'avènement des nouveaux médicaments antiépileptiques

plus efficaces et mieux tolérés, ce traitement diététique contraignant tombe en désuétude. Il est redécouvert dans les années 1970, puis 1990, avec des résultats parfois spectaculaires chez des enfants traités pour épilepsie pharmacorésistante. Cette alternative thérapeutique non médicamenteuse suscite alors, dans les pays anglo-saxons, l'intérêt des familles concernées.

Depuis les années 1990, des études contrôlées confirment son efficacité, de nombreux travaux de recherche sont publiés, et un consensus international voit le jour en 2009. Sa pratique s'élargit en France, depuis les années 2000, au sein des services spécialisés en épileptologie pédiatrique.

Indications et efficacité

Épilepsies réfractaires

- Certaines épilepsies du jeune enfant, avec crises fréquentes, semblent plus sensibles à ce régime :
 - syndrome de West résistant au traitement habituel ;
 - état de mal myoclonico-astatique (syndrome de Doose) ;
 - syndrome de Dravet ;
 - décompensation d'une épilepsie partielle non chirurgicale, avec crises fréquentes, notamment au cours de la sclérose de Bourneville.

Ce traitement est également indiqué au cours d'états de mal réfractaires, par voie entérale.

En cas d'efficacité, ce régime est alors proposé pour une durée de 3 mois à 2 ans, en fonction de l'évolution de l'enfant [5].

- De nombreuses études ont été menées, démontrant une réponse variable en fonction des épilepsies traitées. Une étude randomisée, conduite, en 2008, sur 145 enfants, a montré une réduction de plus de 50 % des crises dans 38 % des cas [6]. Plusieurs études confirment également l'efficacité du régime céto-gène lors d'états de mal réfractaires de l'enfant et de l'adulte [7, 8].

Maladies métaboliques

Ce traitement diététique est également indiqué pour certaines maladies du

métabolisme énergétique, avec déficit enzymatique affectant le transport du glucose ou sa dégradation dans le cycle de Krebs.

Déficit en transport du glucose intracérébral : maladie de De Vivo

Cette maladie métabolique a été découverte en 1991, par De Vivo, chez un enfant atteint d'encéphalopathie avec épilepsie et mauvaise tolérance au jeûne. Cette atteinte neurologique est secondaire à un défaut du transport du glucose intracérébral, à travers la barrière hémato-encéphalique et au sein des cellules cérébrales, par déficience du transporteur du glucose GLUT1. Le diagnostic est évoqué devant une hypoglycorachie, et confirmé par l'identification d'une mutation du gène *SLC2A1*. Depuis les premières descriptions, le phénotype s'est considérablement élargi :

- mouvements anormaux paroxystiques à l'effort ;
- ataxie paroxystique ;
- épilepsie avec crises généralisées ;
- absences ;
- chutes et déficience mentale ;
- déficience sévère avec épilepsie précoce et microcéphalie ;
- malaises inexplicables au jeûne...

Le traitement de cette maladie repose essentiellement sur le régime céto-gène au long cours, seul moyen de restaurer un apport énergétique cérébral suffisant. L'évolution est alors le plus souvent favorable, notamment pour les symptômes paroxystiques à l'effort ou au jeûne, et plus lente sur le plan cognitif. Ce traitement est d'autant plus efficace sur le développement qu'il est mis en œuvre précocement [9].

Déficit en pyruvate déshydrogénase

La pyruvate déshydrogénase (PDH) permet la transformation de l'acide pyruvique en acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) au terme de la glycolyse. Un défaut de production de l'acétyl-CoA entrave le fonctionnement du cycle de Krebs et la production énergétique mitochondriale. Le diagnostic de déficit en PDH est évoqué devant une encéphalopathie à début précoce, avec épisodes de décompensations en contexte infectieux, associée parfois à une neuropathie périphérique

et/ou une anomalie du corps calleux. Le bilan biologique retrouve une élévation de l'acide lactique et de l'acide pyruvique, et le diagnostic biologique est confirmé par l'étude de l'activité de la PDH sur fibroblastes. Certaines formes sont sensibles à la vitamine B₁. Là encore, le régime cétogène permet une amélioration fonctionnelle et neurologique chez ces patients.

Déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale

Certaines maladies avec déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale sont accompagnées d'épilepsie sévère. L'utilisation du régime cétogène a pu améliorer nettement le contrôle de l'épilepsie, mais également les symptômes neurologiques associés, du moins pour certains patients. Néanmoins, dans certains cas, ce régime peut être mal toléré, avec risque d'atteinte hépatique sévère. Sa prescription reste limitée et doit uniquement être proposée dans des centres spécialisés.

Contre-indications

Au-delà des limites liées à la compréhension du régime et à l'adhésion familiale, il existe certaines contre-indications médicales formelles :

- les maladies du métabolisme de la β-oxydation des acides gras ;
 - les déficits de la néoglucogénèse, de la cétogénèse et de la cétolyse ;
 - l'insuffisance hépato-cellulaire.
- Par ailleurs, l'association à certains traitements antiépileptiques demande un renforcement de la surveillance, en raison du risque de lithiase rénale.

Physiopathologie

• **Les modifications métaboliques** de ce régime ont été largement étudiées chez le rongeur, et sont mieux connues chez l'homme. La diminution massive de glucides et l'augmentation de l'apport de lipides diminuent la voie de la glycolyse et stimulent la voie de la β-oxydation des acides gras, qui alimente alors le cycle de Krebs par la formation d'acétyl-CoA (figure 1).

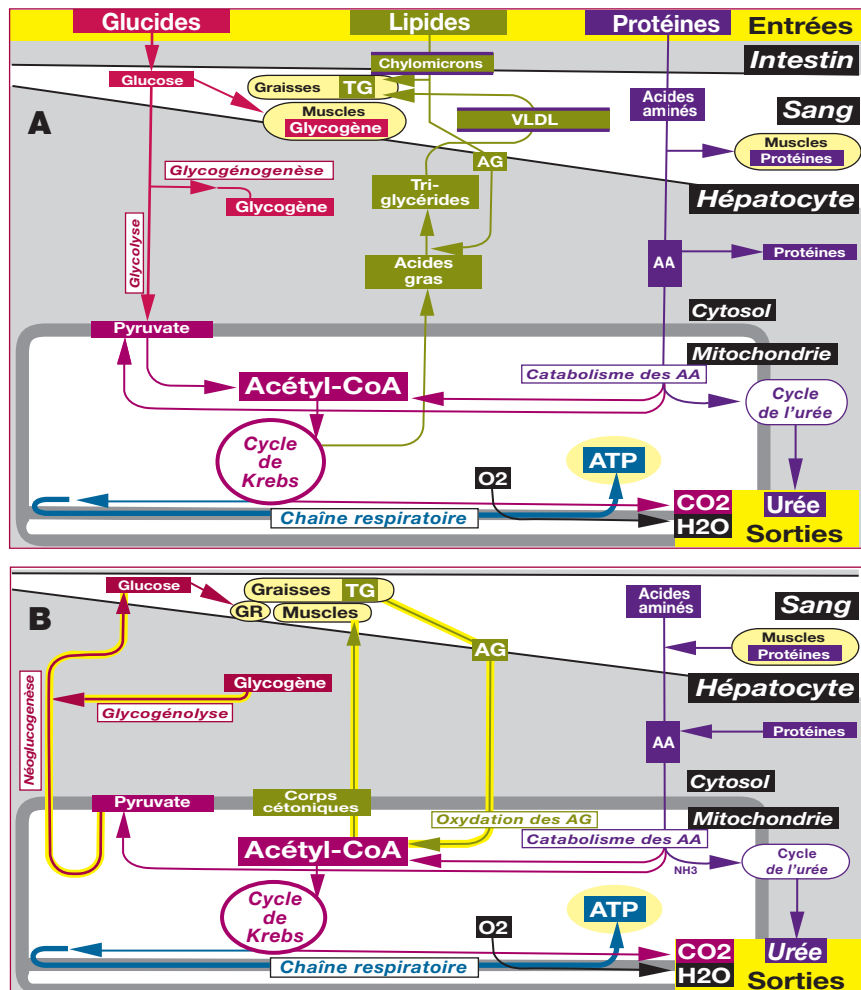


Figure 1. A. Voies métaboliques lors d'une alimentation normale. B. Voies métaboliques lors d'un régime cétogène.

Les corps cétoniques produits en grande quantité pénètrent dans les cellules des différents tissus, y compris le système nerveux central, où ils alimentent le cycle de Krebs avec la production d'ATP. Le métabolisme oxydatif neuronal est réduit, alors que le métabolisme des astrocytes est augmenté durant le régime cétogène [10, 11] (figure 2).

• **Les actions anticonvulsivante** (arrêt des crises) et **antiépileptique** (effet à plus long terme sur les circuits épileptiques sous-jacents) de ce régime sont maintenant reconnues. Ses différents mécanismes d'action font l'objet de nombreuses recherches [12] :

- modulation de la neurotransmission avec diminution du glutamate et augmentation du GABA, inhibiteur ;

- stimulation de la biogenèse mitochondriale et modification du milieu cellulaire ;
- action anticonvulsivante directe des corps cétoniques ;
- rôle anticonvulsivant du 2-déoxyglucose, du fructose 1,6-phosphate ;
- action neuroprotectrice.

Principes, mise en œuvre et suivi du régime

Principes

Le régime repose sur une proportion fixe entre lipides et non-lipides (glucides + protéines) de tous les plats et repas administrés à l'enfant. Cette proportion

Les régimes

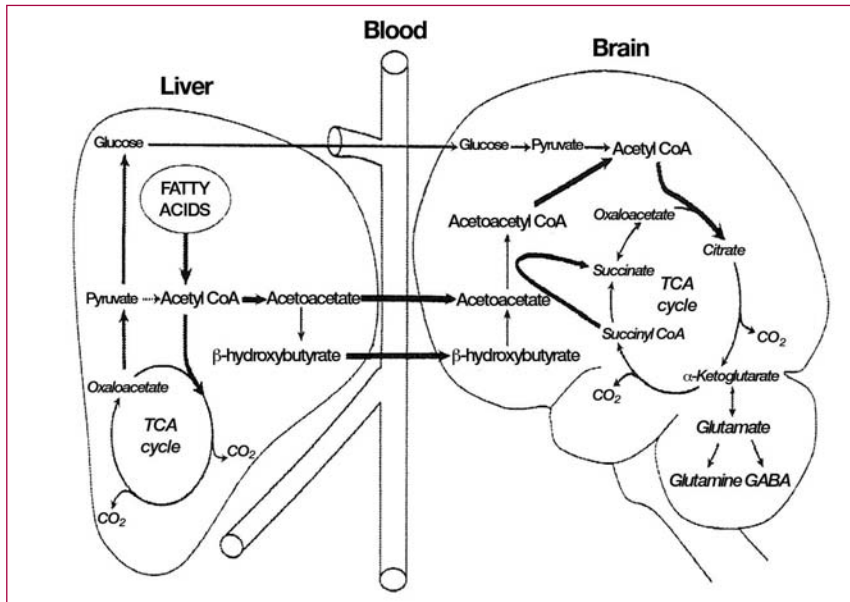


Figure 2. Métabolisme cellulaire (foie, cerveau).

est établie par le prescripteur, en fonction de l'indication et de l'âge de l'enfant (en général, un ratio de 3/1, soit 3 g de lipides pour 1 g de glucides + protéines).

- La quantité de glucides est extrêmement réduite. Ainsi, sont interdits : les aliments à base de farine (pain, pâtes), à base de pommes de terre, le riz et les aliments sucrés (de même que tout excipient sucré, notamment médicamenteux).

- La nature des lipides utilisés a fait l'objet de plusieurs recherches (triglycérides à chaîne moyenne ? Lipides riches en acides gras polyinsaturés ? Lipides riches en oméga 3 ?), mais sans conclusion claire quant à leur efficacité respective.

Les plats doivent être réalisés selon des recettes préétablies, en pesant tous les ingrédients. Ce régime nécessite donc une éducation diététique intensive et une disponibilité des familles.

Mise en œuvre

Les pratiques varient beaucoup d'un centre à un autre. Un consensus international a vu le jour, en 2009, et a permis d'unifier les méthodes de mise en œuvre et de suivi [13].

- **Une visite initiale** est toujours nécessaire avec le neuropédiatre prescripteur, le diététicien et la famille, afin d'informer,

et d'évaluer la faisabilité et l'adhésion de la famille.

- Une évaluation biologique préliminaire permet d'exclure une contre-indication métabolique éventuelle.

- La ration quotidienne est ensuite calculée en fonction du poids de l'enfant, de la quantité de calories et de la quantité minimale de protéines nécessaires à la croissance de l'enfant. Puis des recettes sont élaborées en respectant ce ratio, ainsi que les goûts de l'enfant. Pour les enfants recevant une alimentation

liquide (nourrissons, ou alimentation par gastrostomie), il existe une formulation prête à l'emploi (Kétocal®).

- **L'introduction du régime se fait en milieu hospitalier**, en raison du risque d'hypoglycémies initiales consécutif à la baisse brutale des apports glucidiques, et du risque de vomissements initiaux. Une cétose est obtenue en général en 24 heures, et doit être mesurée de façon quotidienne initialement. Une comptabilité des crises sur un agenda est demandée, afin d'évaluer l'efficacité du régime.

- **La famille reçoit une éducation complète** diététique, mais également technique. La diététicienne propose des recettes pour la sortie de l'hôpital et reste en lien avec les parents. Un outil informatique d'éducation a été conçu par notre équipe, en octobre 2012, sous forme d'un site Internet sécurisé, permettant de simplifier le calcul et la création de recettes variées, adaptées à la ration de l'enfant (« Cétojaime ») [14] (tableau I).

Suivi et complications

La surveillance est initialement mensuelle, puis trimestrielle. L'efficacité, parfois obtenue au bout de quelques jours, peut être constatée au bout de 3 mois dans certains cas.

- **Suivi clinique** : croissance, tolérance et efficacité sur l'épilepsie et l'éveil de l'enfant. La ration alimentaire de l'enfant est réévaluée, en fonction de son poids et de sa satiété. Le ratio du régime peut être progressivement élargi en fonction

Les points essentiels

- Le régime cétogène est un régime très pauvre en glucides, très riche en lipides (70 à 90 % de l'apport énergétique total), qui induit une modification du métabolisme corporel avec production de corps cétoniques.
- Ce régime est un régime thérapeutique utilisé dans les épilepsies résistantes de l'enfant, avec une efficacité reconnue.
- Il constitue également le traitement de certaines maladies du métabolisme énergétique.
- La production de corps cétoniques constitue un apport énergétique suffisant pour le cerveau et les différents organes demandeurs, et compense la diminution d'apports de glucides.
- Les mécanismes d'action anticonvulsivants et antiépileptiques de ce régime sont maintenant mieux connus.
- L'instauration de ce régime contraignant nécessite un suivi médical et diététique strict, et demande une éducation parentale poussée.
- Grâce aux apports vitaminiques et en oligoéléments complémentaires, la fréquence des effets secondaires lors d'une utilisation au long cours est très faible.

Tableau I. Exemples de déjeuners cétogènes (extraits du site Internet sécurisé « Cétojaime » [14]).

Déjeuner cétogène (classique)	Déjeuner cétogène (recettes)
Omelette-champignons	Papillote de choucroute au saumon
Laitue-mayonnaise	Crumble pomme-framboises
Crème fraîche vanillée	

Conclusion

L'utilisation du régime cétogène reste une option de choix pour une épilepsie sévère de l'enfant qui a fait la preuve de sa résistance au traitement médicamenteux adéquat, mais également pour certaines maladies métaboliques. Ses résultats peuvent parfois être spectaculaires, et ses mécanismes en sont mieux connus. Son utilisation pourrait parfois être plus précoce, mais sa mise en œuvre demeure contraignante. Les progrès sont toutefois considérables dans l'accompagnement, la réduction des effets secondaires et l'éducation des familles. Ses mécanismes d'action ouvrent la voie à de nombreuses recherches dans le champ de l'épileptologie et de la neuroprotection.

de l'efficacité observée. La surveillance régulière de la cétonurie permet de vérifier la production de corps cétoniques.

- **Suivi biologique** : bilan lipidique, fonction hépatique et pancréatique, vitamines, sélénium, carnitine dans certains cas.

Paradoxalement, le profil lipidique est rarement perturbé chez ces enfants et ce, en raison de la dégradation de l'ensemble des lipides par la β -oxydation. Lorsque le régime est poursuivi au-delà de 3 mois, une supplémentation vitaminique et en oligoéléments est nécessaire, sans excipient glucidique.

- **Une surveillance échographique rénale est également proposée.** En effet, il existe un risque de lithiase rénale, notamment lors de l'utilisation d'antiépileptiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. L'utilisation de citrate de potassium est alors systématiquement proposée afin d'alcaliniser les urines [15].

- **La durée du régime** peut atteindre 2 ans en cas d'efficacité. Souvent, le contrôle de l'épilepsie est alors maintenu après l'arrêt progressif du régime. Il est parfois proposé sur une durée plus longue, à un ratio moins élevé, notamment pour le déficit en transporteur du glucose GLUT1.

- **Complications du régime** : les études rétrospectives décrivent des complications, essentiellement secondaires aux carences vitaminiques, calciques, ou en oligoéléments (croissance staturale, carence martiale, fractures). Ces complications peuvent être prévenues par l'administration de compléments vitaminiques. Lorsque des modifications des lipides plasmatiques ont été observées, elles sont réversibles à l'arrêt du régime. Il n'a pas été retrouvé d'athérosclérose chez les patients traités au long cours [16].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Références

- [1] Guelpa G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. *Rev Ther Med-Chir* 1911;78:8-13.
- [2] Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 1921;99:1037-9.
- [3] Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921;2:307.
- [4] Peterman MG. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy: a preliminary report. *Am J Dis Child* 1924;28:28-33.
- [5] Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 2007;119:535-43.
- [6] Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-6.
- [7] Kossoff E. The Fat is in the Fire: ketogenic diet for refractory status epilepticus. *Epilepsy Curr* 2011;11:88-9.
- [8] Nabbut R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRE). *Epilepsia* 2010;51:2033-7.
- [9] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* 2012;100:272-7.
- [10] Linard B, Ferrandon A, Koning E, et al. Ketogenic diet exhibits neuroprotective effects in hippocampus but fails to prevent epileptogenesis in the lithium-pilocarpine model of mesial temporal lobe epilepsy in adult rats. *Epilepsia* 2010;51:1829-36.
- [11] Melo TM, Nehlig A, Sonnewald U. Neuronal-glia interactions in rats fed a ketogenic diet. *Neurochem Int* 2006;48:498-507.
- [12] Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48:43-58.
- [13] Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al.; Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; Practice Committee of the Child Neurology Society; International Ketogenic Diet Study Group. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009;50:304-17.
- [14] www.Cétojaime.com (site Internet sécurisé).
- [15] Bergqvist AG. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don't's. *Epilepsy Res* 2012;100:261-6.
- [16] Patel A, Pyzik PL, Turner Z, et al. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia* 2010;51:1277-82.