

AVIS**KETOCAL 4 :1**

Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition orale ou entérale

Renouvellement et modification des conditions d'inscription
LPPR

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 26 mai 2026

Faisant suite à l'examen du 26 mai 2026, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 26 mai 2026.

Demandeur / Fabricant : NUTRICIA Nutrition Clinique (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#)

L'essentiel

Indications retenues	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 des patients : – De plus de 1 an et jusqu'à 18 ans (formule sans arôme), – De plus de 3 ans et jusqu'à 18 ans (formule aromatisée), – Adultes pour lesquels un traitement par KETOCAL a été initié avant l'âge de 18 ans.
Service Rendu (SR)	Suffisant
Comparateur retenu	Régime cétogène par mesures diététiques seules.
Amélioration du Service Rendu (ASR)	ASR V
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR.
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 19/01/2021, les données suivantes ont été analysées :

Nouvelles données non spécifiques :

Nouvelles recommandations :

- Un guide APALD de la HAS : « ALD 9 - Épilepsie grave », 2023 ;
- Deux Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) :
 - Sur le « Syndrome de Dravet », 2021 ;
 - Sur le « Déficit en transporteur de glucose GLUT1 », 2024 ;
- Une recommandation du « National Institute for Health and Care Excellence (NICE) » Royaume-Uni, 2025.

Nouvelles études cliniques :

- 2 revues systématiques de la littérature avec méta-analyse, portant sur 1 032 patients avec un régime cétogène, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et l'adhésion du régime cétogène chez des patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante.
- 1 étude contrôlée, randomisée, multicentrique, sur 12 mois et 136 patients. Cette étude visait à évaluer l'efficacité d'un régime cétogène classique dans la réduction de la fréquence des crises, en comparaison avec un traitement antiépileptique.
- 1 revue systématique de la littérature avec méta-analyse, incluant 26 études, dont 14 (519 patients) apportant des données à court terme (< 3 mois) et 11 (645 patients) à long terme (> 3 mois). Cette méta-analyse visait à évaluer les effets indésirables du régime cétogène.

Nouvelles données spécifiques :

Aucune nouvelle donnée spécifique analysée.

Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

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

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.

	Adéquation avec les modèles, références et conditionnements Au vu des informations transmises par le demandeur, la Commission estime que les modèles, les références et les conditionnements du produit sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation retenues.
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.
Population cible	La population cible de KETOCAL 4 :1 estimée à partir des données épidémiologiques est au maximum de 56 000 patients par an. À titre informatif, 661 patients ont bénéficié d'un remboursement pour KETOCAL 4 :1 en 2024.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles, références et conditionnement	5
1.3 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
4. Service Rendu (SR)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	18
4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)	19
5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)	19
5.1 Spécifications techniques minimales	19
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	19
6. Amélioration du Service Rendu (ASR)	20
6.1 Comparateurs retenus	20
6.2 Niveaux d'ASR	20
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	20
8. Durée d'inscription proposée	20
9. Population cible	21

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement et 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 restriction de l'indication en fonction de l'âge et de la composition.

1.2 Modèles, références et conditionnement

Modèles	Descriptif des produits	Codes LPP
KETOCAL 4 :1 (nutrition orale)	Boîte de 1, 300g de poudre à diluer par boîte, aromatisé ou non.	1187331
	Boîte de 6, 300g par boîte 300g de poudre à diluer, aromatisé ou non.	1119393
KETOCAL 4 :1 (nutrition entérale)	Boîte de 1, 300g par boîte 300g de poudre à diluer, aromatisé ou non.	1181185
	Boîte de 6, 300g par boîte 300g de poudre à diluer, aromatisé ou non.	1100838

1.3 Revendications du demandeur

1.3.1 Indications revendiquées

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

« KETOCAL 4 :1 **poudre à diluer non aromatisée** est indiqué dans le 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 des patients :

- **De plus de 1 an et jusqu'à 18 ans,**
- Adultes pour lesquels un traitement par KETOCAL a été initié avant l'âge de 18 ans. »

La demande de modification des conditions d'inscription porte sur une restriction d'une de ces indications, à savoir :

« KETOCAL 4 :1 **poudre aromatisée à la vanille** est indiqué dans le 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 des patients :

- **De plus de 3 ans et jusqu'à 18 ans,**
- Adultes pour lesquels un traitement par KETOCAL a été initié avant l'âge de 18 ans. »

1.3.2 Comparateur et ASR revendiqués

Les revendications du demandeur sont les suivantes :

Dans le 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 :

- Une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) **par rapport au régime cétogène seul par simples mesures diététiques** chez une population de plus de 1 an et jusqu'à 18 ans (formulation sans arôme), et chez les patients adultes pour lesquels un traitement par KETOCAL a été initié avant l'âge de 18 ans.

- Une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) **par rapport au régime cétogène seul par simples mesures diététiques** chez une population de plus de 3 ans et jusqu'à 18 ans (formulation avec arôme) et chez les patients adultes pour lesquels un traitement par KETOCAL a été initié avant l'âge de 18 ans.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la deuxième demande de renouvellement sur la LPPR du KETOCAL 4 :1.

KETOCAL 4 :1 a été évalué pour la première fois par la Commission en 2014¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 06/11/2015 (Journal officiel du 10/11/2015) : codes LPP 1187331, 118733, 1181185 et 1100838.

La dernière évaluation par la Commission date du 19/01/2021³. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁴ du 09/07/2021 (Journal officiel du 13/07/2021) : codes LPP 1187331, 118733, 1181185 et 1100838.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

KETOCAL 4 :1 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 02 janvier 2003, 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

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. La quantité de poudre et le taux de reconstitution doivent être déterminés exclusivement par le médecin ou le diététicien et dépendent de l'âge, du poids corporel, du mode d'administration (par voie orale ou par sonde) et de l'état clinique du patient.

¹ [Avis de la Commission du 07 octobre 2014 relatif à KETOCAL, 4 :1, Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales. HAS. 2014.](#)

² [Arrêté du 6 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 Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance](#)

³ [Avis de la Commission du 19/01/2021 relatif à KETOCAL 4 :1, Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales. HAS ; 2021](#)

⁴ [Arrêté du 9 juillet 2021 portant renouvellement et modification des conditions d'inscription de la denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales KETOCAL de la société NUTRICIA NUTRITION CLINIQUE inscrite au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance](#)

En raison de la présence de sucralose dans sa formulation aromatisée, son utilisation est prohibée chez les nourrissons et enfants en bas âge (moins de 3 ans)^{5,6}.

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).

La composition nutritionnelle de KETOCAL 4 :1 est présentée ci-dessous :

Composition nutritionnelle	Pour 100 g de produit	Pour 100 ml reconstitués à 14,2 %
Energie, kcal (KJ)	704 (2 906)	100 (413)
Protéines (g)	14,3	3 2
Glucides (g)	2,8	0,40
Dont sucres	0.68	0.09
Fibres (g)	5,4	0,77
Lipides totaux (g)	69,2	9,8
dont saturés (g)	26,1	3,7
dont polyinsaturés (g)	20,4	2,9
dont mono insaturés (g)	22,7	3,2
dont Acide linoléique (g)	16,3	2,3
dont Acide α -linoléique (g)	1,43	0,2
dont Acide arachidonique (mg)	120	17
dont DHA (mg)	110	15,6

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

À conserver de préférence dans un endroit frais et sec, à l'abri de la lumière. 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.

Le produit présente une date limite d'utilisation optimale de 18 mois en sortie d'usine.

3.3 Fonctions assurées

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 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.

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.

⁵ [Règlement \(CE\) n° 1333/2008 relatif aux additifs alimentaires, version consolidée du 23 octobre 2019, Journal Officiel de l'Union européenne.](#)

⁶ [AVIS de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS - Jeunes enfants \(0-3 ans\), 2019](#)

4. Service Rendu (SR)

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 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué KETOCAL 4 :1 à deux reprises. Le résumé de ces évaluations est présenté dans les deux tableaux suivants :

	Avis du 07/10/2014 ¹
Indications retenues	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 au traitement médicamenteux.
SA	Suffisant.
ASA et Comparateur	ASA V vs le régime cétogène par mesures diététiques seules.
Données analysées	Données non spécifiques : – 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). Données spécifiques : – 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 ;
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

	Avis du 19/01/2021 ³
Indications retenues	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 des patients : – de plus de 1 an et jusqu'à 18 ans – adultes pour lesquels un traitement par KETOCAL a été initié avant l'âge de 18 ans.
SR	Suffisant.
ASR et Comparateur	ASR V vs le régime cétogène par mesures diététiques seules.
Données analysées	Nouvelles données non spécifiques : Populations adulte et enfant : – 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 cétogène et d'autres traitements diététiques ; – Une revue de la littérature (2018) évaluant l'intérêt du régime cétogène sur les fonctions cognitives ; Population pédiatrique (de 1 à 18 ans) : – Trois consensus d'experts : Child Neurology Society, Ligue internationale contre l'Épilepsie (ILAE), Société argentine de Neuropédiatrie ; – Une méta-analyse (2020) évaluant l'intérêt du régime cétogène chez des enfants de 1 à 18 ans atteints d'épilepsie réfractaire ; Population adulte (≥ 18 ans) :

	– Une méta-analyse (2018) évaluant l'intérêt du régime cétogène chez l'adulte ; – Une revue (2020) évaluant l'intérêt du régime cétogène chez l'adulte en état de mal épileptique ; – Les recommandations de l'Académie américaine de neurologie (2020) ; Nouvelles données spécifiques : Population pédiatrique (de 1 à 18 ans) : – 4 études spécifiques dont 1 étude contrôlée randomisée sur 45 patients suivis 3 mois et 3 études prospectives ; Population adulte (≥ 18 ans) : – 1 étude contrôlée randomisée, monocentrique, sur 6 mois visant à comparer un régime cétogène avec une formule nutritionnelle (KETOCAL 4 :1) par rapport au régime seul sur le 1^{er} mois (initiation).
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Au total, 7 recommandations et 12 études non spécifiques à KETOCAL 4 :1 ont été fournies :

Recommandations :

- Un guide des actes et prestations en ALD (APALD) de la HAS : « ALD 9 - Épilepsie grave », 2023⁷
- Deux Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) :
 - Sur le « Syndrome de Dravet », 2021⁸
 - Sur le « Déficit en transporteur de glucose GLUT1 », 2024⁹
- Une recommandation du « National Institute for Health and Care Excellence (NICE) » Royaume-Uni, 2025¹⁰.

Les recommandations de la HAS¹¹, de l'International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG)¹² et de l'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS)¹³ n'ont pas été retenues car déjà analysées lors de l'évaluation de 2021.

Études :

- 4 études ont été retenues, et sont détaillées dans le Tableau 2, dont :
 - 2 revues systématiques de la littérature avec méta-analyse^{14,15},
 - 1 étude contrôlée, randomisée, multicentrique¹⁶,

⁷ ALD 9 - Épilepsie grave. Recommandations, HAS, 2023.

⁸ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Syndrome de Dravet, Centre de référence des épilepsies rares, 2021

⁹ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – Déficit en transporteur de glucose GLUT1 - Centre de référence des épilepsies rares – 2024

¹⁰ NICE Guidelines, Epilepsies in children, young people and adults (NG217), NICE, 2025

¹¹ Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes, HAS, 2020

¹² 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

¹³ Recommandation de l'INESSS relatif à KETOCAL et KETOVIDE, INESSS, 2020

¹⁴ Jiang A, Liu W, Liu Y, Zhang J. Efficacy of ketogenic diet therapy for pediatric drug-resistant epilepsy with monogenic etiology: A single-arm meta-analysis. *Nutrition Reviews*. 2025;83(11):2104–2122

¹⁵ Li Y, Dai S, Deng Q, Liu Z. The impact and adherence of ketogenic dietary therapies for Dravet syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2025;130:16-24.

¹⁶ Schoeler NE, Marston L, Lyons SH, Halsall S, Jain R et al. Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK, multicentre, open label, randomised clinical trial. *Lancet Neurol*. 2023 Dec;22(12):1113-1124.

- 1 revue systématique de la littérature avec méta-analyse¹⁷ évaluant uniquement les effets indésirables, ceux-ci sont détaillés partie 4.1.1.4. Événements indésirables
- 8 études^{18,19,20,21,22,23,24,25} n'ont pas été retenues, le détail des études non retenues est décrit dans le Tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Études non retenues et motif de rejet

Étude	Type d'étude	Motif de rejet
Devi et al. (2023) ¹⁸	Revue systématique de la littérature (jusqu'en avril 2022) et méta-analyse en réseau.	– Une partie de la population est hors indication. – 1 seule étude évaluant le régime cétogène avec un ratio 4 :1. – 2 études avec un fort risque de biais. – Comparaison indirecte basée sur un faible nombre d'études.
Carroll et al. (2025) ¹⁹	Revue systématique de la littérature (jusqu'en novembre 2024) et méta-analyse.	– Hétérogénéité des méthodologies des études et des critères de jugements des études. – Critères de jugement non clairement énoncés ou non hiérarchisés. – Nombre faible d'études pour certaines analyses – L'objectif de cette étude n'est pas d'apporter des éléments cliniques concernant l'épilepsie pharmaco-résistante, mais de mettre en avant les difficultés existantes en lien avec sa prise en charge. Cette étude n'a pas été retenue en tant que nouvelle donnée spécifique en raison de l'absence de distinction des résultats spécifiques au KETOCAL 4 :1.
Lopes Neri et al. (2024) ²⁰	Revue systématique de la littérature (jusqu'en aout 2023)	L'analyse des biais via la grille Cochrane Rob2 a mis en évidence que toutes les études sauf une réalisée en ITT (12/13) présentaient un haut risque de biais. Les principaux risques de biais identifiés étaient l'analyse en Per Protocol (9/13 études) et la méthode de randomisation (6/13 études).
Diez-Arroyo et al. (2024) ²¹	Revue parapluie incluant 8 revues systématiques de la littérature (jusqu'en janvier 2021).	– La revue n'a été effectué sur une seule base de données (PubMed). Les données des études incluses ne permettaient qu'une comparaison indirecte entre les différents régimes. – Pas d'analyse quantitative globale et de la qualité ou du biais des revues (AMSTAR 2).
Nabbout et al. (2023) ²²	Rapport d'expérience et revue systématique de la littérature	Revue de littérature incluant des études de faible qualité méthodologique dont : – 43 études de cas individuels, – 10 petites séries de cas, – 21 études avec collecte rétrospective des données, – 1 étude observationnelle avec collecte prospective des données, en ouvert.

¹⁷ Sepehrar S, Sadeghi T, Kossof E, Nikoonya M, Zarei M et al. Short and long-term side effects of the Classic Ketogenic Diet in pediatric epilepsy treatment: A systematic review of clinical trials. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2025;131:382–39

¹⁸ Devi N, Madaan P, Kandoth N, Bansal D, Sahu JK. Efficacy and Safety of Dietary Therapies for Childhood Drug-Resistant Epilepsy. A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2023;177(3):258-266.

¹⁹ Carroll JH, Simpson Z, Healy L, Szwec C, Hofman DL. Over twenty-five years of ketogenic diet therapy: Supporting children and adults with drug-resistant epilepsy using nutritionally complete ketogenic formulations: A scoping review. *Epilepsy Behav*. 2025;172:110683.

²⁰ Lopes Neri LC, Guglielmetti M, Fiorini S, Pasca L, Zanaboni MP et al. Adherence to ketogenic dietary therapies in epilepsy: A systematic review of literature. *Nutr Res*. 2024;126:67-87.

²¹ Diez-Arroyo C, Garcia-Garcia M, Soto-Mendez MJ, Molina-Montez E, Gil-Campos M et al. Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents: a systematic review of reviews. *Nutr Rev*. 2024;11;82(4):487-502

²² Nabbout R, Matricardi S, De Liso P, Dulac O, Oualha M. Ketogenic diet for super-refractory status epilepticus (SRSE) with NORSE and FIRES: Single tertiary center experience and literature data. *Front. Neurol*. 2023;14:1134827.

²³ Zuo C, Xu K, Ni K, Xiang Y, Wang Y et al. The efficacy and safety of the ketogenic diet in infantile epileptic spasm syndrome: a meta-analysis. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2025;132:54–63

²⁴ Treadwell JR, Kilaru Kessler S, Wu M, Abend AS, Massey SL et al. Pharmacologic and Dietary Treatments for Epilepsies in Children Aged 1–36 Months. *Neurology* 2023;100:e16-e27.

²⁵ Desli E, Spilioti M, Evangeliou A, Styllas F, Magkos F et al. The Efficacy and Safety of Ketogenic Diets in Drug-Resistant Epilepsy in Children and Adolescents: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Current Nutrition Reports* (2022) 11:102–116

Étude	Type d'étude	Motif de rejet
Zuo et al. (2025)²³	Revue systématique de la littérature (jusqu'en octobre 2024) et méta-analyse.	– Une partie de la population est hors indication. – L'âge n'est pas détaillé pour toutes les études, l'âge moyen non plus.
Treadwell et al. (2023)²⁴	Revue systématique de la littérature jusqu'à août 2021.	– Une partie de la population est hors indication. – L'âge n'est pas détaillé pour toutes les études, l'âge moyen non plus. – La présentation des résultats comporte des incohérences en termes de référencement des études et des résultats évalués.
Desli et al. (2022)²⁵	Revue systématique de la littérature (dates de recherche non précisée).	– Une partie de la population est hors indication. – Résultats non présentés quantitativement. Pas de taille de l'effet présenté.

L'ensemble des données non spécifiques retenues est décrit ci-après :

Guide Affectation Longue Durée (HAS)

Guide ALD 9 - Épilepsie grave 2023⁷

La HAS considère dans ce guide pratique que si un régime cétogène est mis en place, les produits de la gamme KETOCAL représentent une option thérapeutique. La prescription et le renouvellement doivent être réalisés par un spécialiste hospitalier.

Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Dravet, 2021⁸

Le régime cétogène constitue une alternative non-médicamenteuse. Le régime cétogène peut être proposé pour sortir de la situation de crises très fréquentes, chez les plus jeunes, surtout dans la première décade.

Déficit en transporteur de glucose GLUT1, 2024⁹

Le régime cétogène est le traitement de première intention, quel que soit l'âge. La mise en place et le suivi du régime doivent être réalisées par une « équipe soignante multidisciplinaire possédant un degré d'expertise adapté ».

Le régime cétogène ne doit, en théorie, jamais être arrêté. L'évolution vers un régime modifié d'Atkins peut se discuter après l'âge infantile avec une équipe experte. Le pronostic semble en partie lié à la précocité d'instauration du régime cétogène.

Le consensus international souligne l'importance d'un début le plus tôt possible dès le début des symptômes et la poursuite du régime à l'adolescence et à l'âge adulte.

Les antiépileptiques sont maintenus uniquement lorsque les crises ne sont pas complètement contrôlées par le régime cétogène.

Recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) relative aux épilepsies chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, 2022, actualisée en 2025¹⁰

Envisager un régime cétogène sous la supervision d'un expert de l'épilepsie, chez les personnes présentant :

- Certains syndromes d'épilepsie débutant dans l'enfance, par exemple :
 - le syndrome de déficit en transporteur du glucose de type 1 (déficit en GLUT1),
 - l'épilepsie associée à un déficit en pyruvate déshydrogénase,
 - le syndrome des spasmes infantiles,
 - l'épilepsie avec crises myoclonono-astatiques (syndrome de Doose),
 - le syndrome de Dravet,
 - le syndrome de Lennox-Gastaut.
- Une épilepsie pharmaco-résistante lorsque les autres options thérapeutiques ont échoué ou ne sont pas appropriées.

Études retenues

Les études retenues et leurs résultats sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Études retenues

Étude & objectif	Méthodologie & principaux critères de sélection	Principales caractéristiques à l'inclusion	Résultats	Commentaires																														
Jiang et al. (2025)¹⁴ Évaluer l'efficacité du régime cétogène dans l'épilepsie pharmaco-résistante chez des patients avec une mutation génétique.	Revue systématique de la littérature selon la méthode PRISMA (jusqu'en janvier 2024) et méta-analyse. Critères d'inclusion : Toutes les études chez l'Homme, évaluant des patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante avec mutation ou variation génétique. Critères d'exclusion : Les rapports de cas de moins de 3 patients. CJP : - Le taux de réponse, défini comme la proportion de patients dont la fréquence des crises a été réduite d'au moins 50 %. CJS (à 12 mois) : - L'absence de crise, au dernier suivi après régime cétogène	Les patients ont été traités par : - Régime cétogène classique dans 45 études, - Régime Atkins modifié dans 14 études, - Régime aux triglycérides à chaines moyennes dans 1 étude - Régime à faible index glycémique dans 2 études. L'âge moyen à l'initiation du régime cétogène variait entre 59,7 jours et 11,7 ans.	Au total 50 études portant sur un total de 849 suivant un régime cétogène ont été incluses (suivi entre 3 mois et 3 ans). Critère de jugement principal : <table><tr><th></th><th>N études / n effectif</th><th>Proportion ; [IC 95%]</th><th>p</th><th>I²</th></tr><tr><td>Réduction ≥ 50 % de la fréquence des crises</td><td>50 / 844</td><td>0,58 ; [0,49 ; 0,67]</td><td>< 0,01</td><td>89 %</td></tr></table> Critère de jugement secondaire : <table><tr><th></th><th>N études / n effectif</th><th>Proportion ; [IC 95%]</th><th>p</th><th>I²</th></tr><tr><td>Absence de crise à 12 mois</td><td>39 / 535</td><td>0,29 ; [0,19 ; 0,39]</td><td>< 0,01</td><td>86 %</td></tr></table> En raison d'une hétérogénéité forte, l'analyse présentée est celle réalisée avec un modèle à effet aléatoire.		N études / n effectif	Proportion ; [IC 95%]	p	I²	Réduction ≥ 50 % de la fréquence des crises	50 / 844	0,58 ; [0,49 ; 0,67]	< 0,01	89 %		N études / n effectif	Proportion ; [IC 95%]	p	I²	Absence de crise à 12 mois	39 / 535	0,29 ; [0,19 ; 0,39]	< 0,01	86 %	- Les études incluses sont de faible qualité méthodologique avec 33 séries de cas et aucune étude contrôlée randomisée. - Forte hétérogénéité entre les études. - Hétérogénéité des génotypes et des durées de suivi. - Absence de durée de suivi fixée pour le CJP. - Biais de publication potentiel indiqué par le funnel plot. - Analyses en sous-groupes non prévues au protocole, donc non présentées.										
	N études / n effectif	Proportion ; [IC 95%]	p	I²																														
Réduction ≥ 50 % de la fréquence des crises	50 / 844	0,58 ; [0,49 ; 0,67]	< 0,01	89 %																														
	N études / n effectif	Proportion ; [IC 95%]	p	I²																														
Absence de crise à 12 mois	39 / 535	0,29 ; [0,19 ; 0,39]	< 0,01	86 %																														
Li et al. (2025)¹⁵ Évaluer l'efficacité, la sécurité et l'adhésion au régime céto-gène chez les patients ayant un syndrome de Dravet.	Revue systématique de la littérature selon la méthode PRISMA (jusqu'en janvier 2025) et méta-analyse. Critères d'inclusion : Les études évaluant l'efficacité, l'adhésion au traitement ou les effets indésirables du traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante chez les patients diagnostiqués avec le syndrome de Dravet. Critères de jugement non définis.	Les patients étaient âgés de 7 mois à 15 ans, et étaient tous atteint d'un syndrome de Dravet.	Au total 5 études portant sur 350 patients atteints d'un syndrome de Dravet ont été incluses, seulement 183 patients ayant un régime cétogène avec des ratios entre 2 :1 et 4 :1. Pourcentages de patients avec réduction ≥ 50 % de la fréquence des crises : <table><tr><th></th><th>N études</th><th>Proportion totale</th></tr><tr><td>À 3 mois</td><td>3</td><td>73,4 %</td></tr><tr><td>À 6 mois</td><td>5</td><td>59,0 %</td></tr><tr><td>À 12 mois</td><td>2</td><td>44,4 %</td></tr><tr><td>> 12 mois</td><td>3</td><td>51,0 %</td></tr></table> Adhésion au traitement : <table><tr><th>Adhésion</th><th>n cas / N total</th><th>N études</th><th>OR [IC 95%]</th><th>I²</th></tr><tr><td>À 3 mois</td><td>139 / 161</td><td>3</td><td>0,07 [0,01 ; 0,42]</td><td>0 %</td></tr><tr><td>À 6 mois</td><td>195 / 217</td><td>4</td><td>0,01 [0,00 ; 0,06]</td><td>0 %</td></tr></table>		N études	Proportion totale	À 3 mois	3	73,4 %	À 6 mois	5	59,0 %	À 12 mois	2	44,4 %	> 12 mois	3	51,0 %	Adhésion	n cas / N total	N études	OR [IC 95%]	I²	À 3 mois	139 / 161	3	0,07 [0,01 ; 0,42]	0 %	À 6 mois	195 / 217	4	0,01 [0,00 ; 0,06]	0 %	- Informations concernant les patients absentes ou peu détaillées. - Aucun critère de jugement défini à priori dans la publication. - Faible nombre d'études incluses.
	N études	Proportion totale																																
À 3 mois	3	73,4 %																																
À 6 mois	5	59,0 %																																
À 12 mois	2	44,4 %																																
> 12 mois	3	51,0 %																																
Adhésion	n cas / N total	N études	OR [IC 95%]	I²																														
À 3 mois	139 / 161	3	0,07 [0,01 ; 0,42]	0 %																														
À 6 mois	195 / 217	4	0,01 [0,00 ; 0,06]	0 %																														

Étude & objectif	Méthodologie & principaux critères de sélection	Principales caractéristiques à l'inclusion	Résultats					Commentaires										
			A 12 mois	219 / 276	5	0,01 [0,00 ; 0,03]	0 %											
			> 12 mois	219 / 276	5	0,01 [0,00 ; 0,02]	0 %											
			Pourcentages de patients avec une absence de crise :															
				N études	Proportion totale													
			À 3-6 mois	4	30 %													
			À 12 mois	3	19,3 %													
Schoeler et al. (2023) ¹⁶ Évaluer l'efficacité d'un régime cétogène classique dans la réduction de la fréquence des crises, comparativement à un traitement antiépileptique.	Étude contrôlée randomisée de phase 4, multicentrique (19 centres au Royaume-Uni), en ouvert. (NCT02205931) Critères d'inclusion : Enfants âgés de 1 à 24 mois atteints d'épilepsie avec ≥4 crises/semaine et ne répondant pas à ≥2 traitements. Critères d'exclusion : Maladie métabolique contre-indiquant le recours au régime cétogène ; âge < 1 et > 24 mois. Méthode de randomisation et insu : informatisée avec allocation aléatoire par ordinateur. Aveugle possible pour les infirmières, non possible chez les patients. Les événements indésirables graves étaient évalués par les investigateurs locaux et masqués au comité de surveillance pour revue indépendante. Nombre de sujets nécessaires : 160 patients (puissance 90%), recalculé à 137 patients (puissance 80%) en raison des difficultés de recrutement. CJP : Nombre médian de crises épileptiques par jour à 8 semaines de suivi. Analyse en intention de traiter modifiée (patients avec données disponibles à 8 semaines) En l'absence de réponse à 8 semaines, un changement de traitement était proposé, impliquant la sortie de l'étude. Suivi total de 12 mois.	Entre janvier 2015 et septembre 2021, 136 patients inclus Groupe expérimental, avec un régime cétogène (compris entre 2 : 1 et 4 : 1) : n=78, dont 61 patients inclus à l'évaluation du critère de jugement principal à 8 semaines et 43 patients ont continué le traitement jusqu'à 12 mois Groupe contrôle, avec un traitement antiépileptique : n=58, dont 47 patients inclus à l'évaluation du critère de jugement principal à 8 semaines et 32 patients ont continué le traitement jusqu'à 12 mois. Le suivi médian était de 11,3 mois (IQR=2,7-12,1). Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont : – Groupe contrôle : • Âge moyen 1,10 ans • rapport H/F 36/22 • nombre de crises par jour médian de 9 (IQR=3-19). – Groupe expérimental : • Âge moyen 1,23 ans • rapport H/F 39/39 • nombre de crises par jour médian de 7 (IQR=4-21).	Critère de jugement principal : <table><tr><td></td><td>Groupe contrôle (n=47)</td><td>Groupe expérimental (n=61)</td><td colspan="2">IRR [IC 95%]</td></tr><tr><td>Nombre médian de crises à 8 semaines [IQR]</td><td>3 ; [2 - 11]</td><td>5 ; [1 - 16]</td><td colspan="2">1,33 [0,84 ; 2,11]</td></tr></table> IRR : Rapport des taux d'incidence (Incidence rate ratio)						Groupe contrôle (n=47)	Groupe expérimental (n=61)	IRR [IC 95%]		Nombre médian de crises à 8 semaines [IQR]	3 ; [2 - 11]	5 ; [1 - 16]	1,33 [0,84 ; 2,11]		– Effectif déséquilibré entre les groupes, sans explication dans la publication. – La taille d'échantillon prévue n'a pas été atteinte entraînant une perte de puissance et de précision des résultats. Analyse en ITT modifiée, avec un risque de biais de sélection lié à la rupture de la randomisation. – 22 % de patients perdus de vue à 8 semaine durant l'étude. – Pas d'information précise sur le nombre de patients en fonction du régime cétogène. – Partie hors indication revendiquée (âge <1an). – Les critères de jugement sont rapportés par les patients, avec certains critères subjectifs et un risque de biais de mémoire.
				Groupe contrôle (n=47)	Groupe expérimental (n=61)	IRR [IC 95%]												
Nombre médian de crises à 8 semaines [IQR]	3 ; [2 - 11]	5 ; [1 - 16]	1,33 [0,84 ; 2,11]															

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Aucune donnée spécifique au KETOCAL 4 :1 n'a été fournie.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude contrôlée randomisée, multicentrique Schoeler *et al.* (2023)¹⁶

	Groupe contrôle	Groupe expérimental
Évènements indésirables graves	73	161
Affections du système nerveux	34 / 73 (47%)	56 / 161 (35%)
Infections et infestations	11 / 73 (15%)	64 / 161 (40%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	10 / 73 (14%)	23 / 161 (14%)
Affections gastro-intestinales	7 / 73 (10%)	8 / 161 (5%)
Actes médicaux et chirurgicaux	5 / 73 (7%)	2 / 161 (1%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3 / 73 (4%)	2 / 161 (1%)
Affections du système immunitaire	1 / 73 (1%)	0
Douleur thoracique	1 / 73 (1%)	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1 / 73 (1%)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 / 73 (1%)	9 / 161 (6%)
Baisse de poids	1 / 73 (1%)	2 / 161 (1%)
Affections cardiaques	0	1 / 161 (1%)
Affections vasculaires	0	1 / 161 (1%)
Décès	0	3

Les effets indésirables sont catégorisés selon la classification MedDRA.

Au total 73 et 161 événements indésirables graves sont survenus dans le groupe contrôle et dans le groupe expérimental (respectivement) pendant l'étude, sur les 136 patients inclus. Trois décès dans le groupe expérimental ont été recensés dans l'étude, jugés non liés au traitement.

Le nombre précis de patients ayant changé de groupe de traitement n'est pas clairement quantifié, les auteurs indiquent que davantage de patients sont passés du groupe antiépileptique vers le régime cétogène. Il est aussi indiqué que 22 des 48 patients du groupe contrôle ont vu la dose ou le nombre de traitement antiépileptiques augmenter et 2 patients diminuer.

Revue systématique de la littérature et méta-analyse Sepehrar *et al.* (2025)¹⁷

Cette méta-analyse avait pour objectif d'identifier et catégoriser les événements indésirables liés au régime cétogène en fonction du type et de la durée de l'événement. Elle a inclus tous les essais cliniques qui ont évalué les événements indésirables du traitement de l'épilepsie par un régime cétogène chez l'enfant de moins de 18 ans. Au total, 26 études ont été retenues, dont 14 (519 patients) apportant des données à court terme et 11 (645 patients) à long terme.

Le tableau suivant présente le nombre d'événements rapportés sur les effectifs des études incluses dans la méta-analyse.

Évènements	À moins de 3 mois	A plus de 3 mois
Évènement gastro-intestinal	242 / 493 (49 %)	268 / 600 (44 %)
Dyslipidémie	86 / 142 (60 %)	120 / 450 (26 %)
Évènement neurologique	69 / 272 (25 %)	113 / 581 (19 %)
Perte de poids	7 / 84 (8 %)	-
Hyperuricémie	13 / 115 (11 %)	11 / 74 (14 %)
Baisse de la densité osseuse	12 / 115 (10 %)	-
Infection	11 / 153 (7 %)	75 / 176 (42 %)
Ostéoporose	-	8 / 74 (10 %)
Lithiase rénale	-	5 / 103 (4 %)

Nutrivigilance

Les données issues de la nutrivigilance transmises par le demandeur rapportent, sur la période entre 2021 et 2025 :

- < 0,001 % d'événements indésirables sur l'ensemble des unités vendues dans le monde (hors Europe) ;
- < 0,001 % en France ;
- < 0,001 % en Europe (hors France).

Les principaux événements indésirables étaient de nature gastro-intestinale avec des diarrhées, crampes d'estomac, vomissements, ballonnements et autres événements indésirables non spécifiés.

4.1.1.5 Etudes en cours

L'étude KEOPS est en cours. Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, longitudinale réalisée en France, visant à décrire l'intérêt thérapeutique de la gamme KETOCAL (KETOCAL 3 :1 et KETOCAL 4 :1) dans le maintien d'un régime cétogène lors de la prise en charge des nourrissons (à partir de 5 mois) et enfants jusqu'à l'âge de 18 ans présentant une épilepsie pharmacorésistante.

Le nombre de patients devant être inclus au total dans l'étude est de 133 patients recrutés dans 16 centres. À ce jour, l'étude est toujours en cours de recrutement : 86 patients ont été inclus par 16 centres. Ainsi, la fin de suivi du dernier patient est prévue en juin 2027 avec un rapport clinique final prévu pour décembre 2027.

4.1.1.6 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 4 nouvelles recommandations et 4 nouvelles études non spécifiques à KETOCAL 4 :1 ont été analysées.

Les recommandations des sociétés savantes convergent vers un positionnement inchangé du régime cétogène comme option thérapeutique des épilepsies pharmaco-résistantes.

Les études non spécifiques analysées sont 2 revues systématiques de la littérature avec méta-analyses (1 199 patients au total dont 1 032 traités par régime cétogène, suivis pendant 3 à plus de 12 mois) et un essai contrôlé randomisé multicentrique (136 patients âgés de 1 à 24 mois). L'objectif de ces études était d'évaluer l'intérêt des thérapies diététiques cétogènes chez des patients pédiatriques atteints d'épilepsie pharmaco-résistante. Si les méta-analyses ont rapporté une efficacité du traitement cétogène dans plus de 50 % des cas, l'étude contrôlée

randomisée n'a pas permis de conclure sur la supériorité du régime cétogène par rapport à un traitement antiépileptique. Néanmoins les résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu des limites de ces études.

Les événements indésirables rapportés dans les études sont de même nature que ceux décrits dans le dernier avis de la Commission.

Au total, ces données ne sont pas de nature à remettre en cause les conclusions antérieures de la Commission.

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'ANAES²⁶ publiée en 2004, et les recommandations de bonnes pratiques de la HAS de 2020²⁷, 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 ayant une épilepsie pharmaco-résistante invalidante.

- La chirurgie curative s'adresse aux patients ayant une épilepsie focale (partielle) pharmaco-résistante grave. Différentes techniques sont disponibles²⁸, dont :
 - La chirurgie de résection par craniotomie (neurochirurgie). 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) ;
 - 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 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,
- 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 piele). 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.

²⁶ 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.

²⁷ [Parcours Épilepsie. HAS ; 2022](#)

²⁸ [Le traitement de l'épilepsie, Amélie, 2025.](#) [consulté le 05/05/2026]

Un régime cétogène, plus contraignant, peut être envisagé dans les épilepsies pharmaco-résistantes, essentiellement chez l'enfant. Ce régime contraignant serait instauré généralement pendant 1 à 2 ans. KETOCAL 4 :1 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.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des nouvelles données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à KETOCAL 4 :1 dans les indications revendiquées, à savoir :

« 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 des patients :

- De plus de 1 an et jusqu'à 18 ans (formule sans arôme),
- De plus de 3 ans et jusqu'à 18 ans (formule aromatisée),
- Adultes pour lesquels un traitement par KETOCAL a été initié avant l'âge de 18 ans. »

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 jeune²⁹.

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)³⁰.

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.

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

²⁹ [Parcours du patient ayant une épilepsie : Définition des indicateurs de qualité du parcours de soins. HAS ; 2023.](#)

³⁰ [Épilepsie · Inserm, La science pour la santé](#) [consulté le 05/05/2026]

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence de l'épilepsie est estimée à environ 0,5 à 1 %²⁹.

L'épilepsie concerne environ 600 000 personnes en France, dont environ 30 % sont pharmaco-résistantes^{30,31,32}.

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

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.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité, de la dégradation de la qualité de vie engendrée par l'épilepsie pharmaco-résistance et de l'action de KETOCAL 4 :1 sur la diminution des crises, la Commission estime que cette formulation a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement et la modification des conditions d'inscription de KETOCAL 4 :1 sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient 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 des patients :

- De plus de 1 an et jusqu'à 18 ans (formule sans arôme),
- De plus de 3 an et jusqu'à 18 ans (formule aromatisée),
- Adultes pour lesquels un traitement par KETOCAL a été initié avant l'âge de 18 ans. »

5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Modalités de prescription :

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

³¹ [Institut du cerveau. Hôpital Pitié-Salpêtrière ; 2023](#) [consulté le 05/05/2026]

³² [Comprendre l'épilepsie – Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie](#) [consulté le 05/05/2026]

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.

Adéquation avec les modèles, références et conditionnements

Au vu des informations transmises par le demandeur, la Commission estime que les modèles, les références et les conditionnements du produit sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation retenues.

6. Amélioration du Service Rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus sont les mesures diététiques seules dans le cadre d'un régime cétogène.

6.2 Niveaux d'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 4 :1 par rapport au régime cétogène par mesures diététiques seules.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) de KETOCAL 4 :1 par rapport au régime cétogène par mesures diététiques seules.

7. 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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. 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 dans la même indication, pour lesquels un traitement par KETOCAL a été initié avant l'âge de 18 ans.

Chez l'enfant

En France, selon l'Insee³³ la population française estimée au 1^{er} janvier 2026, d'âge ≥ 1 ans et ≤ 18 ans était de 14 015 624.

La prévalence de l'épilepsie est estimée entre 0,5 et 1 % en France^{31,32,33}. Ainsi le nombre d'enfants épileptiques âgés entre 1 et 18 ans peut être estimé entre 70 078 à 140 156 enfants.

Il n'existe pas données épidémiologiques récentes concernant l'épilepsie pharmaco-résistante. Cependant entre 30 et 40 % des patients épileptiques sont pharmaco-résistants^{31,32}. Le nombre de patients épileptiques pharmaco-résistants âgés entre 1 et 18 ans peut être estimé entre 21 023 et 56 062 patients.

À titre indicatif, une extraction a été réalisée à partir des données des bases Open LPP de la classification commune des actes médicaux (CCAM, Tableau 3) pour déterminer le nombre de bénéficiaires, en utilisant les codes LPP correspondant aux références du produit KETOCAL 4 :1, selon son mode d'administration :

Tableau 3 : Nombre de bénéficiaires

Nombre de bénéficiaires	2020	2021	2022	2023	2024
Code LPPR 1187331 (voie orale ; boîte de 1)	485	531	546	542	525
Code LPPR 1181185 (voie entérale ; boîte de 1)	99	124	118	132	136
Total	584	655	664	674	661

Ces codes LPPR concernent l'enfant de 1 à 18 ans et l'adulte sans distinction.

Au total, selon les chiffres de la CCAM, 661 patients âgés de 1 à 18 ans ont bénéficié de KETOCAL 4 :1 en 2024, dont 525 par voie orale et 136 par voie entérale. Ce nombre est resté stable par rapport à 2020.

Chez l'adulte

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.

La population cible de KETOCAL 4 :1 estimée à partir des données épidémiologiques est au maximum de 56 000 patients par an. À titre informatif, 661 patients ont bénéficié d'un remboursement pour KETOCAL 4 :1 en 2024.

³³ Population – Bilan démographique 2025. Insee ; 2026