Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p><u>Données non spécifiques communes aux populations adulte et enfant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les recommandations HAS et du NICE 2020 ; ▪ Un consensus d'expert sur l'état de mal épileptique des Société de réanimation de langue française (SRLF) et la Société française de médecine d'urgence (SFMU) 2018 ; ▪ Une revue systématique de la littérature, Cochrane (2020), évaluant l'intérêt du régime cétoène et d'autres traitements diététiques ; ▪ Une revue de la littérature (2018) évaluant l'intérêt du régime cétoène sur les fonctions cognitives ; <p><u>Données non spécifiques – population pédiatrique (de 1 à 18 ans) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trois consensus d'experts : Child Neurology Society, Ligue internationale contre l'Épilepsie (ILAE), Société argentine de Neuro-pédiatrie ▪ Une méta-analyse (2020) évaluant l'intérêt du régime cétoène chez des enfants de 1 à 18 ans atteints d'épilepsie réfractaire. <p><u>Données non spécifiques – population adulte (≥ 18 ans) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Une méta-analyse (2018) évaluant l'intérêt du régime cétoène chez l'adulte ▪ Une revue (2020) évaluant l'intérêt du régime cétoène chez l'adulte en état de mal épileptique ▪ Les recommandations de l'Académie américaine de neurologie (2020) <p><u>Données spécifiques - population pédiatrique (de 1 à 18 ans) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 études spécifiques dont 1 étude contrôlée randomisée sur 45 patients suivis 3 mois et 3 études prospectives ; <p><u>Données spécifiques - population adulte (≥ 18 ans) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 étude contrôlée randomisée, monocentrique, sur 6 mois visant à comparer un régime cétoène avec une formule nutritionnelle (KETOCAL 4:1) par rapport au régime seul sur le 1er mois (initiation).
---------------------	---

<p>Éléments conditionnant le SA/SR :</p> <p>Spécifications techniques :</p>	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel</p>
<p>Modalités de prescription et d'utilisation :</p>	<p><u>Modalités de prescription</u> : La prescription initiale et le renouvellement doivent être réalisés par un spécialiste hospitalier (neurologue ou neuropédiatre).</p> <p>La quantité de KETOCAL 4 :1 à administrer dépend de l'âge, du poids et de l'état clinique du patient.</p> <p>L'instauration d'un régime cétogène impose une hospitalisation, qui pourra être répétée lors du suivi. Il est recommandé d'instaurer une surveillance clinique (croissance, évolution pondérale, fréquence des crises) et une surveillance biologique (impliquant notamment une autosurveillance régulière de la présence de corps cétonique dans les urines). Cette surveillance consiste également à prévenir l'apparition de carences et à dépister d'éventuelles complications.</p> <p><u>Modalités d'utilisation</u> :</p> <p>Chez l'enfant, KETOCAL 4 :1 poudre, est destiné à être utilisé par voie orale ou entérale.</p> <p>Chez l'adulte, KETOCAL 4 :1 poudre, est destiné à être utilisé par voie orale uniquement, en complément d'une alimentation cétogène.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.</p>
<p>Population cible :</p>	<p>A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée dans les deux populations concernées. A titre informatif, en 2018 et 2019, la population rejointe des enfants est d'environ 550 patients. La population cible des adultes est très limitée, estimée à moins de 20 patients par an.</p>

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

La demande de modification d'inscription porte sur une extension des indications.

01.1. MODELES, REFERENCES ET CONDITIONNEMENT

KETOCAL 4 :1 existe sous 2 présentations qui sont des formules prêtes à l'emploi :

- KETOCAL 4 :1, non aromatisé, boîte de 300g
 - ▶ 1 boîte
 - ▶ 6 boîtes
- KETOCAL 4 :1, arôme vanille, boîte de 300g
 - ▶ 1 boîte
 - ▶ 6 boîtes

01.2. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications définies sur la LPPR, à savoir :

« Traitement nutritionnel des patients de plus de 1 an et jusqu'à 18 ans lorsqu'un régime cétogène est initié dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux ».

La demande de modification des conditions d'inscription porte sur une extension de ces indications aux sujets adultes :

« Traitement nutritionnel **des adultes (18 ans et plus)** lorsqu'un régime cétogène est initié dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux.

Chez l'adulte, KETOCAL 4 :1 poudre, est destiné à être utilisé par **voie orale uniquement**, en complément d'une alimentation cétogène ».

01.3. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Régime cétogène par mesures diététiques seules

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande de renouvellement d'inscription LPPR.

Le DM a été évalué pour la première fois par la Commission en 2014. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 6 Novembre 2015 (Journal officiel du 10 Novembre 2015) : codes LPP 1187331, 118733, 1181185 et 1100838.

¹ Arrêté du 06 novembre 2015 portant renouvellement d'inscription de NEOCATE et NEOCATE ADVANCE, modification des conditions d'inscription de NEOCATE ADVANCE et inscription de NEOCATE ACTIVE et de KETOCAL de la société NUTRICIA NUTRITION CLINIQUE au titre 1er de la LPP prévue à l'article L. 165-1 du (LPP) du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/>

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet s'agissant d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

KETOCAL a fait l'objet d'un avis par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ANSES (anciennement AFSSA) le 19 Décembre 2002.

Par ailleurs, KETOCAL 4 :1 a fait l'objet d'une déclaration à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) le 05 Août 2016. Cette déclaration fait suite à la modification du graphisme de l'étiquetage et à l'ajustement de la composition nutritionnelle pour correspondre aux dernières recommandations issues de consensus européens sur la nutrition.

03.2. DESCRIPTION

KETOCAL 4:1 est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Il s'agit d'une présentation sous forme de poudre, destinée à être utilisée seule ou en association, par voie orale ou entérale.

KETOCAL 4 :1 est un mélange de lipides, glucides et protéines dans un ratio 4 :1 (4g de lipides sous forme de triglycérides à chaîne longue pour 1g de glucides et protéines).

NUTRIMENTS	Pour 100g de produit	Pour 100 ml reconstitués à 21,3%
Energie, kcal (KJ)	703 (2897)	150 (617)
Protéines (g)	14,4	3,0
Glucides (g)	2,9	0,62
Lipides totaux (g)	69,2	14,7
- Saturés	26,7	5,7
- Mono insaturés	22,8	4,9
- Poly insaturés	19,7	4,2

Rapport lipides (triglycérides à chaînes longues) : glucides + protéines	Ratio 4 :1
--	------------

Dans la formule Vanille s'ajoute en plus de KETOCAL 4 :1 (forme neutre) des arômes (vanille) et un édulcorant artificiel (sucralose).

KETOCAL 4 :1 contient du lait et de la lécithine de soja.

A conserver de préférence dans un endroit frais et sec. Une fois ouvert, la poudre doit être utilisée dans un délai de 1 mois. Le produit reconstitué doit être conservé au réfrigérateur et consommé dans les 24h.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

KETOCAL 4 :1 est un produit composé essentiellement de lipides, pauvre en protéines et en hydrate de carbone (dans un ratio de 4 :1) qui impose à l'organisme d'utiliser les graisses comme source d'énergie. Cette énergie est produite par les lipides *via* la bêtaoxydation mitochondriale qui conduit à la production de corps cétoniques utilisés comme carburant par

le cerveau. Le mécanisme exact de l'action anticonvulsivante du régime cétogène est encore inconnu.

Ce produit est présenté comme formulé pour répondre aux besoins nutritionnels lorsqu'un régime cétogène est initié. L'apport recommandé doit être déterminé par un professionnel de santé, en fonction notamment de l'âge du patient, de son poids et de son état clinique.

KETOCAL 4 :1 peut être utilisé comme seule source d'apport pour les enfants de 1 à 10 ans et comme supplément nutritionnel pour les enfants de plus de 10 ans, les adolescents et les adultes.

04 SERVICE ATTENDU / RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 07/10/2014², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V en soulignant le caractère de praticabilité du produit dans le cadre de ce régime, sur la base des éléments suivants :

- 3 études prospectives spécifiques non contrôlées sur 85 patients, avec un suivi maximum de 1 an ;
- Les recommandations du NICE (2012) ;
- Un consensus international d'experts validé par la Child Neurology Society (2008) ;
- Une revue systématique de la Cochrane (2012) évaluant l'intérêt du régime cétogène et d'autres traitements diététiques ;
- 7 études prospectives non spécifiques dont une contrôlée évaluant chez des enfants avec une épilepsie sévère et réfractaire au traitement médical, l'effet du régime cétogène en ajout à la polythérapie médicamenteuse versus l'absence d'intervention (polythérapie médicamenteuse seule).

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques transmises sont présentées en fonction des sous-populations de patients épileptiques suivantes qu'elles prennent en compte :

- Pédiatrique et adulte ;
- Pédiatrique ;
- Adulte.

Données non spécifiques communes à la population pédiatrique et adulte

Concernant les données non spécifiques communes aux enfants et aux adultes, la demande s'appuie sur plusieurs recommandations professionnelles et consensus d'experts relatifs au régime cétogène :

- 2 guides HAS^{3,4} ;
- 1 recommandation HAS⁵ ;

² Avis de la Commission du 07 octobre 2014 relatif à KETOCAL, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. HAS. 2014. www.has-sante.fr

³ Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée. Epilepsies graves. HAS. 2007. <http://www.has-sante.fr>

⁴ Haute Autorité de Santé Actes et prestations – Affections de longue durée. Epilepsies graves. Les parcours de soins. HAS. 2016 <https://www.has-sante.fr>

- 1 recommandation du NICE ⁶ ;
- 1 consensus d'expert de la Société de réanimation de langue française (SRLF) et la Société française de médecine d'urgence (SFMU)⁷.

En complément, 2 publications sont transmises :

- Cochrane Martin-McGill *et al* ⁸ (2020)
- Van Berkel *et al* ⁹ (2018).

Recommandations HAS				
Publications	Date	Population concernée	Recommandation	Mention de l'utilisation d'une formule prête à l'emploi
Guide HAS - Affection de longue durée : Épilepsies graves ³	2007	Essentiellement chez l'enfant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le régime cétogène, contraignant, est d'indication rare dans les épilepsies pharmacorésistantes ; ▪ L'instauration de ce régime impose une hospitalisation, qui pourra être répétée lors du suivi. 	OUI
Guide HAS - Actes et Prestations – ALD – Les parcours de soins : Épilepsies graves ⁴	2016	Essentiellement chez l'enfant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Régime cétogène et KETOCAL = options thérapeutiques ; ▪ La prescription et le renouvellement doivent être réalisés par un spécialiste hospitalier. 	OUI
Recommandations et bonnes pratiques HAS – Épilepsies : prise en charge des enfants et des adultes ⁵	2020	Enfants et adolescent	Régime cétogène cité comme une option thérapeutique sans toutefois détailler ses modalités de prise en charge.	NON

⁵ Haute Autorité de Santé. Recommandations et bonnes pratiques. Epilepsies : prise en charge de l'enfant et de l'adulte. HAS. 2020. <https://www.has-sante.fr>

⁶ Nice.org.uk. 2020. Overview | Epilepsies: Diagnosis And Management |Guidance |NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#referral-for-complex-or-refractory-epilepsy> [consulté le 15/12/2020]

⁷ SFRL, SFMU. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (à l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson). Recommandations formalisées d'Experts. 2018

⁸ Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 11

⁹ Van Berkel AA, IJff DM, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. *Epilepsy Behav.* 2018;87:69-77

Autres recommandations				
Publications	Date	Population concernée	Recommandation	Mention de d'utilisation d'une formule prête à l'emploi
Recommandation du NICE⁶ : Épilepsie : diagnostic et prise en charge	2020*	Les enfants et jeunes adultes	En cas d'épilepsie réfractaire au traitement médicamenteux, le patient doit être dirigé vers un pédiatre spécialiste de l'épilepsie pour envisager une prise en charge par régime cétogène	NON
Consensus d'expert de la Société de réanimation de langue française (SRLF) et la Société française de médecine d'urgence (SFMU)⁷ 25 experts¹⁰	2018	A l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson	En cas d'échecs successifs des traitements médicamenteux de premières intentions dans certains cas d'EME super-réfractaires, le recours à d'autres thérapeutiques peut être envisagé, comme l'adjonction d'antiépileptiques, un régime cétogène, ou une corticothérapie ± immunothérapie. (Accord fort)	NON

*Date de dernière actualisation

Revue Cochrane Martin-McGill et al. (2020)⁸

Une revue de la littérature systématique citée lors du premier avis en 2015 (Cochrane, 2012)¹¹ a été actualisée en 2020. Une recherche a été menée dans des bases de données médicales relatives à des essais cliniques sur des adultes ou des enfants atteints d'épilepsie lorsqu'un régime cétogène était comparé à d'autres traitements.

Treize études contrôlées randomisées (932 participants) ont été retenues dont 10 chez l'enfant de 4 mois à 18 ans et 3 chez l'adulte. La durée des essais était entre 2 et 16 mois. Les stratégies comparées étaient :

- Régime cétogène *versus* soins habituels ;
- Régime cétogène *versus* un autre type de régime cétogène ou des modalités d'initiations différentes.

Chez l'enfant : Les principaux résultats rapportent que, dans les groupes de traitement avec régime cétogène les enfants sont jusqu'à 3 fois plus sujets à être libérés de toute crise et jusqu'à 6 fois plus sujets d'avoir une réduction de la fréquence de leur crises ≥ 50 % par rapport aux enfants des groupes contrôles. La différence d'efficacité entre le régime cétogène classique et le régime modifié d'Atkins (MAD)¹² est très hétérogène entre les différents essais et ne permet pas de conclure quant à la supériorité de l'un par rapport à l'autre.

¹⁰ Questionnaire formulé au format PICO, cotation collective et recommandations conduites avec la méthodologie GRADE. Groupe de lecture sollicité.

¹¹ Levy RG, Cooper PN, Giri P, Pulman J. ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database of systematic reviews 2012, Issue 3.

¹² Le régime modifié de Atkins suit le même principe que le régime cétogène classique restreignant les apports en glucides mais pas les apports totaux en énergie ou en protéines au cours. Le ratio cétogène varie de 1 :1 à 4 :1.

Chez l'adulte : Aucune étude ne rapporte d'absence de crises chez des adultes suivant un régime cétogène. Les résultats rapportent que la réduction de la fréquence des crises $\geq 50\%$ est jusqu'à 5 fois plus importante sous régime cétogène par rapport aux groupes contrôles.

Les causes d'abandon dans l'ensemble des essais étaient l'absence d'amélioration des crises et la mauvaise tolérance du régime. Les résultats rapportent jusqu'à 5 fois plus d'abandons du traitement chez les adultes des groupes sous régime cétogène par rapport à ceux des groupes en soins habituels. Chez les enfants, le taux d'abandon rapporté est similaire quel que soit le groupe (traitement ou contrôle).

Les auteurs concluent que les 13 études avaient un risque élevé de biais de performance et de détection, en raison de la méthodologie en ouvert. Compte tenu de l'hétérogénéité des résultats retrouvés dans les études randomisées, aucune méta-analyse sur l'ensemble des études n'a été conduite. Les auteurs soulignent que la taille des échantillons des essais était petite et leurs méthodes n'étaient pas clairement renseignées. Une étude chez l'adulte (Mc Donald *et al.*¹³**Erreur ! Signet non défini.**) indique que KETOCAL a été utilisé dans la mise en place du régime cétogène.

Revue Van Berkel *et al.* (2018)⁹

Cette revue systématique a été menée dans des bases de données telles que MEDLINE, jusqu'à septembre 2017. Elle vise à dresser un panorama complet des effets cognitifs décrits chez les enfants et adultes épileptiques sous régime cétogène. Parmi les critères de sélection des études figure la mesure de paramètres de cognition tels que la vigilance, le langage, l'adaptabilité et la cognition globale. Au total, 33 études ont été retenues : 5 rapports de parents, 12 études rétrospectives, 15 études prospectives et 1 étude contrôlée randomisée.

Les principaux résultats rapportent une amélioration chez l'enfant et chez l'adulte des fonctions cognitives subjectives (expérience du patient) après traitement par régime cétogène : principalement la vigilance, l'attention, la concentration et la cognition globale. L'évaluation objective des fonctions cognitives au moyen de tests neuropsychologiques standardisés rapporte une amélioration sur l'attention chez l'enfant et l'adulte (pas d'effet observé sur la cognition globale).

D'un point de vue méthodologique, cette revue descriptive inclut des études de faible qualité méthodologique (seule 1 étude contrôlée randomisée sur les 33 retenues). De nombreuses données sont manquantes.

Données non spécifiques relatives à la population Pédiatrique (1 à 18 ans)

Concernant les données non spécifiques portant sur des populations pédiatriques, le demandeur appuie sa demande sur :

- 3 consensus d'experts :
 - Consensus d'experts approuvé par la société savante de Neurologie pédiatrique (Child Neurology Society)¹⁴,
 - Consensus d'experts de la Ligue internationale contre l'Épilepsie (ILAE)¹⁵,

¹³ McDonald TJW, Henry-Barron BJ, Felton EA, Gutierrez EG, Barnett J, Fisher R, *et al.* Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A randomized trial. *Seizure*. 2018; 60:132-8

¹⁴ Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, Blackford R, *et al.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92

<p>la Société argentine de Neuro-pédiatrie¹⁶</p> <p>29 experts argentins</p>	<p>patients peuvent être candidats pour ce régime</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les patients ayant un déficit en protéine de transport du glucose de type 1 GLUT-1 ou un déficit en pyruvate déshydrogénase, le régime cétogène classique est le traitement de choix 	<p>Le consensus indique que le neuropédiatre est également chargé de prescrire des formulations à faible teneur en glucides.</p>
--	---	--

Méta-analyse Sourbron et al. (2020)¹⁷

Cette revue de la littérature a pour objectif d'analyser l'efficacité et la tolérance du régime cétogène et du régime modifié d'Atkins à partir d'essais contrôlés randomisés chez des enfants de 1 à 18 ans atteints d'épilepsie réfractaire. Une méta-analyse a été conduite sur les 5 études cliniques incluses (N=472).

Le critère de jugement principal est la réduction du nombre des crises $\geq 50\%$.

Le groupe contrôle recevait un régime placebo, dont l'impact sur l'épilepsie était considéré comme nul, ou ne recevait aucun régime alimentaire particulier. Le groupe expérimental recevait soit un régime cétogène classique soit le régime modifié de Atkins (MAD).

Les résultats rapportent une réduction du nombre des crises $\geq 50\%$ significativement différente entre le groupe expérimental et le groupe contrôle avec un RR = 5,1 (IC₉₅ % : 3,18-8,21, p < 0,001).

La proportion de patients avec une réduction des crises $\geq 50\%$ est égale pour les deux groupes expérimentaux : régime cétogène 0,52 (IC₉₅ % : 0,29-0,74) et régime modifié de Atkins 0,52 (IC₉₅ % : 0,42-0,61).

Les effets indésirables étaient : troubles gastro-intestinaux (nausée/vomissement, diarrhée et constipation) (30%).

D'un point de vue méthodologique cette méta-analyse a été menée sur de nombreuses bases de données et sur une grande période (jusqu'en septembre 2019). Elle a été menée sur des études cliniques avec des petites tailles d'échantillons (de 40 à 145 patients), une durée de suivi limitée (principalement entre 3 et 6 mois) et en ouvert. La méta-analyse quantitative rapporte une différence significative entre les deux groupes concernant le jugement de critère principal.

A noter, la réduction des crises (critère de jugement principal) était évaluée d'après le recueil des patients.

Population Adulte (≥ 18 ans)

Concernant les données non spécifiques relatives à la population adulte, le dossier médico-technique s'appuie sur :

- 2 méta-analyses :
 - **Liu et al**²⁵ (2018) ;
 - Ye et al²⁶(2015), non retenue car les études analysées sont reprises dans la méta-analyse Liu²⁵.

²⁵ Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*. mars 2018;3(1):9-17

²⁶ Ye F, Li X-J, Jiang W-L, Sun H-B, Liu J. Efficacy of and Patient Compliance with a Ketogenic Diet in Adults with Intractable Epilepsy: A Meta-Analysis. *J Clin Neurol*. 2015;11(1):26.

- 4 revues de la littérature :
 - **Mahmoud et al²⁷ (2020)**, dans l'indication de mal épileptique réfractaire ;
 - Payne et al²⁸ (2011), et Klein et al²⁹ (2014), non retenues car sur la base d'études retenues dans les méta-analyses ;
 - Husari et al³⁰ (2020), non retenue car descriptive et non fondée sur une revue systématique de la littérature.
- 11 études cliniques :
 - Zare et al³¹, Kverneland et al³², 2 études contrôlées randomisées non retenues car incluses dans la revue Cochrane McGill et al.⁸,
 - Kossof et al³³, Smith et al³⁴, Nei et al³⁵, Cervenka et al³⁶ (2016), Falco-Walter et al³⁷, Cervenka et al³⁸ (2017) et Thakur et al³⁹, Gugger et al⁴⁰, Francis et al.⁴¹, non retenues en raison de faible niveau de preuve.

Par ailleurs, des recommandations internationales d'octobre 2020 ont été identifiées, émanant de l'**Académie américaine de neurologie**⁴². Elles ont été élaborées sur la base des pratiques cliniques de prise en charge des adultes traités par régime cétogène, dans le cadre d'une épilepsie (60% des patients) ou d'autres troubles neurologiques.

Les recommandations ont été établies à partir d'un questionnaire de 12 items, distribué à 20 institutions médicales internationales (dont Etats-Unis, Royaume-Uni, Europe, Australie) et portant sur environ 2 189 patients, soit en moyenne 109±92 patients par centre.

Sur la base des résultats obtenus, les experts recommandent notamment d'inclure les régimes cétogènes dans le répertoire d'options thérapeutiques des adultes ayant une épilepsie pharmacorésistante. Le régime doit être initié en centre, avec l'aide d'un professionnel de santé (diététicien, médecin, infirmier...) et associé à une analyse et un suivi des paramètres métaboliques et des corps cétoniques.

²⁷ Mahmoud SH, Ho-Huang E, Buhler J. Systematic review of ketogenic diet use in adult patients with status epilepticus. : *Epilepsia Open*. 2020;5:10-21.

²⁸ Payne N, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM et al. « The Ketogenic and Related Diets in Adolescents and Adults—a Review ». *Epilepsia* 52, no 11 2011: 1941-48

²⁹ Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC et al. « Dietary Treatment in Adults with Refractory Epilepsy: A Review ». *Neurology* 83, no 21 2014 : 1978-85

³⁰ Husari KS, Cervenka MC. The ketogenic diet all grown up—Ketogenic diet therapies for adults. *Epilepsy research*. 2020 ;162:106319.

³¹ Zare M, Okhovat AA, Esmailzadeh A, Mehvari J, Najafi MR, Saadatnia M. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran J Neurol*. 2017;16(2):72-7.

³² Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer KK, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia*. 2018;59(8):1567-76.

³³ Kossof EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EPG. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia*. 2008;49(2):316-9.

³⁴ Smith M, Politzer N, MacGarvie D, McAndrews M-P, Campo M del. Efficacy and tolerability of the Modified Atkins Diet in adults with pharmacoresistant epilepsy: A prospective observational study. *Epilepsia*. 2011;52(4):775-80.

³⁵ Nei M, Ngo L, Sirven JI, Sperling MR. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure*. juin 2014;23(6):439-42.

³⁶ Cervenka MC, Henry BJ, Felton EA, Patton K, Kossof EH. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav* EB. 2016;58:61-8.

³⁷ Falco-Walter JJ, Roehl K, Ouyang B, Balabanov A. Do certain subpopulations of adults with drug-resistant epilepsy respond better to modified ketogenic diet treatments? Evaluation based on prior resective surgery, type of epilepsy, imaging abnormalities, and vagal nerve stimulation. *Epilepsy Behav* EB. 2019;93:119-24.

³⁸ Cervenka MC, Hocker S, Koenig M, Bar B, Henry-Barron B, Kossof EH, et al. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology*. 7 mars 2017;88(10):938-43.

³⁹ Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossof EH, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 25 févr 2014;82(8):665-70.

⁴⁰ Gugger JJ, Husari K, Probasco JC, Cervenka MC. New-onset refractory status epilepticus: A retrospective cohort study. *Seizure*. janv 2020;74:41-8.

⁴¹ Francis BA, Fillenworth J, Gorelick P, Karanec K, Tanner A. The Feasibility, Safety and Effectiveness of a Ketogenic Diet for Refractory Status Epilepticus in Adults in the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care*. 1 juin 2019;30(3):652-7.

⁴² Cervenka MC, Wood S, Bagary M, Balabanov A, Bercovici E, Brown MG et al. International Recommendations for the Management of Adults Treated with Ketogenic Diet Therapies. *Neurology Clinical Practice*. October 30, 2020

Méta-analyse Liu et al. (2018)²⁵

Cette revue de la littérature a été conduite jusqu'au 10 Janvier 2017 dans plusieurs bases de données PubMed, EMBASE et COCHRANE. Elle inclut 16 études (338 patients âgés de 16 à 86 ans⁴³, parmi lesquels 209 patients ont suivi le régime cétogène). Le type de régime majoritairement proposé est le régime modifié d'Atkins (MAD ; 8 études, soit 209 patients).

Le taux combiné de patients étant libérés des crises est de 13% [1 ; 25], avec une hétérogénéité importante ($I^2=80,2\%$, $p<0,001$). Le taux combiné de réduction de $\geq 50\%$ des crises est de 53% [42 ; 63], avec une hétérogénéité importante ($I^2=57,4\%$, $p=0,002$).

Les effets indésirables étaient principalement la perte de poids ($n=63$), un taux de LDL élevé ($n=27$), une hypercholestérolémie ($n=20$).

La méta-analyse ne permet de conclure à une efficacité significative du régime cétogène, notamment en raison de nombreuses données manquantes (analyse en per-protocole sur 209/338 patients), de petites tailles d'échantillons et d'une hétérogénéité importante des études.

Revue Mahmoud et al. (2020)²⁷

Cette revue systématique a été conduite jusqu'en septembre 2018 dans plusieurs bases de données telles que MEDLINE et EMBASE. Elle inclut des études menées chez l'adulte en état de mal épileptique réfractaire (*status epilepticus*). L'objectif de cette revue est d'évaluer la tolérance et l'efficacité du régime cétogène dans cette population particulière de patients épileptiques.

Elle retient 17 études cliniques de faible niveau de preuve (dont 1 seule étude prospective et 10 cas cliniques) et porte sur 55 patients au total. Le régime cétogène avec un ratio 4 :1 est le régime cétogène plus utilisé dans les études décrites. D'après les études observationnelles retenues (38 patients), le régime cétogène a induit l'arrêt de l'état de mal épileptique chez 31 patients. Concernant les complications, les événements indésirables les plus fréquents sont l'acidose métabolique, l'hyperlipidémie et l'hypoglycémie.

En synthèse, les données non spécifiques fournies portent sur l'intérêt du régime cétogène (de plusieurs types, tels que 4 :1, 3 :1 ou Atkins modifié) dans la prise en charge d'enfants ou adultes atteints ayant une épilepsie pharmacorésistante. L'ensemble des recommandations françaises et internationales positionnent le régime cétogène comme une option thérapeutique dans ces populations. Les méta-analyses transmises rapportent une diminution de la fréquence des crises sous régime cétogène, chez l'adulte et chez l'enfant. Toutefois, les conclusions sont limitées notamment par la faible qualité méthodologique des études disponibles (essentiellement non contrôlées et rétrospectives), et par l'hétérogénéité des critères d'inclusion, ou des protocoles utilisés (choix du régime, type d'épilepsie, durée de suivi...).

Aucune recommandation ne permet de positionner l'intérêt spécifique des DADFMS prêts à l'emploi dans un tel régime. De même, les méta-analyses et études non spécifiques soutenant la demande n'avaient pas pour objectif d'étudier l'intérêt de l'utilisation de produits tels que KETOCAL, pour initier ou suivre un régime cétogène.

⁴³ Parmi les 338 patients, 2 enfants, âgés de 11 et 15 ans ont néanmoins été inclus

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Les données spécifiques transmises sont présentées en individualisant les sous-populations pédiatriques et adultes de patients épileptiques :

Titres	Effectif analysé	Type d'étude
Population Pédiatrique (1 à 18 ans)		
Karimzadeh <i>et al</i> ⁴⁴ (2019)	N=45	Prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique
Ashrafi <i>et al</i> ⁴⁵ (2017)	N=22	Prospectives, observationnelles, monocentriques
Sampaio <i>et al</i> ⁴⁶ (2017)	N=10	
Weijenberg <i>et al</i> ⁴⁷ (2018)	N=16	Prospective, observationnelle, monocentrique – Régime exclusif
Population Adulte (≥ 18 ans)		
McDonald <i>et al.</i> (2018) ¹³	N=31	Prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique
Bodenant <i>et al.</i> ⁴⁸	N=1	Cas cliniques, non retenus en raison de leur faible qualité méthodologique
Noviawaty <i>et al.</i> ⁴⁹	N=1	

Population Pédiatrique (1 à 18 ans)

Étude Karimzadeh *et al.*(2019)⁴⁴

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée monocentrique et en ouvert. Elle vise à comparer, dans le cadre d'une épilepsie réfractaire, la tolérance et l'efficacité d'un régime cétogène seul par rapport au régime cétogène initié avec KETOCAL 4 :1 en complément nutritionnel chez les enfants âgés de 1 à 3 ans.

La durée de suivi était de 6 mois. Les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés. Le critère d'efficacité du régime cétogène avec KETOCAL était la réduction de crises ≥ 50%.

Quarante-cinq enfants de 1 à 3 ans, avec au moins 2 crises réfractaires par semaine, ont été randomisés :

- 24 dans le groupe régime cétogène avec KETOCAL 4 :1 ;
- 21 dans le groupe contrôle (régime cétogène seul).

Dans le groupe expérimental, KETOCAL 4 :1 couvrait 50 % des apports énergétiques totaux pour les enfants âgés de 1 à 2 ans et 30% ceux âgés de 2 à 3 ans.

⁴⁴ Karimzadeh P, Moosaviani T, Moosaviani HR. Effects of a Formula-Based Ketogenic Diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3 Year-Old Patients under Classic Ketogenic Diet. *Iran J Child Neurol.* 2019;13(4):83-90

⁴⁵ Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, Mohammadi M, Tavassoli A, Badv RS, et al. The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. *Acta Neurol Belg.* 2017;117(1):175-82

⁴⁶ Sampaio LP de B, Takakura C, Manreza MLG de. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2017;75(4):234-7

⁴⁷ Weijenberg A, van Rijn M, Callenbach PMC, de Koning TJ, Brouwer OF. Ketogenic Diet in Refractory Childhood Epilepsy. *Child Neurol Open.* 2018

⁴⁸ Bodenant M, Moreau C, Sejourne C, Auvin S, Delval A, Cuisset J-M, et al. Intérêt du régime cétogène dans le traitement d'un état de mal épileptique résistant de l'adulte. *Revue Neurologique.* 2008;164(2):194-9

⁴⁹ Noviawaty I, Olaru E, Rondello C, Fitzsimmons B, Raghavan M. Clinical Reasoning: Ketogenic diet in adult super-refractory status epilepticus. *Neurology.* 24 2020; 94(12):541-6

Les principaux résultats rapportent un nombre de sorties d'étude important (tableau ci-dessous) :

Nombre de patients **restant** dans l'étude à 1, 3 et 6 mois :

	Initiation	1 mois	3 mois	6 mois
Groupe avec KETOCAL 4 :1 n	24	18	13	10
Groupe contrôle n	21	4	2	2

De nombreux patients sortent de l'étude avec une différence significative entre les deux groupes : 90,5% dans le groupe contrôle et 58,3% dans le groupe avec KETOCAL 4 : 1 ; ces données manquantes ne sont pas prises en compte dans l'analyse. Au vu de ce manque de puissance de l'analyse, les résultats sont rapportés uniquement dans le résumé tabulé en annexe.

D'un point de vue méthodologie, cette étude est monocentrique, en ouvert et est menée sur un faible effectif. Le suivi de 6 mois est court. Il n'est pas mentionné dans l'étude si la prise en charge médicamenteuse était significativement semblable entre les deux groupes à l'initiation et au cours de l'étude entre les deux groupes. La sortie d'étude importante dès la première semaine serait liée, selon les auteurs, à la période de jeûne imposée (72h) à l'initiation du traitement.

Étude Ashrafi et al. (2017)⁴⁵

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique (un centre en Iran), avec recueil prospectif des données. L'objectif est d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'un régime cétogène avec KETOCAL 4 :1 poudre chez des enfants de moins de 5 ans et réticents au régime cétogène préparé à la maison.

Les principaux résultats rapportent que 27 patients âgés en moyenne de 35±17 mois [1 mois ; 5 ans] ont été inclus. La plupart présentaient des spasmes infantiles ou des crises partielles ; pour 9 enfants les crises avaient débuté à la naissance. Pour les autres, les crises avaient débuté être 2 et 48 mois. Au total, 22 patients ont été analysés. La méthode de constitution de cette cohorte n'est pas renseignée. La durée de suivi était de 4 mois.

Après 2 mois de régime, la fréquence hebdomadaire des crises diminue significativement et la différence avant/après mise en place du régime cétogène devient significative (réduction d'au moins 50% des crises, tableaux ci-après).

Fréquence médiane hebdomadaire des crises :

	Fréquence hebdomadaire Médiane (Intervalle)	Comparaison par rapport à l'inclusion
Inclusion	38 (2 ; 700)	
Fin du 1er mois	31 (2 ; 500)	NS
Fin du 2^{ème} mois	25 (0 ; 150)	p < 0,05
Fin du 3^{ème} mois	15 (0 ; 160)	p < 0,05
Fin du 4^{ème} mois	14 (0 ; 165)	p < 0,05

Nombre de patients avec une réduction des crises

	Après 1 mois	Après 2 mois	Après 3 mois	Après 4 mois
Réduction des crises > 90%	0	1	3	6
Réduction des crises entre 50 et 90%	1	8	9	9
Réduction des crises < 50%	21	13	10	7

Concernant la tolérance, 13/22 patients et leurs parents ont déclaré que le régime était assez acceptable, tolérable et appétissant.

C'est une étude descriptive, menée sur un faible effectif. En l'absence de bras contrôle et en raison d'un biais à la sélection des patients (caractère objectif : réticence au régime cétoène seul), elle ne permet aucune conclusion.

Étude Sampaio et al. (2017)⁴⁶

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique (Brésil), avec recueil prospectif des données. L'objectif est d'évaluer l'acceptabilité, la tolérance et l'efficacité d'un régime cétoène à base de KETOCAL 4:1 chez des enfants ayant une épilepsie pharmacorésistante. Le suivi est de 3 mois.

Les principaux résultats rapportent que 10 enfants âgés en moyenne de 6,3 ans [9 mois ; 16 ans] ont été inclus. A 3 mois, les données rapportent un taux de répondeurs (avec fréquence des crises réduite de plus de 50%) de 60 % (6/10 patients), avec une absence de crise chez 1 patient.

L'étude porte sur un échantillon très faible (n=10). Les enfants ne prenaient pas du KETOCAL 4:1 poudre dès l'initiation (atteinte graduelle du ratio 4:1) mais à partir de S2 (voie entérale) ou de S4 (voie orale). Les données de cette étude sont de nature exploratoire.

Étude Weijenberg et al. (2018)⁴⁷

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique (Pays-Bas), avec recueil prospectif des données. L'objectif est d'évaluer la faisabilité de l'introduction d'une formulation entièrement liquide du régime cétoène chez les enfants ayant une d'épilepsie réfractaire.

L'hypothèse *a priori* est que l'utilisation d'une formulation entièrement liquide (KETOCAL 4:1) pourrait contribuer à un métabolisme stable (notamment des corps cétoniques), facilitant l'évaluation de l'efficacité du produit dans un délai de 6 semaines.

Le critère de jugement principal est le temps de réponse, défini comme le délai jusqu'au 1er jour de 7 jours consécutifs de diminution de la fréquence de crises épileptiques $\geq 50\%$ par rapport à leur fréquence avant initiation du régime. La durée de suivi était de 52 semaines.

L'ensemble des paramètres d'intérêt (fréquence des crises, événements indésirables, traitements...) étaient renseignés par les parents.

Les principaux résultats rapportent que 16 enfants âgés de 1 ans et 11 mois à 14 ans et atteints d'épilepsies pharmacorésistances (aux moins 2 antiépileptiques à l'inclusion) ont été inclus, pour moitié en nutrition entérale. Les résultats sur le temps de réponse rapportent que 4/16 patients étaient répondeurs avant 6 semaines et qu'une cétose stable était observée pour 15/16 patients, avec un temps moyen de 7 jours.

D'un point de vue méthodologique, cette étude est descriptive et menée sur un faible effectif (n=16). Elle ne permet pas de conclure sur l'intérêt de KETOCAL 4:1. A noter de plus, le produit de l'étude est la forme liquide de KETOCAL 4:1, et non la forme en poudre, faisant l'objet de la demande.

Population Adulte (≥ 18 ans)

Étude McDonald et al. (2018)¹³

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, monocentrique (Etats-Unis), en ouvert, avec recueil prospectif des données. Elle a été menée de mars 2013 à septembre 2017 et vise à évaluer l'apport d'une administration journalière de KETOCAL 4 :1 (1 tétrapack/j) sur le premier mois d'initiation d'un régime modifié d'Atkins par rapport au régime seul sans DADFMS chez des adultes ayant une épilepsie pharmacorésistante. Celle-ci est définie comme un échec par rapport à 2 médicaments antiépileptiques ou plus, à dose maximales et adaptées aux types de crise.

L'hypothèse *a priori* prévoit avec KETOCAL une réduction du nombre de crises, avec 60% de répondeurs (≥ 50% de réduction de la fréquence des crises) à un mois contre 27% attendus dans le groupe contrôle à 1 mois.

Le critère de jugement principal est le taux de répondeurs, sur la base des données journalières rapportées par le patient. Les critères de jugement secondaires sont l'observance et l'adhérence au régime, le taux de constipation et les complications, notamment.

Les principaux résultats rapportent sur 234 patients consécutifs présélectionnés pour inclusion, 80 participants ont été randomisés dans les groupes :

- **Contrôle** [*régime cétogène modifié d'Atkins seul, avec ratio Lipides / (Glucides + Protéines) 1 :1*] :
 - 40 patients âgés en moyenne de 38,1 ±12,4 ans.
- **KETOCAL 4 :1** (*KETOCAL en complément du régime cétogène modifié d'Atkins*) :
 - 40 patients d'âge moyen 32,4 ± 14,4 ans. A noter, les patients recevant KETOCAL en initiation avaient un poids moyen et un IMC significativement plus faible par rapport au groupe contrôle (p=0,039 et p=0,007, respectivement).

L'analyse a été conduite en *per protocole* et a porté sur 31 patients dans le groupe KETOCAL et 25 dans le groupe contrôle. Le suivi est de 2 mois. Ensuite les patients étaient autorisés à poursuivre ou reprendre du KETOCAL, avec un suivi jusqu'à 6 mois.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont présentés dans le tableau suivant et ne rapportent pas de différence entre les 2 groupes à 1, 2 et 6 mois :

Médiane, IQ (interquartile)	Groupe contrôle	Groupe KETOCAL	p-value
Critère de jugement principal			
Proportion atteignant ≥ 50% réponse			
1 mois	13/25	17/31	NS
2 mois	10/22	13/27	NS
6 mois	10/12	10/19	NS

Une analyse en ITT a également été réalisée et confirme l'absence de différence statistique, avec 47,5% (19/40) de répondeurs dans le groupe KETOCAL et 37,5% (15/40) dans le groupe contrôle. Une réduction de la fréquence médiane hebdomadaire des crises est toutefois observée après 1 mois de régime dans le groupe KETOCAL par rapport à l'initiation (z=-3,8). Aucune différence n'est observée dans le groupe contrôle (z=-1,7).

D'un point de vue méthodologique, cette étude est monocentrique et fait part de plusieurs sorties d'étude après la randomisation (9/40 dans le groupe KETOCAL et 15/40 dans le groupe contrôle). Une analyse en ITT a toutefois été menée sur le critère de jugement

principal à 1 mois. Par ailleurs, plusieurs perdus de vue supplémentaires sont observés au cours du suivi, dans les 2 groupes (12 perdus de vue de plus dans le groupe KETOCAL et 13 dans le groupe contrôle, à 6 mois). La méthode de randomisation n'est pas renseignée. Concernant les caractéristiques des patients, ceux du groupe KETOCAL ont un poids corporel et un IMC plus faible que ceux du groupe contrôle, associés à une prise de glucides et un apport calorique statistiquement plus faibles ; la fréquence des crises est similaire entre les 2 groupes. Enfin, l'étude a évalué l'effet d'une supplémentation de KETOCAL sur 1 mois. A court terme (1 mois), aucune supériorité du groupe traité par KETOCAL n'est mise en évidence sur le critère de jugement principal d'après l'analyse en ITT et en PP. Par ailleurs, l'étude ne permet pas d'évaluer son intérêt spécifique à long terme, ni sur la qualité de vie des patients traités.

Les nouvelles données spécifiques de KETOCAL transmises chez l'enfant ayant une épilepsie réfractaire sont de faible qualité méthodologique en raison notamment de faibles effectifs et de durée de suivi limitée. Néanmoins elles rapportent une évolution favorable sous KETOCAL avec une diminution de la fréquence des crises.

Chez l'adulte épileptique réfractaire au traitement médicamenteux, le demandeur positionne KETOCAL comme une source orale complémentaire visant à faciliter la préparation d'un régime cétogène. Les données spécifiques transmises s'appuient sur 1 étude contrôlée randomisée incluant 80 patients (56 patients analysés et suivis jusqu'à 6 mois). L'étude ne permet pas de conclure quant à l'intérêt clinique d'ajouter KETOCAL lors de l'initiation d'un régime cétogène versus sans formule nutritionnelle.

Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible sur la tolérance à long terme, la durée des rémissions et la qualité de vie des patients sous régime cétogène associant KETOCAL.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Population Pédiatrique (1 à 18 ans)

Effets indésirables	Etude Karimzadeh et al. ⁴⁴	Etude Weijenberg et al. ⁴⁷	Etude Ashrafi et al. ^{Erreur ! non défini.} ⁴⁵ et Signet	Etude Sampaio et al. ⁴⁶
Affections gastro-intestinales		n=10/16	n=7/22	n=4/10
Constipation		n=8/16	n=6/22	n=4/10
Vomissements		n=2/16		
Reflux gastro-intestinaux			n=1/22	
Faim				n=4/10

Neurologique	n=2/24			n=6/10
Hypoactivité / perte d'énergie / Somnolence				n=6/10
Détérioration mentale irréversible	n=2/24			
Bilan biologique		n=2/16	n=1/22	
Hypoglycémie		n=2/16		
Hypercholestérolémie			n=1/22	
Urolithiase	n=1/24			
Rash périnéal				n=1/10

Population Adulte (≥ 18 ans)

Étude McDonald et al. ¹³

Une constipation a été rapportée chez 2/35 patients du groupe KETOCAL et 7/33 du groupe contrôle.

Les autres évènements rapportés sont les suivants (non individualisés selon les groupes) :

- augmentation / modification des caractéristiques des crises (n=8),
- diarrhée / selles molles (n=7),
- douleur abdominale / ballonnement (n=3),
- céphalée (n=3),
- menstruations irrégulières (n=3),
- halitose (n=2),
- somnolence (n=1),
- néphrolithiase (n=1),
- infection rénale (n=1),
- nausée (n=1),
- contusion (n=1),
- odeur vaginale (n=1),
- cheveux, ongles cassants (n=1)

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

France :

Les données transmises par le demandeur rapportent, sur la période allant de 2015 à 2019, un taux cumulé de 0,002% sur les unités vendues en France. Les évènements décrits sont des cas de vomissement et de diarrhée.

Monde (France exclue) :

Les données transmises par le demandeur rapportent, sur la période allant de 2015 à 2019, 33 évènements dans le monde (France exclue). Le nombre d'unités vendues en 2015 et 2016 n'étant pas connu, les taux cumulés ne peuvent être calculés. Néanmoins, les données transmises par le demandeur rapportent, sur la période allant de 2017 à 2019, un taux cumulé de 0,002%.

Les évènements décrits, pour la période allant de 2015 à 2019, sont :

- Vomissements : n = 10 ;
- Diarrhées : n = 8 ;
- État grippal : n = 5 ;
- Ballonnements : n = 2 ;
- Allergies : n = 2 ;
- Blessure : n = 1 ;
- Maux d'estomac, crampes : n = 1 ;
- Constipation : n = 1 ;
- Refus de prise : n = 1 ;
- Toux : n = 1 ;
- Éruption cutanée : n = 1.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de première intention de l'épilepsie repose sur les médicaments antiépileptiques adaptés selon le type de crise ou selon le syndrome identifié, utilisés en monothérapie ou en association.

Les épilepsies non contrôlées par des moyens pharmacologiques sont dites réfractaires ou pharmacorésistantes. Dans une conférence de consensus de l'ANAES⁵⁰ publiée en 2004, et toujours appliquée en 2020⁵, les épilepsies pharmacorésistantes ont été définies ainsi : « persistance de crises, de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes, chez un patient compliant, suivant depuis au moins 2 ans, un traitement antiépileptique correctement prescrit (utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins 2 médicaments antiépileptiques majeurs de profil pharmacologique différent et d'au moins une association de 2 médicaments antiépileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité) ».

Un traitement neurochirurgical (curatif ou palliatif) peut être proposé aux patients ayant une épilepsie pharmacorésistante invalidante.

La chirurgie curative consiste en l'exérèse d'un foyer épileptogène cortical, unique, limité et défini. Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie partielle pharmacorésistante grave. La résection corticale envisagée ne doit pas créer de déficit neurologique ou cognitif inacceptable.

La chirurgie palliative consiste à sectionner les voies de transmission de la propagation de la décharge épileptique (ex: callosotomie, transection sous piale). Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie généralisée ou une épilepsie partielle non-candidate à la chirurgie curative, ou après échec de la chirurgie de résection.

La stimulation du nerf vague gauche est un traitement palliatif symptomatique, en association aux traitements pharmacologiques, qui peut être proposée à certains patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante invalidante et qui ne peuvent pas bénéficier d'une chirurgie. Les données disponibles ne permettent pas d'établir le profil-type du patient répondeur.

Un régime cétogène, plus contraignant, peut être envisagé dans les épilepsies pharmacorésistantes, essentiellement chez l'enfant. Ce régime contraignant serait instauré généralement pendant 1 à 2 ans. KETOCAL est destiné à être utilisé dans le cadre d'un régime cétogène, seul ou en complément à d'autres aliments pour faciliter ou diversifier la préparation des repas.

⁵⁰ Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, Fédération Française de Neurologie, Ligue française contre l'épilepsie. Conférence de consensus : Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes ; 3- 4 mars 2004; Maison de l'Unesco Paris, France.

Chez l'adulte ayant initié un régime cétogène avec KETOCAL durant l'enfance, ce produit permet de poursuivre le traitement comme source orale complémentaire à d'autres aliments.

Au vu des données disponibles, la Commission estime que KETOCAL a une place dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie pharmacorésistante chez l'enfant de 1 à 18 ans et chez l'adulte dans le cadre d'une continuité de traitement par KETOCAL, initié avant l'âge de 18 ans.

Dans le cadre de l'instauration d'un régime cétogène chez l'adulte, les données disponibles ne permettant pas de définir son intérêt, la place de KETOCAL 4 :1 ne peut être déterminée.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Chez patients de plus de 1 an et jusqu'à 18 ans, au vu des données disponibles, la Commission estime que KETOCAL a un intérêt lorsqu'un régime cétogène est proposé dans la prise en charge de l'épilepsie sévère et pharmacorésistante, lorsqu'un traitement chirurgical curatif ne peut être envisagé.

Dans l'initiation d'un régime cétogène chez l'adulte, les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour se prononcer sur son intérêt.

Toutefois, la Commission estime que KETOCAL peut avoir un intérêt chez les adultes ayant débuté un régime cétogène avec cette formule avant l'âge de 18 ans, dans le cadre de la continuité de traitement.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique qui se caractérise par la répétition de crises d'épilepsie, liées à une décharge électrique excessive des neurones cérébraux. L'épilepsie peut être chronique, invalidante et évolutive. Sa gravité dépend de nombreux facteurs, comme son étiologie (type de syndrome épileptique), le type de crises (durée, fréquence des crises, altération de la conscience) ou la résistance au traitement. L'épilepsie constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune³.

La mortalité des patients ayant une épilepsie pharmacorésistante est 5 fois supérieure à celle de la population générale, principalement du fait du risque de décès accidentel au décours d'une crise (noyade, chute, accident).

Quant aux morts subites inattendues (Sudden Unexpected Death in Epilepsy), spécifiques de certaines formes d'épilepsie, elles restent rares (30 000 par an dans le monde, 115 en 5 ans en France)⁵¹.

Les autres manifestations de l'épilepsie sont les troubles cognitifs (troubles de la mémoire, du langage, de l'attention...), troubles de l'humeur (dont la dépression) ou troubles du comportement. Lorsqu'elles surviennent durant l'enfance et l'adolescence, période de maturation cérébrale, les crises à répétition peuvent engendrer des troubles neuropsychologiques et neurodéveloppementaux parfois sévères.

A mentionner également, la gravité du *status epilepticus* (ou état de mal épileptique), qui correspond à la complication médicale la plus redoutée de l'épilepsie, constitue une urgence thérapeutique pour le neurologue car engageant le pronostic vital et fonctionnel du patient

⁵¹ INSERM – Dossier Épilepsie 2018 [[lien](#)]

par l'augmentation du risque de séquelles neurologiques définitives. L'état de mal épileptique est défini comme une crise épileptique qui persiste de manière prolongée (au-delà de dix minutes) ou qui se répète suffisamment (constatation de trois crises successives) pour empêcher une reprise de conscience entre les épisodes. Les enfants ont plus de risques d'avoir un *status epilepticus*.

L'épilepsie est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE^{51,52}

La prévalence de l'épilepsie est estimée à environ 0,5 à 1 %.

A l'échelle internationale, l'incidence de la maladie serait de 50 à 100 cas pour 100 000 habitants (selon le niveau de revenu et le système de soins du pays).

L'épilepsie concerne environ 600 000 personnes en France, dont 20 à 30 % sont pharmacorésistantes.

Elle varie selon l'âge (courbe d'incidence en U) avec une fréquence plus élevée chez l'enfant et le sujet âgé (>100 cas pour 100 000) que chez l'adulte de 30 à 50 ans (< 30 cas pour 100 000). Environ 50 % des épilepsies débutent avant l'âge de 10 ans.

04.2.3. IMPACT

KETOCAL 4 :1 répond à un besoin thérapeutique couvert par le régime cétogène seul, c'est-à-dire mise en œuvre seulement avec des règles diététiques strictes.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la gravité, de la dégradation de la qualité de vie engendrée par l'épilepsie pharmacorésistante et de l'action de KETOCAL sur la diminution des crises, la commission estime que cette formulation a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu par KETOCAL est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission maintient les indications suivantes : traitement nutritionnel lorsqu'un régime cétogène est initié dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux chez l'enfant de plus de 1 an et jusqu'à 18 ans.

Chez l'adulte, la Commission estime que le Service Attendu est suffisant pour l'extension d'indication retenue chez les patients ayant initié un régime cétogène par KETOCAL avant l'âge de 18 ans.

Néanmoins, elle estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'extension d'indication revendiquée chez les patients adultes lorsqu'un régime cétogène par KETOCAL n'a pas été initié avant l'âge de 18 ans.

⁵² Épilepsies de l'enfant et de l'adulte. Collège d'enseignement en neurologie. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte> [consulté le 17/12/2020]

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU/RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Modalités de prescription : La prescription initiale et le renouvellement doivent être réalisés par un spécialiste hospitalier (neurologue ou neuropédiatre).

La quantité de KETOCAL 4 :1 à administrer dépend de l'âge, du poids et de l'état clinique du patient.

L'instauration d'un régime cétogène impose une hospitalisation, qui pourra être répétée lors du suivi. Il est recommandé d'instaurer une surveillance clinique (croissance, évolution pondérale, fréquence des crises) et une surveillance biologique (impliquant notamment une autosurveillance régulière de la présence de corps cétonique dans les urines). Cette surveillance consiste également à prévenir l'apparition de carences et à dépister d'éventuelles complications.

Modalités d'utilisation :

Chez l'enfant, KETOCAL 4 :1 poudre, est destiné à être utilisé par voie orale ou entérale.

Chez l'adulte, KETOCAL 4 :1 poudre, est destiné à être utilisé par voie orale uniquement, en complément d'une alimentation cétogène.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU/RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Régime cétogène par mesures diététiques seules

06.2. NIVEAU D'ASA/ASR

Les données cliniques disponibles chez l'enfant et chez l'adulte ne rapportent pas de supériorité d'un régime cétogène au moyen de KETOCAL par rapport à un régime de même type par simples mesures diététiques.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Attendu/Rendu (ASA/ASR V) par rapport au régime cétogène seul par simples mesures diététiques.

07 ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUVELLEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

La population cible est constituée des patients de plus de 1 an et jusqu'à 18 ans ayant une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux, ainsi que les patients adultes de même indication, pour lesquels un traitement par KETOCAL a été initié avant l'âge de 18 ans.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi du produit et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Aucune donnée épidémiologique spécifique n'est disponible dans la littérature relative aux indications retenues.

Chez l'enfant, la population cible peut être approchée à partir des données de la population rejointe correspondant aux enfants traités par KETOCAL.

Une extraction a été réalisée à partir des bases Open LPP de la classification commune des actes médicaux (CCAM, tableau ci-dessous) pour déterminer le nombre de bénéficiaires, en utilisant les codes LPP correspondant aux références du produit KETOCAL, selon son conditionnement et son mode d'administration :

Nombre de bénéficiaires	2017	2018	2019
Enfants (1 à 18 ans)			
<i>Code LPP</i>			
1187331 (voie orale Bt* 1)	425	453	454
1119393 (voie orale Bt 6)	0	0	0
1181185 (voie entérale Bt 1)	59	86	91
1100838 (voie entérale Bt 6)	0	0	0
Total	484	539	545

*Bt=Boîte

A noter, l'indication de prise en charge prévoyant une utilisation chez les enfants jusqu'à 18 ans, aucune donnée n'est disponible pour le sujet adulte⁵³.

Au total, selon les chiffres de la CCAM, 545 patients âgés de 1 à 18 ans ont bénéficié de KETOCAL en 2019, dont 454 par voie orale et 91 par voie entérale. Ce nombre est resté stable par rapport à 2018.

Chez l'adulte, les experts estiment que moins d'une vingtaine de patients par an sont concernés par la poursuite d'un traitement par KETOCAL, initié avant l'âge de 18 ans.

A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée dans les deux populations concernées. A titre informatif, en 2018 et 2019, la population rejointe des enfants est d'environ 550 patients. La population cible des adultes est très limitée, estimée à moins de 20 patients par an.

⁵³ Les bases de données n'ont pas permis d'individualiser les patients en fonction de l'âge ; les bénéficiaires âgés de 18 ans ont donc été considérés dans la population pédiatrique.

ANNEXE I Résumé tabulé - Etudes Contrôlées randomisées

Référence	Karimzadeh p, Moosavian t, Moosavian hr. Effects of a Formula-Based Ketogenic Diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3 Year-Old Patients under Classic Ketogenic Diet. Iran J Child Neurol. 2019;13(4):83-90.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée monocentrique en ouvert
Date et durée de l'étude	Inclusion de Avril 2016 à Mai 2017 Durée de suivi de 6 mois
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance du régime cétogène avec ou sans formulation nutritionnelle en poudre (KETOAL 4 :1) chez des enfants avec une épilepsie réfractaire âgés de 1 à 3 ans.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfants âgés de 11 à 36 mois - Présentant au moins 2 crises réfractaires par semaine - Traités par $\geq$ 3 traitements antiépileptiques de première ligne sur plus de 3 mois <p><u>Critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Refus des parents - Maladies métaboliques (troubles d'oxydation des acides gras, carence primaire en carnitine) - Cardiomyopathie dilatée - Diabète - Troubles organiques de l'acidémie
Cadre et lieu de l'étude	1 centre à Téhéran (Iran)
Produits étudiés	Régime cétogène avec ou sans KETOAL 4 :1 poudre.
Critère de jugement principal	Non hiérarchisé
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Fréquences des crises - Type de crises - Complications - Evaluation de l'électroencéphalogramme (EEG) - Les troubles du neurodéveloppement
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires non renseigné
Méthode de randomisation	Non renseigné
Méthode d'analyse des résultats	Comparaison à l'aide des tests t de Student, du Khi-deux, test exact de Fisher, test de Mann Whitney, test de McNemar. Significativité $p < 0,05$
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	45 enfants analysés dont 21 dans le groupe contrôle (sans KETOAL) et 24 dans le groupe avec KETOAL
Durée du suivi	6 mois
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Pas de différence significative entre les deux groupes en termes d'âge, de sexe, de poids et de circonférence crânienne. Les auteurs précisent, sans analyse statistique, que les deux groupes sont similaires en termes de résultats de l'examen IRM, d'EEG, de cholestérolémie et de ratio Ca/Cr

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Non hiérarchisé																																																																										
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Nombre de patients restants dans l'étude à 1, 3 et 6 mois :</p> <table border="1" data-bbox="454 353 1407 483"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 mois</th> <th>3 mois</th> <th>6 mois</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Groupe avec KETOCAL 4 :1 n</td> <td>18</td> <td>13</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Groupe contrôle n</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>P-value</td> <td><0,001</td> <td>0,002</td> <td>0,02</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Causes d'arrêt du régime</u> Groupe contrôle - Intolérabilité dès la 1ère semaine (dont 11 sujets âgés de 1 à 2 ans) - Absence de production de corps cétoniques (8 / 19). Groupe avec KETOCAL 4 : 1, - Récurrence des crises - Intolérabilité</p> <p>Nombre de patients avec une réduction des crises $\geq$ 50% selon le type de crise</p> <table border="1" data-bbox="454 902 1407 1122"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 mois</th> <th>3 mois</th> <th>6 mois</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Groupe avec Ketocal 4 :1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spasmes infantiles ou crise myoclonique</td> <td>12</td> <td>10</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Autres</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Groupe contrôle</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spasmes infantiles ou crise myoclonique</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Autres</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Effet de l'âge et du sexe sur la réponse au traitement</u></p> <table border="1" data-bbox="454 1211 1110 1373"> <thead> <tr> <th></th> <th>OR</th> <th>IC 15% (OR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Régime avec KETOCAL 4 :1</td> <td>7,32</td> <td>(2,27 ; 23,58)</td> </tr> <tr> <td>Type myoclonique</td> <td>1,49</td> <td>(1,09 ; 2,08)</td> </tr> <tr> <td>Sexe</td> <td>0,78</td> <td>(0,27 ; 2,28)</td> </tr> <tr> <td>Age</td> <td>1,06</td> <td>(1,005 ; 1,11)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nombre de patients avec un EEG normal :</p> <table border="1" data-bbox="454 1464 1166 1563"> <thead> <tr> <th></th> <th>Admission</th> <th>6 mois</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Groupe avec KETOCAL 4 :1</td> <td>1/24</td> <td>6/10</td> </tr> <tr> <td>Groupe contrôle</td> <td>Non évalué*</td> <td>Non évalué*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* non évalué à la suite de l'exclusion de plusieurs cas au cours du 1^{er} mois</p> <p>Nombre de patients avec un trouble modéré* du développement cognitif</p> <table border="1" data-bbox="454 1655 1166 1718"> <thead> <tr> <th></th> <th>Admission</th> <th>6 mois</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Groupe avec Ketocal 4 :1</td> <td>0,875 (21/24)</td> <td>0,3</td> </tr> </tbody> </table> <p>* échelle de cotation DENVER</p>		1 mois	3 mois	6 mois	Groupe avec KETOCAL 4 :1 n	18	13	10	Groupe contrôle n	4	2	2	P-value	<0,001	0,002	0,02		1 mois	3 mois	6 mois	Groupe avec Ketocal 4 :1				Spasmes infantiles ou crise myoclonique	12	10	9	Autres	6	3	1	Groupe contrôle				Spasmes infantiles ou crise myoclonique	2	1	1	Autres	2	1	1		OR	IC 15% (OR)	Régime avec KETOCAL 4 :1	7,32	(2,27 ; 23,58)	Type myoclonique	1,49	(1,09 ; 2,08)	Sexe	0,78	(0,27 ; 2,28)	Age	1,06	(1,005 ; 1,11)		Admission	6 mois	Groupe avec KETOCAL 4 :1	1/24	6/10	Groupe contrôle	Non évalué*	Non évalué*		Admission	6 mois	Groupe avec Ketocal 4 :1	0,875 (21/24)	0,3
	1 mois	3 mois	6 mois																																																																								
Groupe avec KETOCAL 4 :1 n	18	13	10																																																																								
Groupe contrôle n	4	2	2																																																																								
P-value	<0,001	0,002	0,02																																																																								
	1 mois	3 mois	6 mois																																																																								
Groupe avec Ketocal 4 :1																																																																											
Spasmes infantiles ou crise myoclonique	12	10	9																																																																								
Autres	6	3	1																																																																								
Groupe contrôle																																																																											
Spasmes infantiles ou crise myoclonique	2	1	1																																																																								
Autres	2	1	1																																																																								
	OR	IC 15% (OR)																																																																									
Régime avec KETOCAL 4 :1	7,32	(2,27 ; 23,58)																																																																									
Type myoclonique	1,49	(1,09 ; 2,08)																																																																									
Sexe	0,78	(0,27 ; 2,28)																																																																									
Age	1,06	(1,005 ; 1,11)																																																																									
	Admission	6 mois																																																																									
Groupe avec KETOCAL 4 :1	1/24	6/10																																																																									
Groupe contrôle	Non évalué*	Non évalué*																																																																									
	Admission	6 mois																																																																									
Groupe avec Ketocal 4 :1	0,875 (21/24)	0,3																																																																									
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Urolithiase (n=1) - Détérioration mentale irréversible (n=2) 																																																																										

Référence	McDonald TJW, Henry-Barron BJ, Felton EA, Gutierrez EG, Barnett J, Fisher R, et al. Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A randomized trial. Seizure. 2018; 60:132-8.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée monocentrique en ouvert
Date et durée de l'étude	Du 1er mars 2013 au 30 septembre 2017 Durée de suivi de 6 mois
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance d'un régime cétogène avec une formule nutritionnelle (KETOAL 4 :1) par rapport au régime seul sur 1 mois chez l'adulte ayant une épilepsie pharmacorésistante.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adulte (âge ≥ 18 ans) - Ayant au moins 4 crises par mois ; - N'ayant pas répondu à au moins 2 traitements antiépileptiques. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Refus des patients de se restreindre en glucides ; - IMC < 18,5 ; - Femmes enceintes ; - Antécédent de maladie rénale ; - Hypercholestérolémie (> 300 mg/dl) ou hypertriglycéridémie (> 200 mg/dl) ; - Allergie au lait ; - Affection métabolique ou mitochondriale contre-indiquée par rapport au régime cétogène ; - Antécédent de prise de KETOAL, ou d'initiation d'un régime cétogène classique dans l'année précédente ou un régime modifié d'Atkins sur 2 jours ou plus.
Cadre et lieu de l'étude	Centre diététique pour adultes épileptiques John Hopkins, Baltimore (USA)
Produits étudiés	Régime modifié de Atkins (MAD) avec KETOAL 4 :1 durant le premier mois puis MAD seul durant le 2ème mois ; MAD seul durant le premier mois puis MAD avec KETOAL 4 :1 durant le 2ème mois En cas de régime MAD avec KETOAL 4 :1, les patients prenaient 1 tétrapack par jour équivalent : un apport de 356 calories, 7,32 g de protéines et 4,1 g de glucides dont fibres (soit 1,45g de poids net de glucides) et 35,1 g de lipides.
Critère de jugement principal	Taux de répondeurs défini par le nombre de patients ayant ≥ 50% de réduction de la fréquence des crises
Critère(s) de jugement secondaire(s)	L'adhésion au régime alimentaire, la tolérance, le taux de constipation et les effets indésirables
Taille de l'échantillon	Sur la base d'un taux attendu de réponse (réduction ≥ 50% des crises) de 27% chez les patients adultes initiant un régime modifié d'Atkins, de l'hypothèse que l'emploi de KETOAL 4 :1 permettrait de doubler ce taux de réponse jusqu'à 60%, et en ciblant un taux de rétention à 85% à 1 mois, le nombre de sujets nécessaires par groupe était de 40 (puissance 80%).
Méthode de randomisation	Non décrite (attribution aléatoire de numéros)
Méthode d'analyse des résultats	Les variables continues ont été exprimées sous forme de moyennes (écart-type) ou de médianes (intervalle interquartile) et les variables catégorielles sous forme de pourcentage. Les différences entre les groupes, au départ et au suivi, ont été évaluées pour les variables catégorielles à l'aide du test de Fisher et pour les données non appariées du test t de Student ou du test non paramétrique de Mann Whitney,

	<p>selon la normalité de la distribution ($p < 0,05$).</p> <p>Les mesures répétées du poids ont été évaluées à l'aide de l'ANOVA et les mesures répétées de la fréquence des crises et des taux de lipides ont été évaluées à l'aide de l'ANOVA bidirectionnelle de Friedman avec des tests de classement de Wilcoxon avec ajustement de Bonferroni pour les comparaisons par paires.</p>																																																								
RESULTATS																																																									
Nombre de sujets analysés	<p>80 patients ont été inclus, 40 dans chaque groupe</p> <p>Au cours de l'essai, et après randomisation, 24 adultes ont été exclus de l'analyse à 1 mois :</p> <p>Groupe contrôle (n=15) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 patients n'ont pas commencé le traitement - 4 patients ont été perdus de vue - 5 patients ont interrompu le régime - 1 patient n'a pas renseigné ses crises - 1 patient pour lequel les traitements antiépileptiques ont été modifiés <p>Groupe avec KETOCAL 4 :1 le 1^{er} mois (n=9) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 patients n'ont pas commencé le traitement - 1 patients ont été perdus de vue - 2 patients ont interrompu le régime - 1 patient n'a pas renseigné ses crises - 3 patients pour lesquels les traitements antiépileptiques ont été modifiés <p>Au total, 56 patients ont été analysés à 1 mois (n=25 dans le groupe contrôle et n=31 dans le groupe KETOCAL 4 :1)</p>																																																								
Durée du suivi	2 mois et jusqu'à au moins 6 mois pour les patients continuant le régime																																																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Le poids moyen et l'IMC à l'initiation étaient significativement plus faibles dans le groupe KETOCAL 4 :1 par rapport au groupe contrôle ($p=0,039$; $p=0,007$).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe Contrôle n=40</th> <th>Groupe avec KETOCAL 4 :1 n=40</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age moyen, années (écart-type)</td> <td>38,1 (12,4)</td> <td>32,4 (14,4)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Homme, n (%)</td> <td>12 (30)</td> <td>13 (32,5)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Poids moyen, kg* (écart-type)</td> <td>84,1 (22,0)*</td> <td>73,6 (22,5)*</td> <td>0,039</td> </tr> <tr> <td>IMC lbs/inches ** (écart type)</td> <td>30,3 (7,6)**</td> <td>25,9 (6,5)**</td> <td>0,007</td> </tr> <tr> <td>Type d'épilepsie, n (%) :</td> <td></td> <td></td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td> Focale</td> <td>35 (87,5)</td> <td>30 (75)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Généralisée</td> <td>5 (12,5)</td> <td>10 (25)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stimulation du nerf vague activée</td> <td>6 (15)</td> <td>4 (10)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Durée moyenne épilepsie, années (écart type)</td> <td>19,3 (14,7)</td> <td>18,7 (11,6)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Nombre moyen de MAE (écart type)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Avant le régime</td> <td>8 (4)</td> <td>7,5 (3,9)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td> A l'initiation du régime</td> <td>2,7 (1)</td> <td>2,8 (1,4)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Fréquence des crises à l'inclusion, médiane (Intervalle interquartile)</td> <td>3,06 (32,5)</td> <td>7,00 (40,5)</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Conversion des valeurs du poids avec le facteur 1 lb (pound) = 453,59 g</p> <p>** équivalent à kg/m^2</p>		Groupe Contrôle n=40	Groupe avec KETOCAL 4 :1 n=40	p-value	Age moyen, années (écart-type)	38,1 (12,4)	32,4 (14,4)	NS	Homme, n (%)	12 (30)	13 (32,5)	NS	Poids moyen, kg* (écart-type)	84,1 (22,0)*	73,6 (22,5)*	0,039	IMC lbs/inches ** (écart type)	30,3 (7,6)**	25,9 (6,5)**	0,007	Type d'épilepsie, n (%) :			NS	Focale	35 (87,5)	30 (75)		Généralisée	5 (12,5)	10 (25)		Stimulation du nerf vague activée	6 (15)	4 (10)	NS	Durée moyenne épilepsie, années (écart type)	19,3 (14,7)	18,7 (11,6)	NS	Nombre moyen de MAE (écart type)				Avant le régime	8 (4)	7,5 (3,9)	NS	A l'initiation du régime	2,7 (1)	2,8 (1,4)	NS	Fréquence des crises à l'inclusion, médiane (Intervalle interquartile)	3,06 (32,5)	7,00 (40,5)	NS
	Groupe Contrôle n=40	Groupe avec KETOCAL 4 :1 n=40	p-value																																																						
Age moyen, années (écart-type)	38,1 (12,4)	32,4 (14,4)	NS																																																						
Homme, n (%)	12 (30)	13 (32,5)	NS																																																						
Poids moyen, kg* (écart-type)	84,1 (22,0)*	73,6 (22,5)*	0,039																																																						
IMC lbs/inches ** (écart type)	30,3 (7,6)**	25,9 (6,5)**	0,007																																																						
Type d'épilepsie, n (%) :			NS																																																						
Focale	35 (87,5)	30 (75)																																																							
Généralisée	5 (12,5)	10 (25)																																																							
Stimulation du nerf vague activée	6 (15)	4 (10)	NS																																																						
Durée moyenne épilepsie, années (écart type)	19,3 (14,7)	18,7 (11,6)	NS																																																						
Nombre moyen de MAE (écart type)																																																									
Avant le régime	8 (4)	7,5 (3,9)	NS																																																						
A l'initiation du régime	2,7 (1)	2,8 (1,4)	NS																																																						
Fréquence des crises à l'inclusion, médiane (Intervalle interquartile)	3,06 (32,5)	7,00 (40,5)	NS																																																						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>La réduction des crises est mesurée par la proportion de répondeurs (= avec une réduction $\geq 50\%$ des crises)</p> <p>Pas de différence statistique entre les 2 groupes (tableau ci-après)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe Contrôle</th> <th>Groupe avec KETOCAL 4 :1</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Proportion atteignant $\geq 50\%$ réponse</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 1 mois</td> <td>13/25</td> <td>17/31</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table>		Groupe Contrôle	Groupe avec KETOCAL 4 :1	p-value	Proportion atteignant $\geq 50\%$ réponse				1 mois	13/25	17/31	NS																																												
	Groupe Contrôle	Groupe avec KETOCAL 4 :1	p-value																																																						
Proportion atteignant $\geq 50\%$ réponse																																																									
1 mois	13/25	17/31	NS																																																						

2 mois	10/22	13/27	NS
6 mois	10/12	10/19	NS
Fréquence hebdomadaire médiane des crises (IIQ)			
1 mois (n=56)	2,22 (8,2)	3,16 (10,1)	NS
2 mois (n=49)	2,37 (7,0)	2,71 (12,5)	NS
6 mois (n=31)	0,93 (3,2)	2,25 (10,6)	NS
Pourcentage médian de réduction des saisies par rapport à l'inclusion (IIQ)			
1 mois	61,4 (75)	52,2 (81)	NS
2 mois	53,3 (81)	49,0 (78)	NS
6 mois	74,4 (39)	44,4 (80)	NS

IIQ : Intervalle interquartile

Une réduction de la fréquence médiane hebdomadaire des crises est toutefois observée après 1 mois de régime dans le groupe KETOCAL par rapport à l'initiation (z=-3,8). Pas de différence dans le groupe contrôle (z=-1,7).

Observance et taux de constipation :

A 2 mois, le régime cétogène est poursuivi par un plus grand nombre de patients dans le groupe KETOCAL (13/30 patients avec KETOCAL dès l'initiation au 1er mois) que dans le groupe contrôle (5/29 patients avec KETOCAL que le 2ème mois).

	Groupe contrôle	Groupe avec KETOCAL 4 :1
Durée régime, mois	10,7 (9,7)	13,4 (13,2)
Moyenne (écart type)		
Continuation du régime MAD	5/29	13/30
Observance du régime		
1 mois	31/33	35/35
2 mois	27/33	31/35
6 mois	17/33	22/35
Cétose atteinte		
1 mois	24/28	27/34
2 mois	18/24	20/32
Temps jusqu'à la cétose, jour médiane (Interquartile)	4,0 (5)	4,5 (5)
Constipation	7/33	2/35

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Apports nutritionnels :

	Groupe contrôle	Groupe avec KETOCAL 4 :1
Inclusion		
Ratio cétogène (n)	0,32 : 1 (21)	0,34 : 1 (28)
Patient avec un ratio ≥ 1 :1	0/21	1/28
Lipides, en g (IIQ)	97,7 (72,4)	82,9 (60,9)
Glucides, en g (IIQ)	232,6 (127,7)	163,3 (136,1)
Net Glucides, en g (IIQ)	211,6 (115,6)	148,3 (134,7)
Protéines, en g (IIQ)	82,1 (45,5)	79,7 (42,8)
AET, en kCal (IIQ)	2195,4 (1192)	1716,3 (758)
1 mois		
Ratio cétogène (n)	0,97 : 1 (26)	1,25 : 1 (29)
Patient avec un ratio ≥ 1 :1	13/26	24/29

	Lipides, en g (IIQ) Glucides, en g (IIQ) Net Glucides, en g (IIQ) Protéines, en g (IIQ) AET, kCal (IIQ)	107,5 (61,2) 32,2 (27) 21,0 (14,2) 82,6 (58,8) 1441,6 (838)	160,0 (46,0) 34,5 (15,4) 20,0 (13,1) 91,4 (47,9) 1932,1 (737)
	2 mois Ratio cétogène (n) Patient avec un ratio $\geq 1 : 1$ Lipides, en g (IIQ) Glucides, en g (IIQ) Net Glucides, en g (IIQ) Protéines, en g (IIQ) AET, kCal (IIQ)	1,15 : 1 (19) 13/19 125,2 (79,7) 33,2 (15,8) 19,6 (9,3) 84,1 (35,4) 1603,9 (835)	1,22 : 1 (22) 16/22 140,1 (78,5) 34,0 (28,2) 20,9 (14,2) 90,2 (47,7) 1783,3 (620)
	AET : Apports énergétiques totaux ; Net Glucides = Glucides - Fibres		
	Adhérence au régime :		
	Résultats de l'enquête - échelle de 10 points (1= médiocre à 10 = excellent) Pas de différence entre les 2 groupes		
		Score médian	
	Score médian pour le MAD , (IIQ)		
	Convenance	6,0 (2)	7,0 (3)
	Goût	8,0 (3)	8,0 (2)
	Texture	8,0 (2)	8,3 (3)
	Tolérance	8,0 (2)	8,0 (9)
	Score médian pour KETOCAL , (IIQ)		
	Convenance	9,0 (3)	9,5 (3)
	Goût	6,0 (7)	6,0 (7)
	Texture	7,0 (4)	8,0 (5)
	Tolérance	9,3 (4)	9,0 (3)
Effets indésirables	Constipation :		
	Groupe contrôle = 7 /33 et Groupe KETOCAL 4 :1 = 2/35		
	Événements indésirables (non individualisés en fonction des groupes): augmentation / modification des caractéristiques des crises (n=8),		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ diarrhée / selles molles (n=7), ▪ douleur abdominale / ballonnement (n=3), ▪ céphalée (n=3), menstruations irrégulières (n=3), ▪ halitose (n=2), ▪ somnolence (n=1), ▪ néphrolithiase (n=1), ▪ infection rénale (n=1), ▪ nausée (n=1), ▪ contusion (n=1), ▪ odeur vaginale (n=1), ▪ cheveux, ongles cassants (n=1) 		