

AVIS**CETOPRANE****Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 4 juin 2024

Faisant suite à l'examen du 23 avril 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 7 mai 2024. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 4 juin 2024. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 4 juin 2024.

Demandeur / Fabricant : KETOM+ (France)

Référence unique : CETOPRANE : bouteille de 460ml

L'essentiel

Indications revendiquées	« 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 et pour les adultes ayant initié un régime par CETOPRANE avant l'âge de 18 ans. »
Service attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	Données non spécifiques : - Recommandations de l'IKDSG de 2018, du NICE de 2022 et de la HAS de 2020 ; - Une bibliographie d'études relatives aux régimes cétogènes. Données spécifiques : Aucune.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	3
1.1 Qualification de la demande	3
1.2 Modèles, références et conditionnement	3
1.3 Revendications du demandeur	3
2. Historique du remboursement	3
3. Caractéristiques du produit	3
3.1 Marquage CE	3
3.2 Description	4
3.3 Fonctions assurées	4
4. Service attendu (SA)	5
4.1 Intérêt du produit	5
4.2 Intérêt de santé publique	12
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	14

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande 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).

1.2 Modèles, références et conditionnement

CETOPRANE existe sous la forme d'une présentation prête à l'emploi : bouteille de 460ml.

1.3 Revendications du demandeur

1.3.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne 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 et pour les adultes ayant initié un régime par CETOPRANE avant l'âge de 18 ans. »

1.3.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est KETOCAL 4 :1.

1.3.3 ASA revendiquée

ASA de niveau V (absence d'amélioration).

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

CETOPRANE répond aux dispositions du Règlement délégué (UE) 2013/609 et 2016/128 de la Commission européenne relative aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Il a par ailleurs fait l'objet d'une notification de mise sur le marché français auprès de la Direction Générale de la Concurrence et de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) le 22 mars 2023, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

3.2 Description

CETOPRANE est une denrée alimentaire diététique destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Il s'agit d'une formule prête à l'emploi liquide de 460ml qui se consomme directement ou qui se mélange avec les aliments ou boissons. Le produit ne doit pas être chauffé.

C'est un mélange de lipides, glucides et protéines : 17g de lipides sous forme de triglycérides à chaîne longue pour 1g de glucides et protéines.

	Pour 100ml	Pour 10ml
Valeurs énergétiques	3229 kJ / 772 kcal	323 KJ / 77 kcal
Matières grasses	76,3g	7,6g
Dont acides gras saturés	44,8g	4,5g
Dont DHA*	5,5 g	0,6g
Glucides	0,5g	<0,1g
Dont sucres	0,2g	<0,1g
Fibres	4,1g	0,4g
Protéines	4g	0,4g
Sel	0,04g	0,004g
Taurine	9,9g	990mg
Coenzyme Q10	980mg	98mg
Sélénium	77µg	7,7µg
Vitamine D3	19,25µg	1,925µg

CETOPRANE doit être conservé dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et de la chaleur. Il doit être consommé dans les 2 mois après l'ouverture.

3.3 Fonctions assurées

CETOPRANE est une solution lipidique qui accompagne les régimes cétogènes. Ce type de régime impose à l'organisme d'utiliser les graisses comme source d'énergie. Cette énergie est produite par les lipides via la bêta oxydation 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.

L'apport recommandé de CETOPRANE doit être déterminé par un professionnel de santé, en fonction notamment de l'âge du patient, de son poids et de son état clinique.

CETOPRANE ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation, il est formulé pour être ajouté en supplément de la nourriture et des boissons.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

Les données non spécifiques reposent sur :

- Des recommandations de sociétés savantes ;
- Cinq études cliniques non spécifiques :
 - L'étude Lakshminarayanan *et al.* (2021)¹ ;
 - L'étude Manral *et al.* (2023)² ;
 - L'étude Kverneland *et al.* (2023)³ ;
 - Revue Cochrane Martin-McGill *et al.* (2020)⁴ ;
 - L'étude Huang *et al.* (2022)⁵ n'a pas été retenue car la population de l'étude n'est pas celle de l'indication revendiquée.

Recommandations de sociétés savantes

Recommandations de l'IKDSG⁶

L'*International Ketogenic Diet Study Group* (IKDSG) a mis à jour en 2018 ses recommandations sur la gestion des thérapies diététiques cétogènes. Ses recommandations ont été faites sur la base d'avis d'experts (31 auteurs, dont 6 diététiciens).

La liste des situations pour lesquelles l'IKDSG considère que le recours au régime cétogène est approprié sont les suivantes :

- Les pathologies pour lesquelles le régime cétogène est associé de manière concordante à des bénéfices : syndrome d'Angelman, troubles liés au complexe 1 mitochondrial, syndrome de Dravet, syndrome de Doose, syndrome de déficit en transporteur GLUT-1, syndrome épileptique fébrile lié à une infection, syndrome d'Ohtahara, déficit en pyruvate-déshydrogénase, état de mal épileptique super-réfractaire, et sclérose tubéreuse de Bourneville ;
- L'épilepsie pharmaco-résistante chez les enfants, dans le cas d'un échec de deux médicaments antiépileptiques.

¹ Lakshminarayanan K, Agarawal A, Panda PK, Sinha R, Tripathi M, Pandey RM *et al.* Efficacy of low glycemic index diet therapy (LGIT) in children aged 2-8 years with drug-resistant epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Res.* 2021 ;171:106574.

² Manral M, Dwivedi R, Gulati S, Kaur K, Nehra A, Pandey RM, Upadhyay AD, Sapra S, Tripathi M. Safety, Efficacy, and Tolerability of Modified Atkins Diet in Persons With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology.* 2023 ;100(13):e1376-e1385.

³ Kverneland M, Nakken KO, Hofoss D, Skogan AH, Iversen PO, Selmer KK *et al.* Health-related quality of life in adults with drug-resistant focal epilepsy treated with modified Atkins diet in a randomized clinical trial. *Epilepsia.* 2023 ;64(5):e69-e74.

⁴ Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 ;6(6):CD001903.

⁵ Huang L, Li H, Zhong J, Yang L, Chen G, Wang D *et al.* Efficacy and Safety of the Ketogenic Diet for Mitochondrial Disease With Epilepsy: A Prospective, Open-labeled, Controlled Study. *Front Neurol.* 2022 ;13:880944.

⁶ Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R *et al.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.* 2018 ;3(2):175-192.

L'initiation au régime cétoène doit se faire après une visite médicale. Le régime doit être poursuivi au moins pendant un minimum de 3 mois afin de voir d'éventuelles améliorations et de décider si le régime est efficace.

Recommandations du NICE⁷

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a publié des recommandations qui proviennent d'une méta-analyse⁸ qui contient 11 essais contrôlés randomisés et 15 publications et dont l'objectif était d'évaluer les régimes cétoènes sur l'épilepsie résistante aux médicaments.

De ces recommandations, il ressort deux cas de figure qui doivent être considérés pour envisager le recours à un régime cétoène :

- Certains syndromes épileptiques de l'enfance : le déficit en GLUT-1, les épilepsies associées à un déficit en pyruvate-déshydrogénase, le syndrome des spasmes infantiles, le syndrome de Doose, le syndrome de Dravet et le syndrome Lennox-Gastaut ;
- Les épilepsies pharmaco-résistantes de manière générale, si les autres options de traitement de l'épilepsie ne sont ni efficaces, ni appropriées.

Recommandations de la HAS

Dans les recommandations et bonnes pratiques de la prise en charge de l'épilepsie de 2020, le régime cétoène est cité comme une option thérapeutique sans toutefois détailler ses modalités de prise en charge¹⁵.

Dans les recommandations sur l'épilepsie grave en tant qu'affection de longue durée de 2023, le régime cétoène ainsi que le produit KETOCAL sont cités comme des options thérapeutiques, dans la catégorie des dispositifs médicaux à laquelle les DADFMS sont rattachés⁹.

Comparaison des valeurs nutritionnelles entre KETOCAL 4 :1 et CETOPRANE

	CETOPRANE (pour 100ml) Sous forme liquide	KETOCAL 4 :1 (pour 100g) Sous forme de poudre
Energie (kcal) (kJ)	772 (3 229)	703 (2 897)
Protéines (g)	4	14,4
Glucides (g)	0,5	2,9
Lipides totaux (g)	76,3	69,2
Dont saturés (g)	44,8	26,7

KETOCAL 4 :1 a un ratio de 4g de lipides pour 1g de protéines et de glucides. Il peut être utilisé comme seule source d'apport alimentaire.

CETOPRANE a un ratio de 17g de lipides pour 1g de protéines et de glucides. Il ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation, il doit être ajouté en supplément de la nourriture et des boissons.

⁷ Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline ; 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813> [consulté le 02/02/2024].
⁸ Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2018 ;11(11):CD001903.
⁹ ALD 9, épilepsie grave, Recommandations. HAS, 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/lap_ald9_epilepsie_juillet_07.pdf [consulté le 02/02/2024].

Données cliniques

Etude Lakshminarayanan *et al.* (2021)

Il s'agit d'une étude monocentrique, contrôlée, randomisée en ouvert réalisée en Inde. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'un régime à faible index glycémique vis-à-vis de la réduction des crises d'épilepsies, chez des enfants atteints d'épilepsies réfractaires aux traitements médicamenteux.

Cette étude s'est déroulée de mars 2011 à juillet 2012. La durée de suivi des patients était de 3 mois. Les critères d'inclusion étaient les suivants : enfants avec un âge compris entre 2 et 15 ans, avec des crises d'épilepsies quotidiennes persistantes malgré le recours à au moins deux médicaments aux doses appropriées (soit séparément, soit en combinaison).

Les critères de non-inclusion étaient les suivants : enfants ayant des épilepsies traitables par chirurgie, enfants ayant une maladie métabolique sujette à contre-indication vis-à-vis d'un régime riche en lipides, enfants ayant une maladie mitochondriale, enfants ayant déjà reçu un régime cétogène ou un régime Atkins modifié, enfants ayant des maladies systémiques chroniques (maladies rénales chroniques, maladies hépatiques chroniques, maladies cardiaques, maladies respiratoires chroniques).

Le groupe intervention était traité par un régime à faible indice glycémique en plus des traitements médicamenteux, et le groupe témoin était traité uniquement par des traitements médicamenteux.

Les critères de jugements non hiérarchisés étaient les suivants : proportion de patients présentant une réduction des crises supérieure à 50%, effets indésirables et proportion d'arrêt de traitement durant l'étude.

Résultats

Le nombre final de patient est de $n=40$, 20 dans le groupe expérimental et 20 dans le groupe contrôle.

Les caractéristiques des patients sont comparables entre les deux groupes. Le nombre de garçons ayant participé à l'étude est supérieur au nombre de filles dans les deux groupes.

Dans le groupe expérimental, 6 patients sur les 20 ont eu une réduction significative de la fréquence des crises épileptiques de plus de 50%, comparativement au groupe contrôle au sein duquel aucun patient n'a franchi le seuil de réduction de plus de 50% des crises épileptiques.

Un patient a arrêté le traitement dans le groupe à faible indice glycémique en raison d'une mauvaise acceptation du régime par l'enfant.

Les limites de cette étude sont les suivantes : étude monocentrique, faible nombre de patients, critères de jugements non hiérarchisés.

Etude Manral *et al.* (2023)

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, contrôlée, randomisée en ouvert réalisée en Inde. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'un régime Atkins modifié (pas de restrictions sur les lipides ou les calories, les lipides ne sont ni pesés, ni mesurés, pas de restriction sur les protéines, la glycémie des patientes est cependant surveillée) chez les adolescents et les adultes atteints d'épilepsie pharmaco-résistante.

Cette étude s'est déroulée d'août 2015 à avril 2019. Le suivi des patients était de 6 mois.

Les critères d'inclusion étaient : un âge compris entre 10 et 55 ans, une épilepsie pharmaco-résistante avec plus de deux crises par mois malgré l'utilisation d'au moins 3 médicaments antiépileptiques

appropriés à leurs doses maximales tolérées et des patients acceptant d'être soumis à un suivi régulier et tenant à jour leurs carnet de crises.

Les critères de non-inclusion étaient : épilepsie réfractaire réversible par voie chirurgicale, erreurs innées du métabolisme ou suspicion clinique de trouble métabolique (trouble systématique chronique), prise de thérapie diététique dans le passé.

Le groupe intervention était traité par le régime de Atkins modifié en plus des traitements médicamenteux, et le groupe témoin était traité uniquement par des traitements médicamenteux.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une réduction des crises supérieure à 50%.

Les critères de jugements secondaires étaient : la qualité de vie (mesuré par le score QOLIE-AD-48¹⁰ pour les adolescents et par QOLIE-31¹¹ pour les adultes), les effets indésirables, le comportement¹² et le taux d'abandon.

Résultats

160 patients ont été recrutés, 108 patients ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin (46 dans le groupe d'intervention et 62 dans le groupe contrôle).

Au début de l'étude, les deux groupes étaient comparables sauf pour le sexe (80% d'hommes dans le groupe intervention, 60% d'hommes dans le groupe témoin).

Une réduction des crises supérieure à 50% a été observée pour 26,2% des patients dans le groupe d'intervention et 2,5% dans le groupe témoin ($p < 0,001$).

Au niveau des critères de jugement secondaires :

- Amélioration du score de qualité de vie dans le groupe expérimental ($52,1 \pm 17,6$, et $42,5 \pm 16,4$ pour les groupes expérimental et témoin, respectivement ; $p < 0,05$) ;
- Amélioration du score de comportement dans le groupe expérimental ($65,6 \pm 7,9$ et $71,4 \pm 8,1$ pour les groupes expérimental et témoin, respectivement ; $p < 0,05$).

Les limites de cette étude sont les suivantes : étude monocentrique, arrêt de traitement importants (33%).

Etude Kverneland *et al.* (2023)

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, contrôlée randomisée en ouvert, réalisée en Norvège entre 2011 et 2017. L'objectif de cette étude est l'observation des effets du régime Atkins sur la qualité de vie des patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante.

Les critères d'inclusion étaient : âge : > 16 ans, diagnostic d'épilepsie focale selon la classification de l'ILAE, avoir au moins trois crises par mois, avoir essayé au moins trois traitements antiépileptiques, y compris le traitement actuel, IMC $> 18,5$ kg/m².

Les critères de non-inclusion étaient : une grossesse, la réalisation d'un régime cétogène dans les 12 derniers mois, un changement du traitement antiépileptique dans les 6 derniers mois, des crises non-

¹⁰ Le QOLIE-AD-48 est composé de 48 items avec 8 sous-échelle sur la perception de la santé, les fonctions physiques, la mémoire/concentration, le comportement scolaire, le soutien social, l'impact de l'épilepsie, les attitudes envers l'épilepsie, la stigmatisation, et une partie optionnelle pour les crises. Le score varie de 0 à 100 points avec 100 qui est le meilleur score.

¹¹ Le QOLIE-31 correspond à la version adulte du QOLIE-AD-48.

¹² La mesure du comportement a été réalisée par les parents, soignants lors des visites grâce aux échelles QOLIE-AD-48 et QOLIE-31.

épileptiques psychogènes, un mal-épileptique convulsif au cours des 6 derniers mois, avoir subi une chirurgie épileptique résective ou une implantation de stimulateur du nerf vague au cours des 12 derniers mois.

Le critère de jugement principal était l'évolution du score total de l'échelle de mesure de la qualité de vie (QOLIE-89¹³).

Les critères de jugement secondaires étaient les évolutions des sous-scores de l'échelle de mesure de la qualité de vie (QOLIE-89).

Résultats

39 patients ont été recrutés : 19 dans le groupe d'étude et 20 dans le groupe contrôle.

La durée du suivi est de 12 semaines avant le régime puis 12 semaines d'intervention avec un régime modifié de Atkins.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes. Le nombre de femmes ayant participé à l'étude est supérieur au nombre d'hommes dans les deux groupes.

Le groupe ayant reçu le régime cétogène a eu un score QOLIE-89 plus favorable que le groupe témoin (10 points d'écart). Le score total du groupe d'intervention a augmenté de 6 points alors qu'il a baissé de 4 points pour le groupe témoin.

Résultats du score QOLIE-89	Groupe régime de Atkins modifié (n=19)			Groupe contrôle (n=20)		
	Valeurs initiales	Valeurs à 12 semaines	Différence	Valeurs initiales	Valeurs à 12 semaines	Différence
Score total	64	71	+6	62	58	-4
Sous-score bien être émotionnel	76	81	+5	64	66	+2
Sous-score découragement en matière de santé	73	81	+8	67	65	-2
Sous-score langage	76	81	+5	76	70	-6
Sous-score limitation du rôle en raison de problèmes physiques	42	49	+7	48	28	-20
Sous-score soutien social	74	85	+11	62	61	-1

Les limites de cette étude sont les suivantes : étude monocentrique, faible nombre de patients, critères d'inclusion pas concordants avec les indications revendiquées (âge >16 ans), critères de jugement secondaires non hiérarchisés.

Revue Cochrane Martin-McGill et al. (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 :

¹³ Le QOLIE-89 est un questionnaire de qualité de vie spécifique à l'épilepsie, qui comporte 89 questions et 19 sous-items. Le score varie entre 0 et 100, avec 100 qui représente le meilleur score.

- 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 $\geq 50\%$ par rapport aux enfants des groupes contrôles. La différence d'efficacité entre le régime cétogène classique et le régime modifié d'Atkins 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.

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.

4.1.1.2 Données spécifiques

Aucune étude spécifique à CETOPRANE n'a été fournie.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Etude Lakshminarayanan *et al.* (2021)

Dans le groupe expérimental, deux patients ont eu des léthargies et un patient a eu des vomissements. Aucun effet indésirable à signaler dans le groupe contrôle.

Etude Manral *et al.* (2023)

Un patient a perdu du poids pendant le suivi. Deux patients ont eu la diarrhée.

Nutrivigilance

Aucun événement de nutrivigilance n'a été rapporté par le demandeur.

4.1.1.4 Bilan des données

Absence de donnée clinique spécifique.

Les données cliniques non spécifiques montrent que les différents régimes cétogènes mis en place permettent de diminuer la fréquence des crises d'épilepsie mais ne permettent pas de les supprimer.

L'argumentaire repose également sur une comparaison entre KETOCAL 4 :1 et CETOPRANE. Ces deux produits ne sont pas comparables sur la forme galénique (forme poudre pour KETOCAL 4 :1 et forme liquide pour CETOPRANE) et sur la composition nutritionnelle (ratio de 4g de lipides pour 1g de protéines et glucides pour KETOCAL 4 :1 et ratio de 17g de lipides pour 1g de protéines et glucides pour CETOPRANE). De plus contrairement à KETOCAL 4 :1 CETOPRANE ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation, il est formulé pour être ajouté en supplément de la nourriture et des boissons.

Aucune donnée clinique n'est fournie permettant d'évaluer la sécurité de CETOPRANE et son efficacité sur les crises d'épilepsie pharmaco-résistante.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 pharmaco-résistantes. Dans une conférence de consensus de l'ANAES¹⁴ publiée en 2004, et les recommandations de bonnes pratiques de la HAS de 2020¹⁵, les épilepsies pharmaco-résistantes 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 enfants et adultes ayant une épilepsie pharmaco-résistante invalidante.

- La chirurgie curative s'adresse aux patients ayant une épilepsie focale (partielle) pharmaco-résistante grave. Différentes techniques sont disponibles¹⁶, dont :
 - La chirurgie de résection par craniotomie (neurochirurgie) est la technique de référence. Elle consiste en l'exérèse d'un foyer épileptogène cortical, unique, limité et défini. La résection corticale envisagée ne doit pas créer de déficit neurologique ou cognitif inacceptable. Certains patients ne sont pas éligibles à ce type de chirurgie (ex : hamartomes hypothalamiques) ou bien présentent un risque élevé de complications opératoires ou fonctionnelles (zones difficilement accessibles ou située à proximité des zones éloquentes) ;
 - Des techniques de chirurgie dites « mini-invasives » réalisées par voie stéréotaxique :
 - La thermo-ablation laser guidée par IRM permet de détruire des tissus cérébraux qui doivent être retirés, grâce à la chaleur générée par l'énergie laser,

¹⁴ 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 pharmaco-résistantes ; 3- 4 mars 2004 ; Maison de l'Unesco Paris, France.

¹⁵ Recommandations et bonnes pratiques. Epilepsies : prise en charge de l'enfant et de l'adulte. HAS ; 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/reco308_recommandations_epilepsies_preparation_mel.pdf [consulté le 02/02/2024].

¹⁶ Le traitement de l'épilepsie, Amélie, 2024. <https://www.ameli.fr/val-de-marne/assure/sante/themes/epilepsie/traitement> [consulté le 08/04/2024].

- La radiochirurgie stéréotaxique (Gamma Knife) consiste à envoyer des rayons gamma sur des cellules du cerveau ciblées très précisément, pour les détruire,
- La radiofréquence permet de thermocoaguler et de détruire les tissus lésés en provoquant un échauffement rapide et donc une altération cellulaire,
- La chirurgie palliative 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. Elle consiste à sectionner les voies de transmission de la propagation de la décharge épileptique (ex : callosotomie, transection sous piale). La stimulation du nerf vague est un traitement palliatif symptomatique, en association aux traitements pharmacologiques, qui peut être proposée à certains patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante invalidante et qui ne peuvent pas bénéficier d'une chirurgie.

Un régime cétogène, plus contraignant, peut également être envisagé dans les épilepsies graves pharmaco-résistantes, essentiellement chez l'enfant. Ce régime contraignant serait instauré généralement pendant 1 à 2 ans.

CETOPRANE est destiné à être utilisé en complément à d'autres aliments pour faciliter ou diversifier la préparation des repas.

Conclusion sur l'intérêt du produit

L'absence de donnée spécifique à CETOPRANE ne permet pas de déterminer la sécurité du produit, son acceptabilité auprès des patients et son efficacité en termes d'amélioration sur les crises d'épilepsie pharmaco-résistante. Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que l'intérêt thérapeutique de CETOPRANE ne peut être établi.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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 jeune¹⁷.

La mortalité des patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante 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)¹⁸.

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.

¹⁷ Parcours du patient ayant une épilepsie : Définition des indicateurs de qualité du parcours de soins. HAS ; 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-12/iqss168_epilpesie_rapport_vd.pdf [consulté le 02/02/2024].

¹⁸ Dossier Épilepsie. INSERM ; 2018. <https://www.inserm.fr/dossier/epilepsie/> [consulté le 02/02/2024].

À 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 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 pharmaco-résistante est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence de l'épilepsie est estimée à environ 0,5 à 1%¹⁷.

À 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 environ 30% sont pharmaco-résistantes¹⁹.

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.

4.2.3 Impact

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

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique de CETOPRANE ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

¹⁹ Institut du cerveau. <https://institutducerveau-icm.org/fr/epilepsie/> [consulté le 02/02/2024].

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription de CETOPRANE sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.