

Alimentation et épilepsie: que savons-nous?

Jan Novy

Médecin adjoint, PD&MER

Service de neurologie

Département des neurosciences cliniques



UNIL | Université de Lausanne

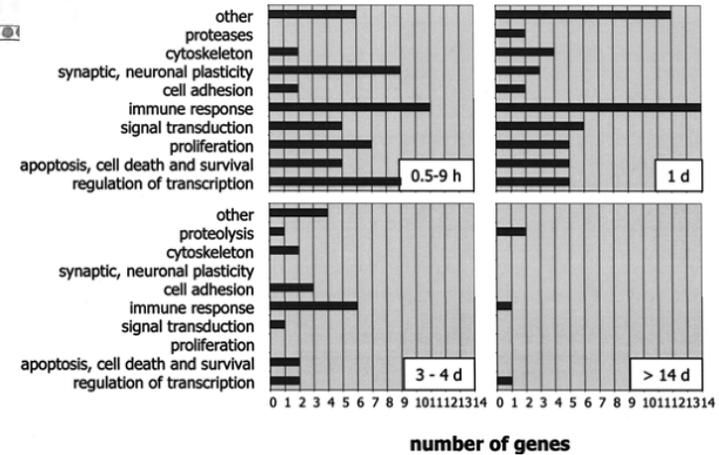
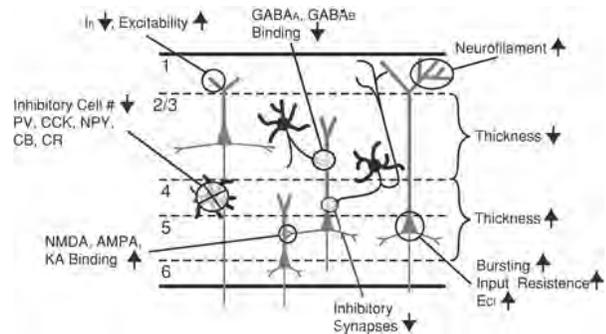
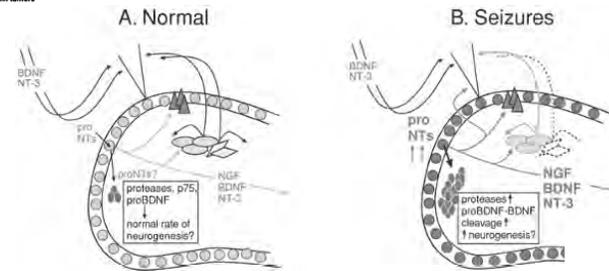
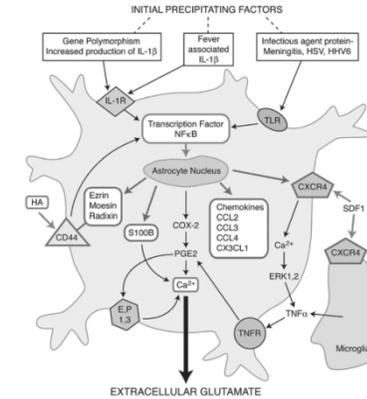
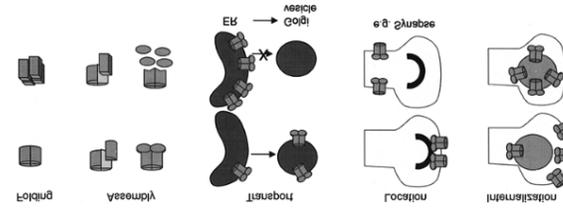
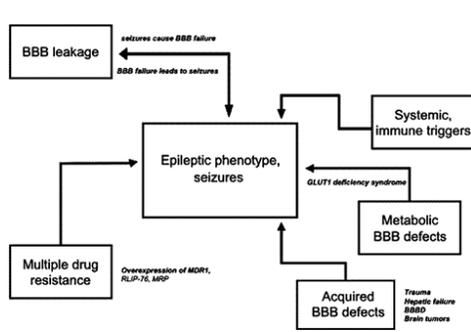
Plan

- Contexte dans le traitement de l'épilepsie, pronostic
- Histoire
- Principes générales/ mécanismes
- Indication/ résultats escomptés
- Exemples de mise en place, maintien/ suivi
- Milieu hospitalier
- Effets indésirables
- Place dans la thérapie en générale

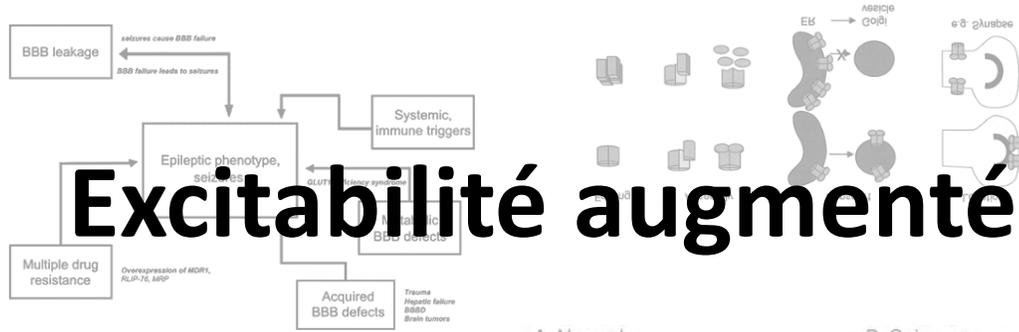
Contexte: Epilepsie

- 1% de la population souffre d'épilepsie
- 1/26 sur toute la vie
- 60-85% sont en rémission sous traitement médicamenteux
- Les patients résistants aux médicaments ont une morbidité augmentée et une mortalité prématurée

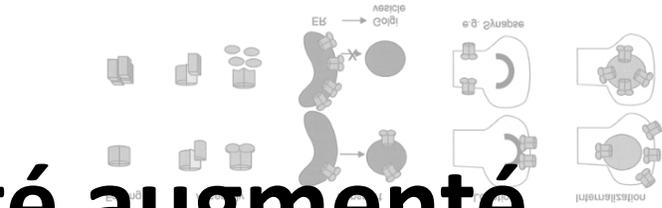
Mécanismes de l'épilepsie



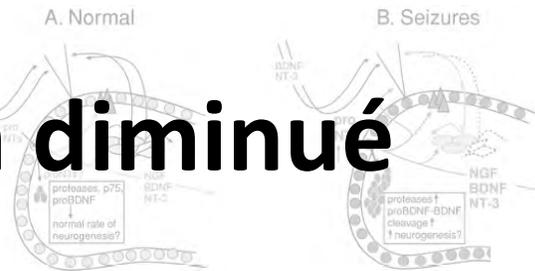
Mécanismes de l'épilepsie



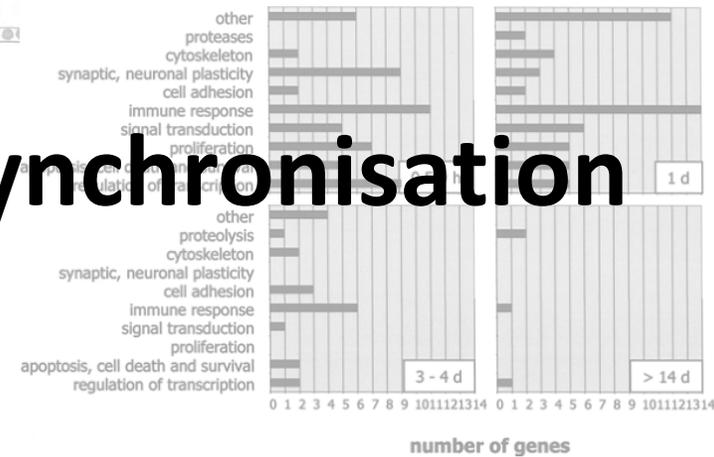
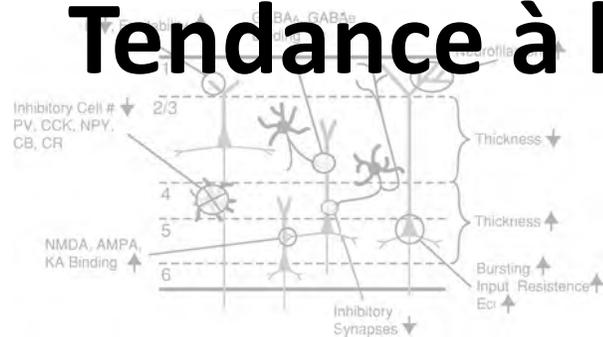
Excitabilité augmenté

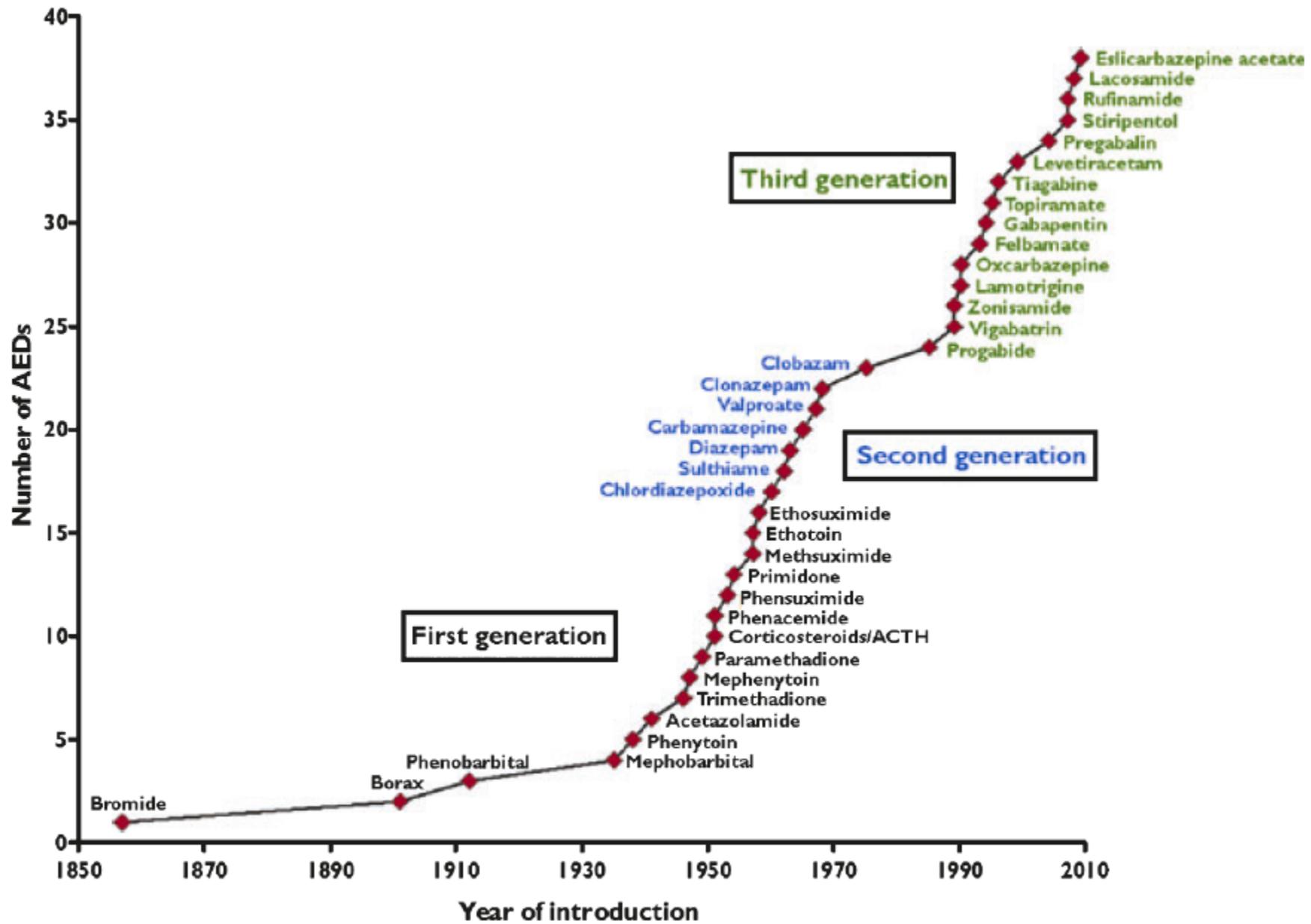


Inhibition diminué



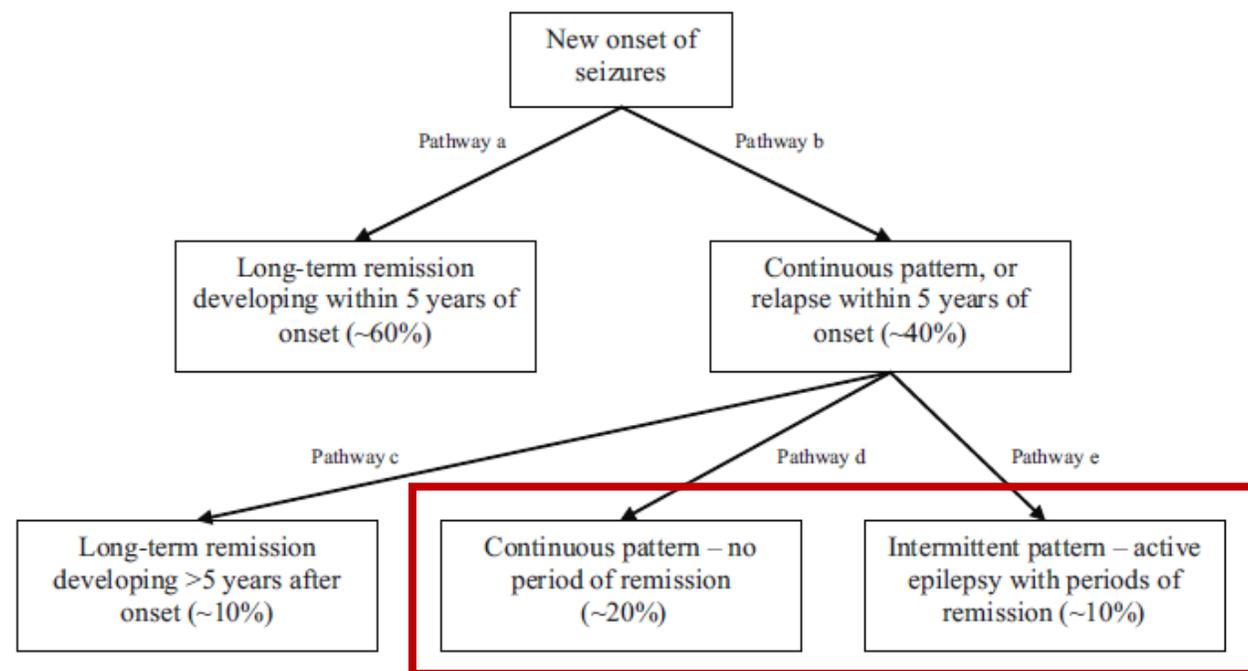
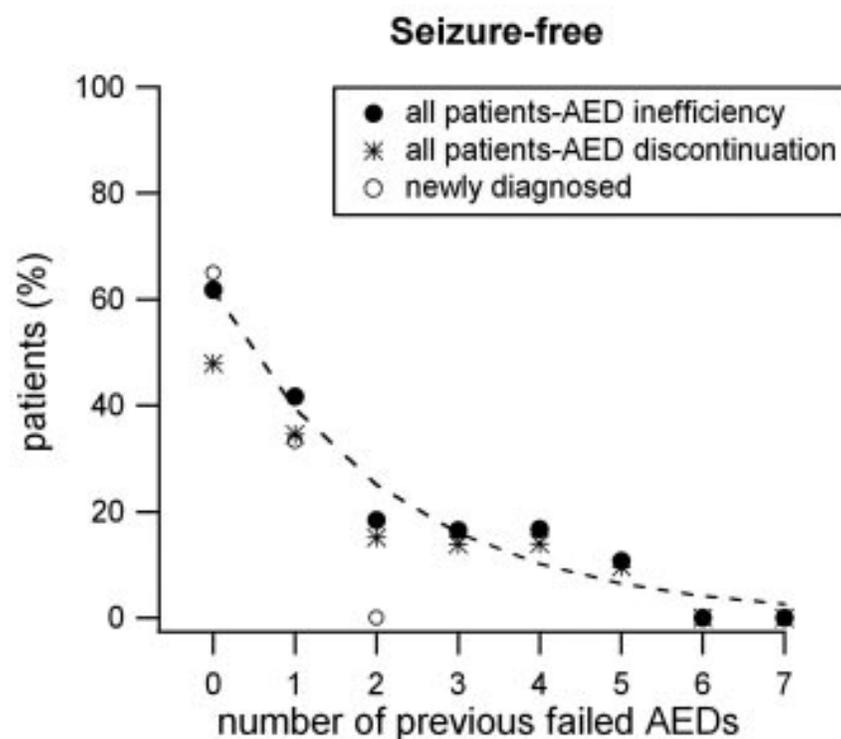
Tendance à l'hypersynchronisation



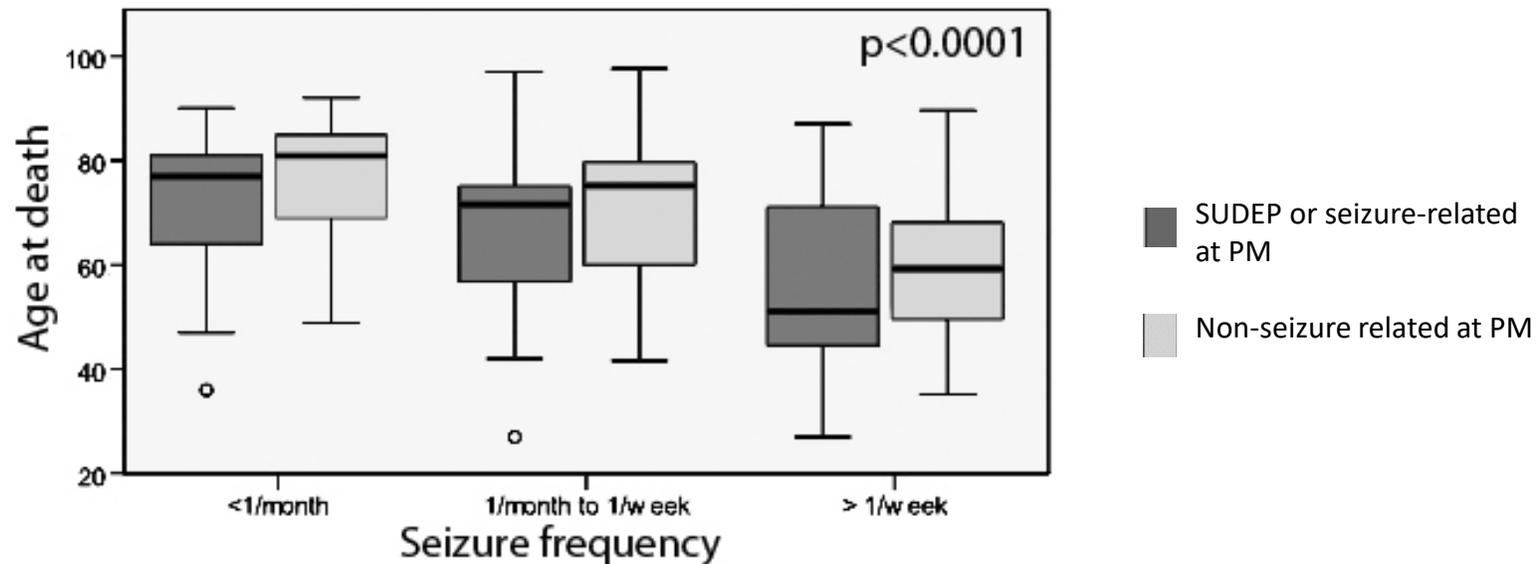


Définition de la résistance aux médicaments

ILAE: inefficacité de 2 médicaments adéquats utilisés à dose adéquates



Pronostic/ mortalité



B. Age at death (length of life)

Predictors	Unadjusted		Adjusted		P-Value
	Coefficient	95% Confidence interval	Regression Coefficient	95% Confidence interval	
ii Excluding SUDEP and epilepsy-related deaths					
Older age at epilepsy onset (years)	-0.36	-0.7, 0.0			
Hippocampal sclerosis (yes/no)	5.95	-0.3, 12.2			
Underlying degenerative condition (yes/no)	-23.26	-36.8, -9.7			
Underlying genetic condition (yes/no)	-23.06	-31.9, -14.2	-20.98	-29.3, -12.7	<0.0001
Intellectual disabilities (yes/no)	-10.7	-19.0, -2.4			
Generalized epilepsy (yes/no)	-13.78	-23.8, -3.7			
Seizure frequency (reference group <1 per month)					0.0006
1-4 seizures monthly	-4.14	-11.1, 2.8	-3.87	-10.1, 2.4	
>4 seizures monthly	-14.76	-21.9, -7.6	-12.84	-19.3, -6.4	
Episode(s) of status epilepticus (yes/no)	-7.29	-14.8, 0.3			

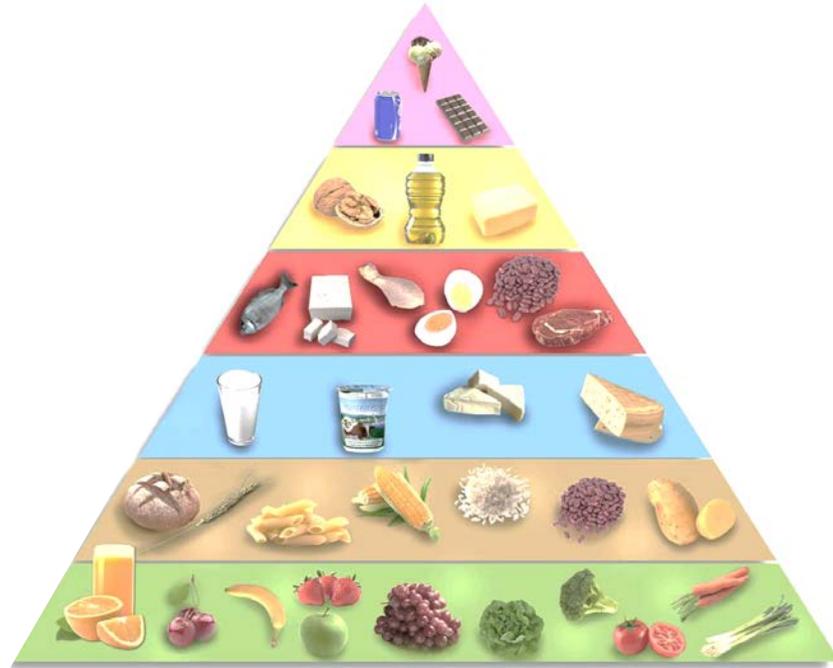
Diète cétogène: histoire

- Diètes diverses décrites depuis l'antiquité
- Jeun décrit pour l'épilepsie dans le Corpus hippocratique
- Jeun: «La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire», Guelpa & Marie, 1911
- Années 20:
 - périodes de jeun utilisés dans de multiples maladies
 - Effet cétose? → diète cétogène → largement reconnu
- 1938: développement de la phénytoïne, puis autres médicaments → déclin de l'utilisation de la diète cétogène
- 1990-2000: ré-émergence avec le cas de Charlie Abrahams

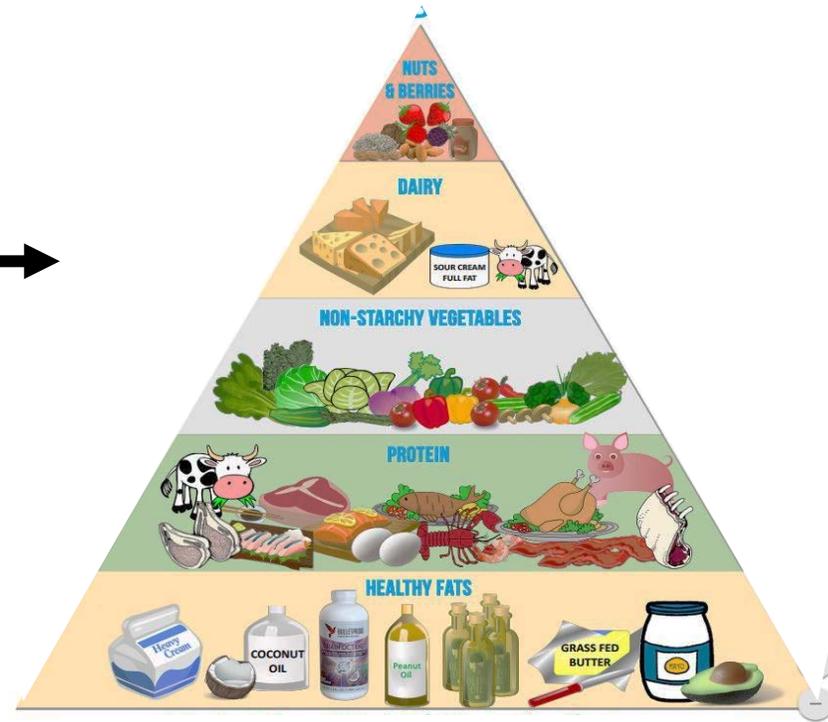
Principe

- Simuler le jeun en maintenant un apport nutritionnel adéquat
- Jeun: utilisation des acides gras (graisse) comme source d'énergie
- Acides gras dégradés en corps cétoniques
- Cerveau: normalement consommateur exclusif de glucose
 - En cas de Jeun après (2-3) jours, capable d'utiliser les corps cétoniques
- Remplacer la majeure partie de sucres (lents) par graisse en maintenant un apport suffisant en protéine et minimal en sucre.
- 3-4 :1 graisses/hydrates de carbone - 90% de graisses

Principe



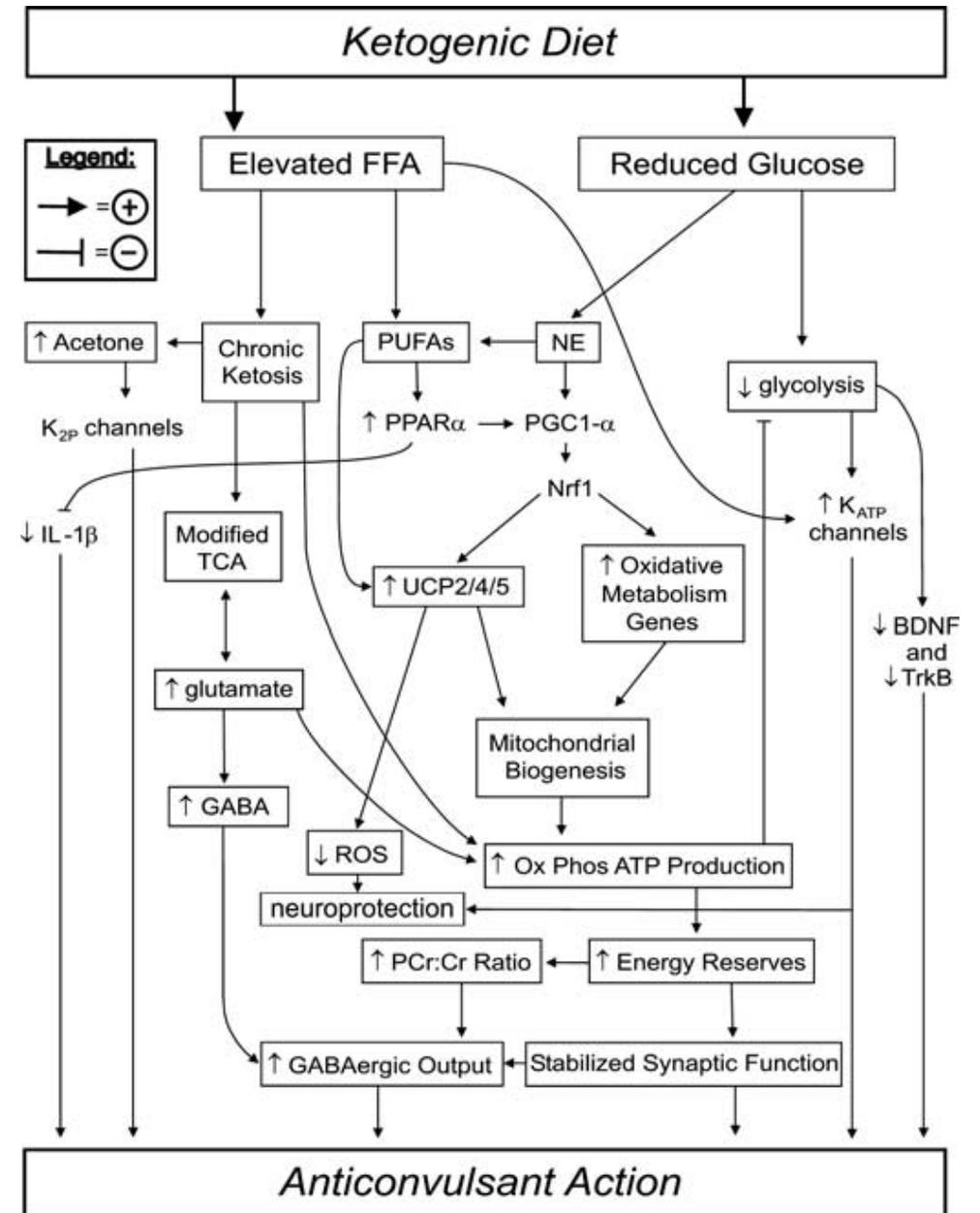
Pyramide alimentaire habituelle



Diète cétogène

Mécanismes

- Pas d'effet des corps cétoniques eux-mêmes
- Shift métabolique/mitochondrie?
- Inhibition de la glycolyse?



Microbiote?

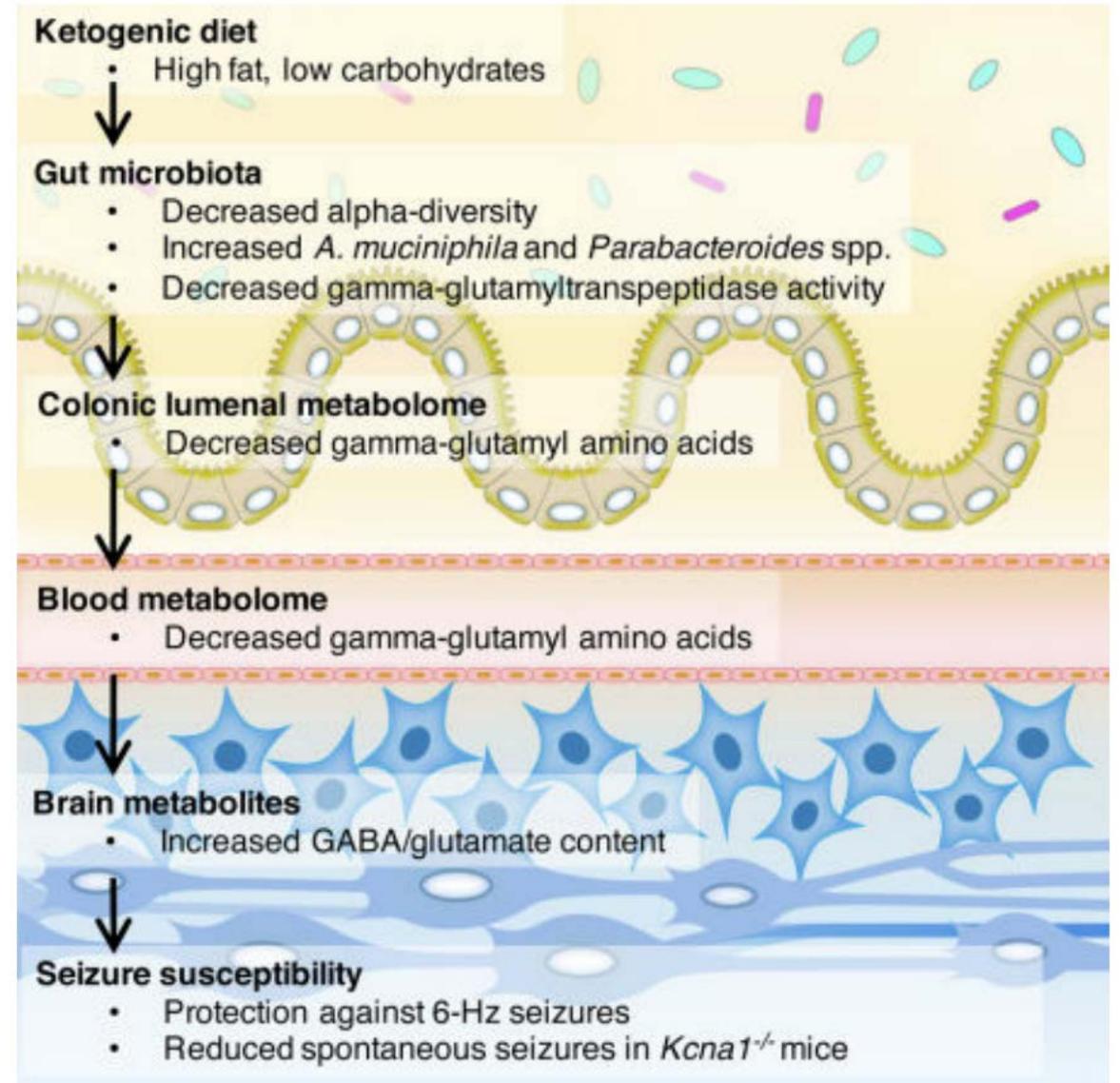
Microbiote modifié par la diète

-↓Firmicutes

-↑Bacteroidetes

Nombreux mécanismes suggérées ensuite
(y.c. inflammation)

Quelques données expérimentales (souris)



Alternatives

Régime Atkins modifié

- 65% graisse, 25% protéines, and 10% sucres
- sucres: 10-20g/j → enfant, 15-20g/j → adulte

Index glycémique bas (low glycemic index treatment (LGIT))

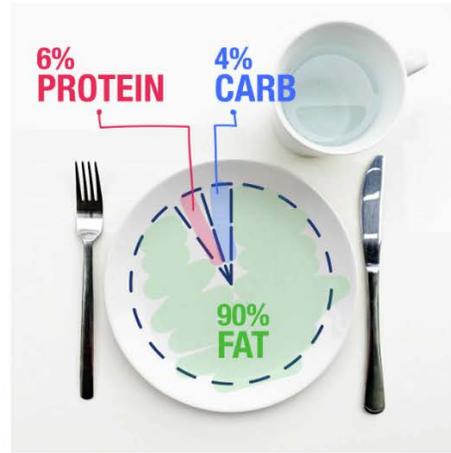
- 60% graisse, 30% protéines, and 10% sucre avec index glycémique bas
- 40-60 g sucres/j (baies, céréales complètes)

Triglycérides à chaîne moyenne (medium chained triglyceride (MCT))

- Dose maximale d'huile (huile de coco), jusqu'à 100ml/j

(Jeun intermittent)

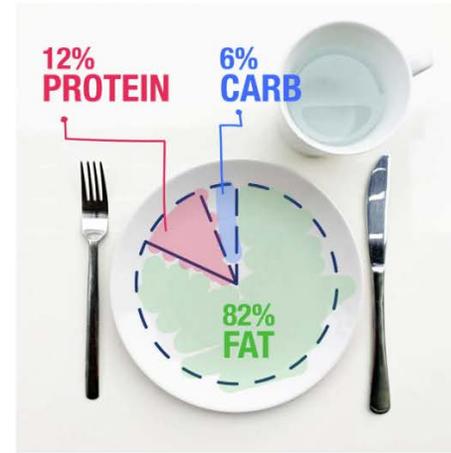
Résumé



CLASSIC KETO

An individualized and structured diet that provides specific meal plans. Foods are weighed and meals should be consumed in their entirety for best results.

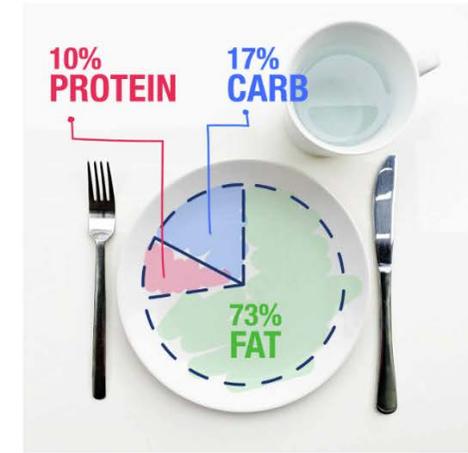
Macronutrient Ratio: 4:1



MODIFIED KETO

Modifying the restrictiveness of classic keto can be helpful when starting the diet, or when tapering down to a more sustainable, long term diet.

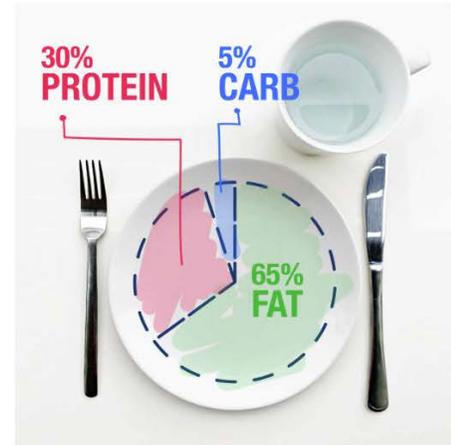
Macronutrient Ratio: 3:1 to 1:1 (range)



MCT

An individualized and structured diet containing highly ketogenic Medium Chain Triglycerides (MCT), allowing for more carb and protein than classic keto.

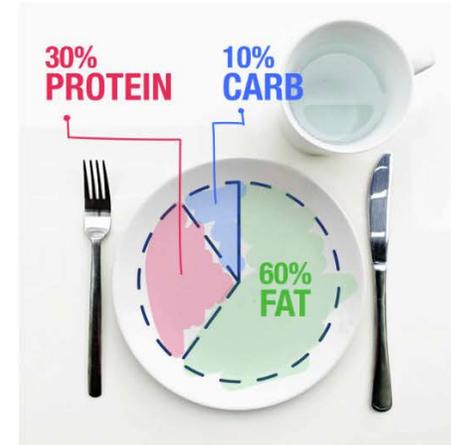
Macronutrient Ratio: 1.9:1



MODIFIED ATKINS

Limits the amount of carbohydrate, encourages fat, and does not limit protein. Carbohydrates are to be accompanied by fat when consumed.

Macronutrient Ratio: 0.8:1



LOW GLYCEMIC INDEX

An individualized but less structured diet, it uses exchange lists for planning meal and emphasizes complex carbohydrates. It is not intended to promote ketosis.

Macronutrient Ratio: 2:3



INTERMITTENT FASTING

A dietary intervention that shifts the body into ketosis by limiting the window of time one eats during the day, forcing the body to access energy from body fat.

Macronutrient Ratio: N/A

Indications et contre-indications

Indications

- Epilepsie/dystonie sur déficit en transport GLUT-1
- Epilepsie pharmaco-résistante non opérable
- Certaines maladies métabolique (déficit en pyruvate déshydrogénase)
- Mitochondriopathies (quelles formes)?
- Etat de mal épileptique réfractaire

Contre-indications

- Maladies métaboliques affectant les voies de la diète cétogène (déficit en pyruvate carboxylase, Déficits d'oxydation des acides gras, déficience primaire en carnitine)
- Prophyries

→ Bilan métabolique nécessaire notamment chez les enfants

Résultats escomptés

Chez les patients (enfants/adultes) avec épilepsie réfractaire

- 30-50(67)% des patients → diminution des crises de 50%, une petite proportion sans crise (au long cours), même après l'arrêt de la diète

En comparaison dans les mêmes circonstances

- Ajout/essai d'un médicament: 15-20% diminué de 50%, qq% libre de crise
- Stimulation du nerf vague: 50% diminué de 50%, ~0% libre de crise

Lancet Neurol 2008; 7: 500-06

Published Online

May 3, 2008

DOI:10.1016/S1474-

4422(08)70092-9

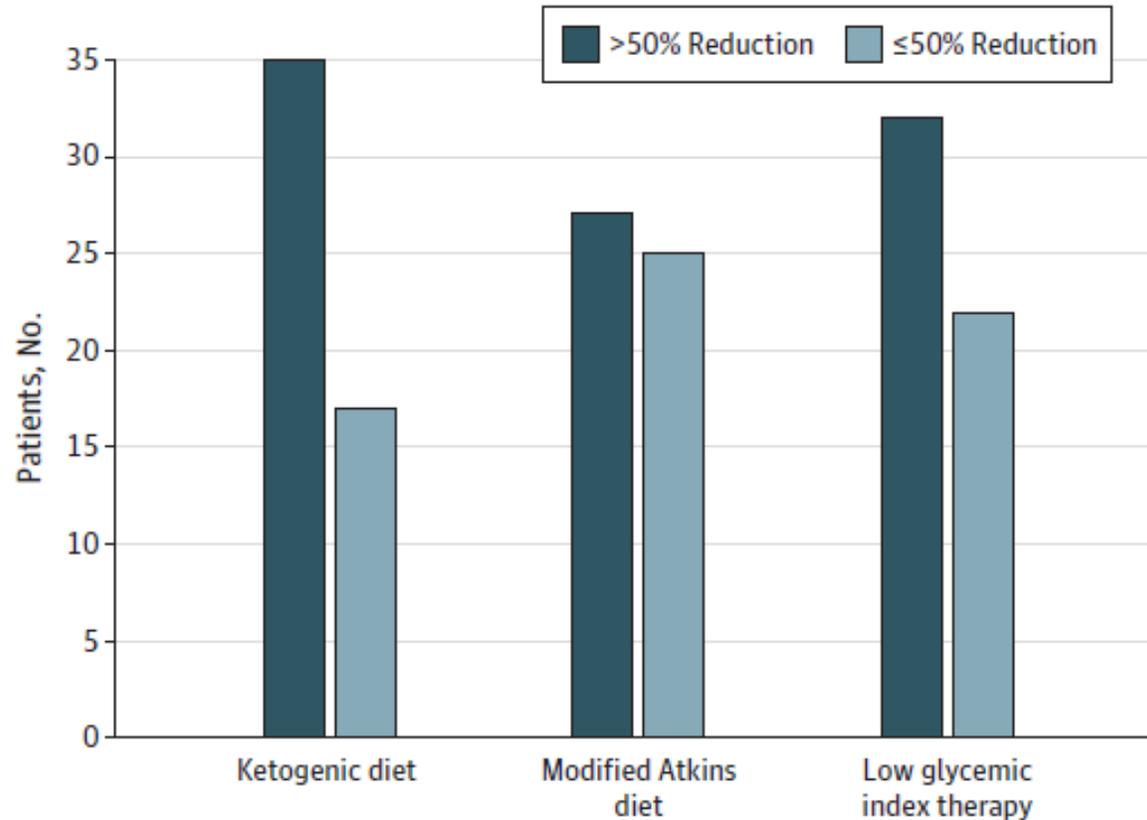
The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial

Elizabeth G Neal, Hannah Chaffe, Ruby H Schwartz, Margaret S Lawson, Nicole Edwards, Geogianna Fitzsimmons, Andrea Whitney, J Helen Cross

- 145 enfants randomisé sous diète cétoène diverses (4:1, MCT) ou contrôle
- Suivi 3 mois (similaire à étude sur médicaments)
- 25% n'ont pas terminé l'étude dans le groupe, comme les contrôles
- Résultats: 38% (contre 6%) réduction >50% des crise, 7% (contre 0) > 90%
- Effets indésirables: constipation, vomissement, faim, manque d'énergie 25-30%

Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy A Randomized Clinical Trial

Vishal Sondhi, DM; Anuja Agarwala, MSc; Ravindra M. Pandey, PhD; Biswaroop Chakrabarty, DM;
Prashant Jauhari, DM; Rakesh Lodha, MD; Gurudyal S. Toteja, PhD; Shobha Sharma, PhD;
Vinod K. Paul, MD; Eric Kossoff, MD; Sheffali Gulati, MD



6 mois de traitement

Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK, multicentre, open-label, randomised clinical trial

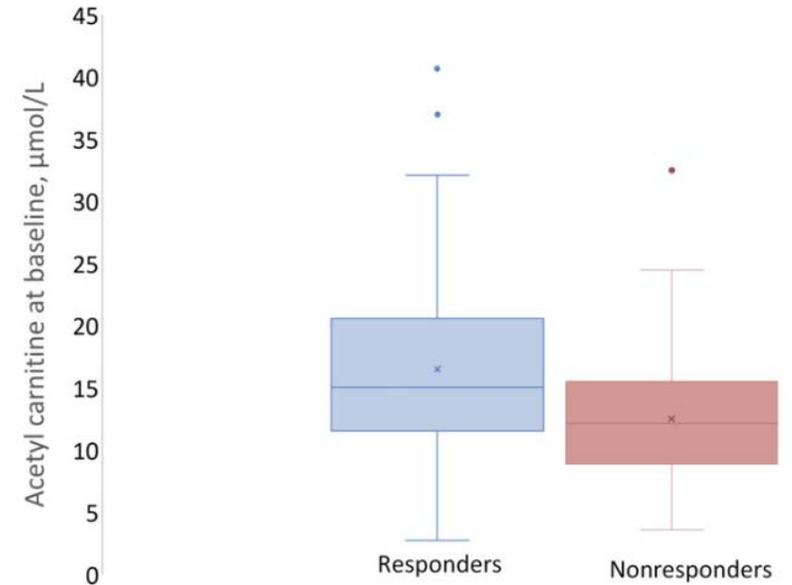
*Natasha E Schoeler, Louise Marston, Laura Lyons, Sally Halsall, Ruchika Jain, Siobhan Titre-Johnson, Maryam Balogun, Simon J R Heales, Simon Eaton, Michael Orford, Elizabeth Neal, Colin Reilly, Christin Eltze, Elma Stephen, Andrew A Mallick, Finbar O'Callaghan, Shakti Agrawal, Alasdair Parker, Martin Kirkpatrick, Andreas Brunklaus, Ailsa McLellan, Helen McCullagh, Rajib Samanta, Rachel Kneen, Hui Jeen Tan, Anita Devlin, Manish Prasad, Rohini Rattihalli, Helen Basu, Archana Desurkar, Ruth Williams, Penny Fallon, Irwin Nazareth, Nick Freemantle, J Helen Cross, on behalf of the KIWE study group**

*Lancet Neurol 2023;
22: 1113–24*

- Comparé à des modifications du traitement antiépileptique (vie réel)
- Efficacité et tolérance similaire à 2 mois

Prédire la réponse?

- Cause! (Déficiency en Glut-1)
- Bilan biochimique large: acétyl-carnitine?
- Epilepsie d'origine génétique?
- Changement de microbiote?



Initiation

- Chez l'enfant: hospitalisation avec surveillance (cétose et glycémie) et éducation
- Ambulatoire

Day prior to admission (Sunday)

Fasting starts the night before admission

Day 1 (Monday)

Admitted to the hospital

Fasting continues until dinner (24 h)

Fluids restricted to 80–100% of estimated needs

Blood glucose monitored every 6 h

Use carbohydrate-free medications when possible

Dinner given as one-third of calculated diet meal as eggnog or ketogenic formula

Parents begin education programme

Day 2 (Tuesday)

Breakfast and lunch given as one-third of diet as eggnog or ketogenic formula

Blood glucose checks discontinued after lunch, if lunch tolerated

Dinner given as two-thirds of calculated diet meal as eggnog or ketogenic formula

Education continues

Day 3 (Wednesday)

Breakfast and lunch given as two-thirds of diet as eggnog or ketogenic formula

Dinner increased to full ketogenic meal (not eggnog)

Education continues

Day 4 (Thursday)

Full ketogenic diet breakfast and lunch given

Education completed

Prescriptions provided for carbohydrate-free anticonvulsants and supplements

Child discharged to home



**IN 1993 THE KETOGENIC DIET CURED
CHARLIE ABRAHAM'S' EPILEPSY**

[OUR STORY](#)



BREAKFAST



ENTREES



SOUPS



En milieu hospitalier



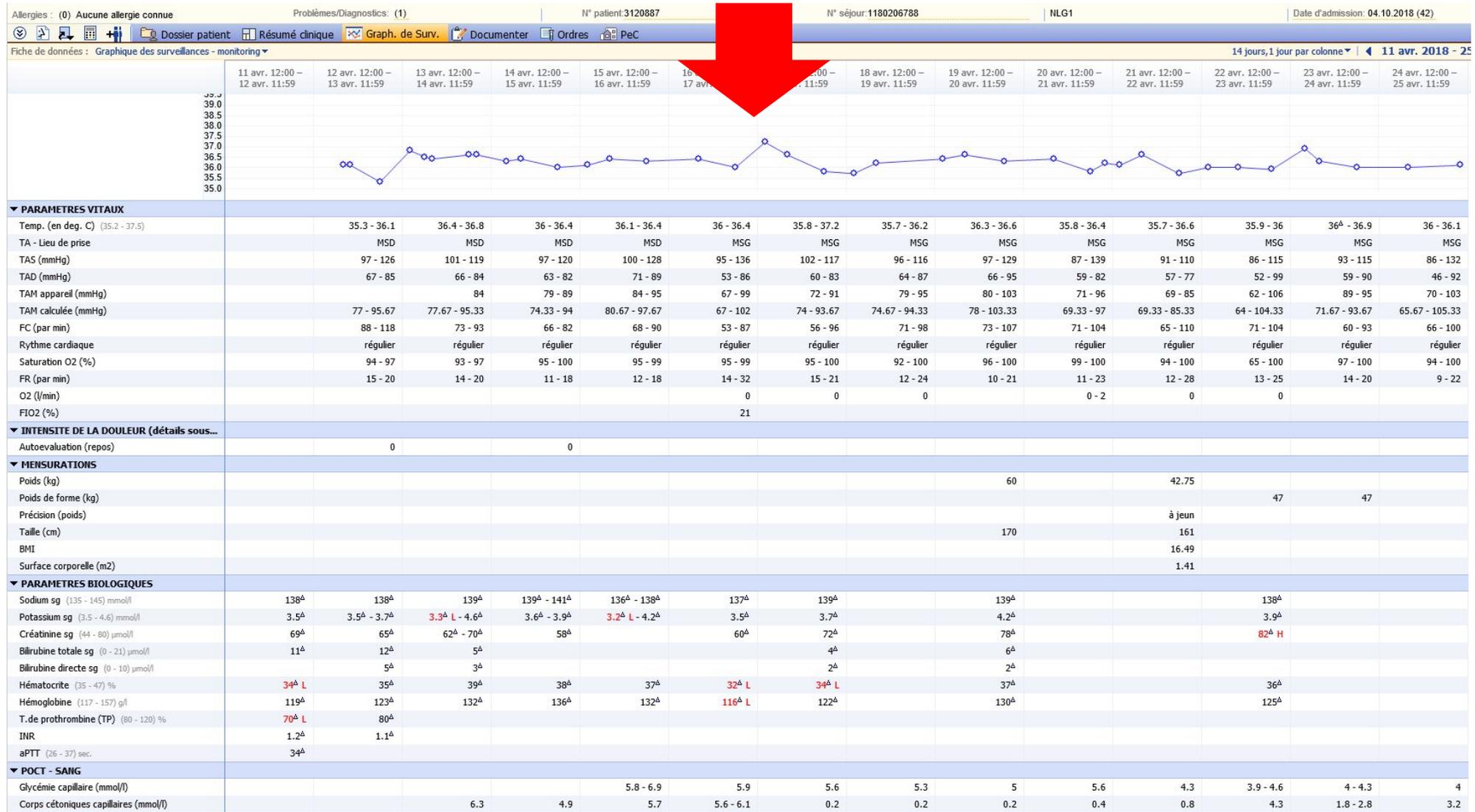
Maintenance/suivi

- +/- surveillance urine/sanguine des cétones
 - Stix urinaire plus pratique, mais pas toujours fiable
 - Hydroxybutyrates 0-4mmol/l / cétone > 2mmol/l
- Bilan sanguin (~3mois) avec lipides, électrolytes, fonction rénal
- Alcalinisation des urines: citrate de potassium (calcul)
- Si perte d'efficacité
 - Médicaments ajoutés contenant (excipient) des hydrates de carbonés?
 - Baume/crème contenant des hydrates de carbonés (→enfant)?
 - Ajout de carnitine
 - Ajout d'huile à triglycérides à chaîne moyenne
- Efficacité ou non manifeste à 2 mois

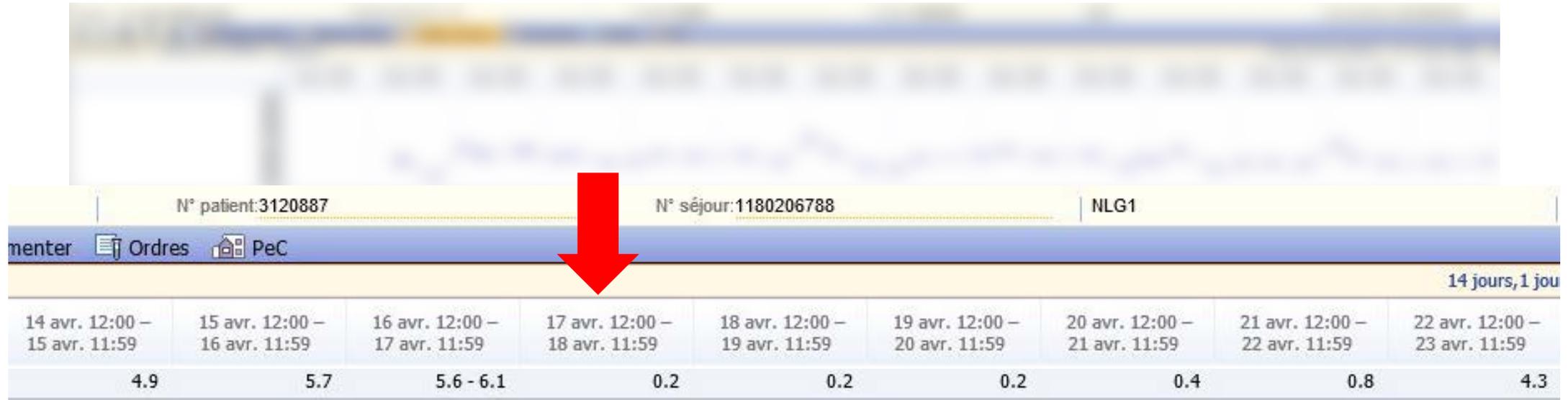
En milieu hospitalier chez l'adulte

- Indication épilepsie réfractaire sévère/ état de mal épileptique super réfractaire
 - Possible aussi iv aux soins intensifs, attention propofol
 - Surveillance cétose plus aisée
 - +/- poursuite après hospitalisation
-
- Difficulté n°1: éviter des comédication/perfusion avec glucides

F, 22 ans, état de mal épileptique, mitochondriopathie



F, 22 ans, état de mal épileptique, mitochondriopathie



N° patient: 3120887 | N° séjour: 1180206788 | NLG1

menter | Ordres | PeC

14 jours, 1 jour

14 avr. 12:00 – 15 avr. 11:59	15 avr. 12:00 – 16 avr. 11:59	16 avr. 12:00 – 17 avr. 11:59	17 avr. 12:00 – 18 avr. 11:59	18 avr. 12:00 – 19 avr. 11:59	19 avr. 12:00 – 20 avr. 11:59	20 avr. 12:00 – 21 avr. 11:59	21 avr. 12:00 – 22 avr. 11:59	22 avr. 12:00 – 23 avr. 11:59
4.9	5.7	5.6 - 6.1	0.2	0.2	0.2	0.4	0.8	4.3

Effets indésirables

- Initiation peut être difficile surtout chez les enfants (nausées, inappétence)
- Constipation et reflux gastro-oesophagien
- Acidose métabolique (notamment lors de maladie aiguë)
- Diminution de la prise de poids (lors de la croissance de l'enfant)
- Calculs rénaux (6%), cave topiramate/zonisamide
- Hypercholestérolémie (60%) → athéromatose?
- Déficit en vitamine hydrosoluble (groupe B)
- Tendance aux ecchymoses

Rétention, qualité de vie et impact économique

- Rétention: 50% à 16 mois (comparable à un médicaments)
- Symptômes gastro-intestinaux les premiers mois
- Globalement pas de bénéfice démontré sur la qualité de vie
- Impact économique questionnable (similaire pour VNS)

Conclusions

- Mécanismes de la diète cétogène?
- Différents variants
- Efficace dans l'épilepsie pharmaco-résistante, surtout certains syndrome
- Nécessite un bilan puis suivi métabolique/nutritionnelle
- Peut-être utilisé pour les patients hospitalisés/soins intensifs
- Tolérance passable (surtout au début), mais globalement comme médicaments
- Nécessite un changement en profondeur des habitudes de vie



Merci !