

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 septembre 2023
Par M^{elle} VERSTRAETEN Caroline**

**RÉGIME CÉTOGÈNE CHEZ L'ENFANT : COMMENT
SÉCURISER LES THÉRAPEUTIQUES ?**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, Pharmacien – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier ; *Faculté de pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur Agathe LELEUX, Pharmacien - Assistant spécialiste, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Assesseur(s) :

Monsieur le Docteur Damien LANNOY, Pharmacien – Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier ; *Faculté de pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Madame le Docteur Fanny MOREAU, Pharmacien – Praticien Hospitalier, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Madame le Docteur Adeline TRAUFLER, Médecin Pédiatre – Praticien Hospitalier, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 septembre 2023
Par M^{elle} VERSTRAETEN Caroline**

**RÉGIME CÉTOGÈNE CHEZ L'ENFANT : COMMENT
SÉCURISER LES THÉRAPEUTIQUES ?**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, Pharmacien – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier ; *Faculté de pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur Agathe LELEUX, Pharmacien - Assistant spécialiste, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Assesseur(s) :

Monsieur le Docteur Damien LANNOY, Pharmacien – Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier ; *Faculté de pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Madame le Docteur Fanny MOREAU, Pharmacien – Praticien Hospitalier, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Madame le Docteur Adeline TRAUFFLER, Médecin Pédiatre – Praticien Hospitalier, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27

M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs

Remerciements

A Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, de me faire l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Agathe LELEUX, de m'avoir fait découvrir le monde de la pédiatrie et d'avoir initié ce travail. Merci pour ta gentillesse et ta pédagogie.

A Monsieur le Docteur Damien LANNOY, d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mes sentiments les plus sincères.

A Madame le Docteur Fanny MOREAU, d'avoir accepté d'intégrer ce jury. Je t'exprime toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Adeline TRAUFLER, d'être présente aujourd'hui. Je vous prie d'agréer l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A l'équipe de recherche du CHU de Lille, pour vos précieux conseils et votre formation.

A Laurine Robert, pour toute ton aide.

Au Service Commun de Documentation de la Bibliothèque Universitaire Santé de Lille, pour le temps accordé dans l'accompagnement de cette thèse.

A mes parents, mes 3 frères et mes 2 sœurs, pour votre soutien en toutes circonstances. Vous ne pouvez imaginer l'importance que vous avez pour moi.

A ma tante, mon parrain, ma marraine et mon cousin.

A mamie, mémé et Thérèse.

Aux très vieux copains de Perpignan, Sarah-Maëlys et Vincent, vous me manquez tous les jours.

Aux vieux copains de Montpellier, Agathe, Marliatou, Gaëtan et Sarah, à nos prochaines retrouvailles parisiennes, rémoises ou ailleurs !

Aux rencontres de l'internat à Lille, merci d'avoir rendu ces années inoubliables.

Et à François, merci de l'immense et infallible soutien que tu m'as apporté pendant l'écriture de ces lignes. J'espère que nous construirons un bel avenir ensemble.

Table des matières

Liste des abréviations	18
Index des figures	19
Index des tableaux	19
Liste des annexes	19
Contexte et objectif	21
I. Le régime cétogène.....	21
I.1. Historique et définition	21
I.2. Principaux types de régime cétogène.....	22
I.3. Mécanismes d'action évoqués	24
I.4. Place du régime cétogène en thérapeutique	25
I.5. Contre-indications	28
I.6. Effets indésirables	28
II. Spécificités et risques médicamenteux en pédiatrie	31
III. Problématique des prescriptions en pédiatrie lors d'un régime cétogène.....	33
IV. Objectif	33
Matériels et méthodes	34
I. Sélection des articles et bases de données utilisées	34
II. Sélection des mots-clefs utilisés.....	35
III. Équations de recherche bibliographique	37
IV. Critères d'inclusion et d'exclusion	37
Résultats	38
I. Diagramme de flux	38
II. Synthèse des résultats	39
III. Thérapeutiques compromettant l'efficacité d'un régime cétogène.....	39
III.1.Problématiques liées à l'apport glucidique des médicaments	39
III.2.Proposition d'alternatives à des traitements à forte teneur en glucides.....	40
III.3.Cas du régime cétogène dans un contexte chirurgical	46
IV. Rôle du régime cétogène dans l'efficacité et la sécurité d'utilisation des thérapeutiques.....	47
IV.1. Problématiques liées aux effets indésirables du régime cétogène	47
IV.2. Régime cétogène dans un contexte de procédures sous anesthésie	48
IV.3. Influence du régime cétogène sur les concentrations plasmatiques des médicaments	49
IV.4. Influence sur d'autres paramètres pharmacocinétiques	51
V. Thérapeutiques de choix pour certaines prises en charge en cas de traitement par régime cétogène.....	52
Discussion	53

I. Rappel des principaux résultats	53
II. Confrontation à la littérature	54
II.1. Apport glucidique des médicaments.....	54
II.2. Profils de sécurité des traitements	56
III. Forces et limites	56
Conclusion et perspectives	58
Bibliographie.....	59
Annexes.....	63

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

CKDL5 : *Cyclin-Dependant Kinase-Like 5*

CoA : Co-enzyme A

EEG : ÉlectroEncéphaloGramme

FIRES : *Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*

GABA : Acide γ -AminoButyrique

GLUT-1 : *Glucose Transporter 1*

HeTOP : *Health Terminology/Oncology Portal*

LDL : *Low-Density Lipoprotein*

MeSH : *Medical Subject Heading*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PRISMA : *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*

RC : Régime Cétogène

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SCN2A : Canal Sodique 2 Voltage Dépendant sous-unité α

TCL : Triglycérides à Chaîne Longue

TCM : Triglycérides à Chaîne Moyenne

UGT : UDP-glucuronosyltransférase

Index des figures

Figure 1 : Les types de régime cétogène (pourcentage des calories). Figure de l' <i>International League Against Epilepsy</i> , Epigraphe, vol. 22 numéro 5, automne 2020 (10)	24
Figure 2 : Sélection des articles selon la méthodologie PRISMA	34
Figure 3 : Diagramme de flux pour notre revue de la littérature.....	38
Figure 4 : Étapes à suivre lors de la prescription d'un médicament chez un patient sous régime cétogène - Figure de Nisse YE. traduite en français (29).....	43

Index des tableaux

Tableau 1 : Syndromes et affections épileptiques indiqués dans le RC (8).....	26
Tableau 2 : Contre-indications absolues et relatives à l'utilisation du régime cétogène	28
Tableau 3 : Concepts et mots-clefs associés de l'étude	36
Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.....	37
Tableau 5 : Excipients glucidiques à éviter ou utilisables lors d'un régime cétogène (22)	41

Liste des annexes

Annexe 1 : équations de recherche utilisées	63
Annexe 2 : tableau récapitulatif des publications incluses relatives à l'apport en glucides des traitements	65
Annexe 3 : tableau récapitulatif des publications incluses relatives au profil de sécurité des traitements dans un contexte de régime cétogène	69
Annexe 4 : tableau récapitulatif des publications incluses relatives aux thérapeutiques de choix dans certaines prises en charge	73

Contexte et objectif

I. Le régime cétogène

I.1. Historique et définition

Depuis l'Antiquité, les périodes prolongées de jeûne ont été décrites en thérapeutique, notamment pour traiter l'épilepsie (1–4).

Les premières utilisations modernes du jeûne dans l'épilepsie ont été entreprises par les Docteurs Guelpa, Marie et Geyelin au début du 20^{ème} siècle (1,2,4). Puis, des chercheurs de la *Harvard Medical School* (Massachusetts, Etats-Unis) ont observé des améliorations dans le contrôle des crises d'épilepsie après une période de jeûne, suggérant qu'un changement dans le métabolisme s'est produit en l'absence de prises alimentaires, en particulier des glucides (1).

En 1921, le Docteur Wilder de la clinique *Mayo* (Minnesota, Etats-Unis), a proposé qu'un régime alimentaire spécifique puisse imiter l'état métabolique du jeûne et soit utilisé pour le traitement des convulsions. Ce fut l'origine du régime cétogène (RC) classique (1–4).

Un RC est généralement défini comme un régime riche en lipides, faible en glucides et modéré en protéines. Les lipides devenant la principale source d'énergie, le métabolisme est détourné vers l'utilisation prioritaire de ces derniers plutôt que des glucides. Le corps est ainsi dans un état métabolique de cétose, imitant celui du jeûne (1). Le RC est donc un terme faisant référence à toute thérapie diététique dans laquelle la composition alimentaire entraîne un état métabolique de cétose (1,3).

I.2. Principaux types de régime cétogène

Il existe différents types de RC, chacun d'entre eux est défini par un rapport cétogène, c'est à dire un ratio (lipides) : (protéines + glucides) en poids dans l'alimentation (5,6).

Les principaux types de RC sont : le RC classique, le régime riche en triglycérides à chaîne moyenne (TCM), le régime modifié d'Atkins, le régime à faible indice glycémique (3,5).

I.2.a. Régime cétogène classique

Le RC classique a été défini historiquement par le Docteur Wilder (1–3). Il utilise généralement un rapport cétogène de 4:1, 90% des apports quotidiens proviennent des lipides. Ces lipides sont composés de triglycérides à chaîne longue (TCL) (2,3,6). La quantité de glucides est sévèrement restreinte (environ 4% des apports quotidiens) (3,6). Le nombre de calories peut également être limité (en général 80 à 90% des apports journaliers recommandés lors de l'initiation) (7). Les sources en protéines représentent environ 6% des apports (3).

C'est le plus restrictif des RC (3), il a été décrit comme difficile à tolérer et source d'inobservance. Ainsi, des rapports cétogènes moins élevés (tels que 3:1) ont été utilisés et de nouveaux types de RC ont été développés (4), notamment ceux présentés ci-dessous.

I.2.b. Régime riche en triglycérides à chaîne moyenne

Le régime riche en TCM, première alternative au RC classique, est apparu en 1971 par le Docteur Huttenlocher (3). Ce régime utilise des huiles riches en TCM (comme l'huile de palme ou l'huile de noix de coco) qui ont la particularité de produire une plus grande quantité de corps cétoniques par kilocalorie d'énergie par rapport aux TCL. Ainsi l'apport en lipides peut être réduit (70-75% des apports quotidiens) et celui des glucides et protéines augmenté (respectivement 15-18% et 10% des apports

quotidiens) (3,6). Cependant, comme dans le RC classique, le nombre de calories peut être limité (3).

Dans le régime traditionnel, les TCM représentent 60% des apports alimentaires (3). Il existe un régime riche en TCM modifié où 30% des apports proviennent des huiles riches en TCM et 30% des TCL (8).

I.2.c. Régime modifié d'Atkins

Le régime modifié d'Atkins a été créé en 2003. Il se présente comme une alternative moins restrictive par rapport au RC classique (3). La quantité de glucides est limitée entre 10 et 20 g/jour (4), ce qui représente 5 à 10% des apports quotidiens (3). Mais il n'y a aucune restriction sur les quantités de protéines, lipides ou sur les calories, rendant ce régime plus simple en pratique (6). Il peut être proposé aux enfants ayant des difficultés en terme de maintien ou de tolérance vis-à-vis du RC classique (3).

Le rapport cétogène utilisé pour ce régime varie généralement de 1:1 à 2:1, mais il peut être ajusté si nécessaire. Il peut parfois atteindre un rapport de 4:1 (3).

I.2.d. Régime à faible indice glycémique

Le régime à faible indice glycémique est apparu en 2005 (3).

Son principe est d'autoriser une plus grande liberté sur l'apport quotidien de glucides (entre 40 et 60 g/jour), mais les glucides sont limités à ceux dont les indices glycémiques sont peu élevés (en général inférieurs à 50, comme les lentilles ou le tofu) (6). Leur ingestion entraîne une augmentation plus lente et régulière de la glycémie par rapport aux glucides à indice glycémique élevé (indexés sur le glucose dont l'indice glycémique est égal à 100). Les apports en protéines et en lipides ne sont pas limités (3).

Le rapport cétogène est variable également, mais demeure souvent aux alentours de 1:1 (9).

La figure ci-dessous (**figure 1**) illustre la répartition des calories entre les lipides, les protéines et les glucides dans les quatre principaux types de RC (10).

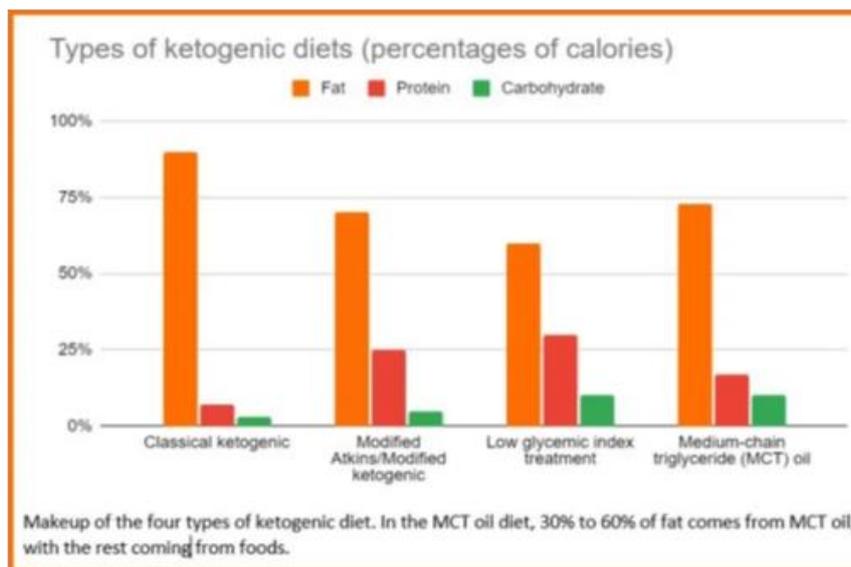


Figure 1 : Les types de régime cétogène (pourcentage des calories). Figure de l'*International League Against Epilepsy*, Epigraphe, vol. 22 numéro 5, automne 2020 (10)

I.3. Mécanismes d'action évoqués

Les mécanismes d'action du RC restent incertains (9,11). Plusieurs hypothèses sont retrouvées, les plus courantes sont résumées ci-dessous.

Les corps cétoniques (acétoacétate, β -hydroxybutyrate) pourraient avoir un effet neuroprotecteur et anticonvulsivant, mais les données de la littérature sont contradictoires (9,11). Une corrélation entre la présence de corps cétoniques et la diminution des crises d'épilepsie n'est pas clairement démontrée (9,11).

Une modulation du métabolisme mitochondrial générant une augmentation de la production d'ATP (Adénosine Tri-Phosphate) et une activation des canaux potassiques sensibles à l'ATP pourraient être en lien avec une diminution de l'excitabilité neuronale (9,11).

Le RC est également susceptible d'interférer avec les concentrations en acide γ -aminobutyrique (GABA), le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (11).

D'autre part, une modification du microbiote intestinal est mise en avant ces dernières années. Une augmentation de certaines populations microbiennes (*Akkermansia muciniphila* et *Parabacteroides spp.*) pourraient jouer un rôle protecteur contre les crises d'épilepsie (9,11).

Des hypothèses concernant un effet anti-inflammatoire du RC sont également émises. Une réduction des niveaux de certaines interleukines et cytokines pro-inflammatoires liées à l'activité convulsive est possible (9,11).

I.4. Place du régime cétogène en thérapeutique

I.4.a. Épilepsie réfractaire de l'enfant

Les thérapies diététiques cétogènes sont des traitements non pharmacologiques bien établies dans l'épilepsie réfractaire aux médicaments, généralement définie comme l'échec d'au moins deux lignes médicamenteuses anticonvulsivantes bien conduites (8).

Elles peuvent être utilisées chez les enfants et chez les adultes. Cependant, il a été décrit que les adultes traités par RC peuvent être jusqu'à cinq fois plus susceptibles d'abandonner le traitement par rapport aux adultes traités par les thérapeutiques habituelles (4). Les raisons étaient l'absence d'amélioration des crises et une mauvaise tolérance du RC. Chez les enfants, les taux d'abandon peuvent être similaires entre les patients traités par RC et traités par les thérapeutiques habituelles (4).

Le RC a été décrit comme très bénéfique dans plusieurs syndromes et affections épileptiques (**tableau 1**) (8). Pour ces pathologies, la littérature rapporte une réduction de la fréquence des crises d'épilepsie supérieure à 50% (8).

Il existe d'autres pathologies pour lesquelles le RC a été démontré comme modérément bénéfique, c'est à dire que le RC n'était pas meilleur que la réponse moyenne au traitement diététique, ou que les preuves d'efficacité proviennent d'un nombre de cas limités (**tableau 1**) (8).

Indications très bénéfiques du RC	Indications modérément bénéfiques du RC
<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome d'Angelman - Déficit en complexe I mitochondrial - Syndrome de Dravet - Épilepsie avec crises myocloniques-atoniques (Syndrome de Doose) - Syndrome épileptique par infection fébrile (<i>FIRES : Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome</i>) - Enfants ou nourrissons uniquement nourris au lait maternisé - Spasmes infantiles (Syndrome de West) - Syndrome d'Ohtahara - État de mal épileptique super-réfractaire - Sclérose tubéreuse de Bourneville 	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit en Adénylosuccinate lyase - Encéphalopathie CKDL5 (Cyclin-Dependant Kinase-Like 5) - Épilepsie-absence de l'enfant - Malformations corticales - Épilepsie du nourrisson avec crises focales migrantes - Encéphalopathie épileptique avec pointes et ondes continues du sommeil - Glycogénose de type V - Épilepsie myoclonique juvénile - Maladie à corps de Lafora - Syndrome de Landau-Kleffner - Syndrome de Lennox-Gastaut - Déficit en Phosphofructokinase - Syndrome de Rett - Panencéphalite sclérosante subaiguë

Tableau 1 : Syndromes et affections épileptiques indiqués dans le RC (8)

I.4.b. Troubles métaboliques héréditaires

Le RC est également utilisé en pédiatrie dans certains troubles métaboliques héréditaires. Il est le traitement de choix pour deux troubles du métabolisme énergétique cérébral : le syndrome de déficit en GLUT-1 (*Glucose Transporter 1*) et le déficit en Pyruvate déshydrogénase (8,12).

Dans le syndrome de déficit en GLUT-1, le transport du glucose au niveau du système nerveux central est altéré. Des convulsions, un retard de développement et un trouble du mouvement complexe sont à risque dans cette pathologie (8).

Lors d'un déficit en pyruvate déshydrogénase, le pyruvate n'est plus métabolisé en acétyl-CoenzymeA (CoA). Cette situation risque de provoquer un trouble mitochondrial avec une acidose lactique, des convulsions et une encéphalopathie sévère (8).

Le principe du RC dans ces deux troubles est de fournir des corps cétoniques capables de contourner les défauts métaboliques et pouvant servir de source d'énergie alternative au cerveau (8,12).

I.4.c. Autres utilisations du régime cétogène

Le RC suscite de plus en plus d'intérêt en thérapeutique et tend à s'étendre vers de nouvelles utilisations. De nombreuses pathologies sont concernées, comme le diabète de type 2 (13), l'obésité (13) ou encore le cancer (14).

Les preuves d'efficacité semblent encourageantes sur l'utilisation du RC en cas d'obésité et/ou de diabète de type 2. Une méta-analyse de 2020 conclut à une efficacité du RC sur le contrôle de la glycémie et sur la perte de poids (13).

En cancérologie, certaines études soutiennent l'utilisation du RC comme traitement adjuvant (14). Ce dernier permettrait de créer un environnement métabolique défavorable et limiterait la prolifération des cellules cancéreuses. Cependant, un manque de preuve clinique limite son utilisation pratique (14).

I.4.d. Durée du traitement diététique

La durée du RC est variable. L'arrêt du traitement diététique est recommandé après 3 mois en cas d'échec de celui-ci ; ainsi qu'à 2 ans de l'instauration du RC en cas d'efficacité (8).

Des durées plus courtes peuvent être appropriées pour les patients souffrant de spasmes infantiles et d'état de mal épileptique (8).

Des durées plus longues peuvent être nécessaires dans le syndrome de déficit en GLUT-1 et le déficit en Pyruvate déshydrogénase. Celles-ci peuvent également être appropriées en fonction des réponses individuelles pour les autres indications (8).

Lors de l'arrêt d'un RC, il est généralement recommandé de suivre un sevrage progressif sur 1 à 3 mois, sauf si un arrêt urgent est indiqué (8).

I.5. Contre-indications

Les thérapies diététiques céto-gènes sont contre-indiquées dans plusieurs troubles spécifiques (**tableau 2**) (8). L'adaptation métabolique au RC implique un passage de l'utilisation des glucides aux lipides comme principale source d'énergie. L'existence de troubles du métabolisme des lipides pourrait entraîner des conséquences lors de l'utilisation d'un RC (8). Par conséquent, avant d'initier le RC, un dépistage des troubles du transport et de l'oxydation des acides gras serait justifié s'il existe une préoccupation clinique pour l'une de ces affections (8).

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
<ul style="list-style-type: none">- Carence en carnitine (primaire)- Déficit en carnitine palmitoytransférase I ou II- Déficit en carnitine translocase- Défauts de β-oxydation- Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne- Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à longue chaîne- Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte- Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA des acides gras à longue chaîne- Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA des acides gras à chaîne moyenne- Déficit en pyruvate carboxylase- Porphyrurie	<ul style="list-style-type: none">- Incapacité à maintenir une nutrition adéquate- Foyer chirurgical identifié par neuroimagerie et surveillance vidéo-EEG (électroencéphalogramme)- Non-observance des parents ou tuteurs- Utilisation concurrente de Propofol

Tableau 2 : Contre-indications absolues et relatives à l'utilisation du régime céto-gène

I.6. Effets indésirables

Le RC peut être source d'effets indésirables (4,8). Leur fréquence et leur sévérité semblent augmenter avec le caractère restrictif du régime (3).

I.6.a. Troubles gastro-intestinaux

Les effets secondaires les plus courants impliquent le système gastro-intestinal, ils sont souvent observés au cours des premières semaines de traitement diététique (4,8). La constipation, les vomissements et les douleurs abdominales peuvent survenir chez 50% des enfants (8). La diarrhée et le reflux gastro-œsophagien sont des effets indésirables également retrouvés (15).

Ces symptômes sont généralement légers et faciles à corriger avec des interventions minimales. Ils sont rarement la cause d'un arrêt du traitement diététique (8).

I.6.b. Dyslipidémies et facteurs de risque de maladies cardiovasculaires

L'hyperlipidémie est un autre effet secondaire évoqué. En effet, une augmentation des triglycérides sériques, du cholestérol total et du cholestérol-LDL (*Low-Density Lipoprotein*) a été retrouvée dans plusieurs études (3,8). L'hyperlipidémie peut être observée dès le premier mois de traitement. Certaines données suggèrent que malgré une augmentation précoce des lipides sériques au début du RC, cette augmentation serait généralement temporaire (8).

Peu de données sont disponibles sur les effets à long terme du RC sur le cholestérol (3). En effet, la survenue de maladies cardiovasculaires est évoquée mais controversée dans la littérature (3,8).

I.6.c. Acidose métabolique

Les différents RC sont également à risque de provoquer une acidose métabolique chronique par l'accumulation des corps cétoniques, mais celle-ci serait souvent bénigne (8). Elle peut être favorisée par une perte de bicarbonates, notamment en cas de diarrhées.

I.6.d. Lithiase urinaire

Les patients sous RC peuvent présenter une hypercalciurie, une urine acide et une faible excrétion urinaire de citrate. Ceux-ci peuvent entraîner un risque plus élevé de formation de calculs uréteraux (15).

Les calculs rénaux ont historiquement été retrouvés chez 3 à 7% des enfants sous RC (3,8), ils ne nécessitent généralement pas d'arrêt du RC (8).

I.6.e. Carences et suppléments

En raison des quantités limitées de certains types d'aliments (fruits, légumes, céréales, sources de calcium), une supplémentation est essentielle (8,15).

Des recommandations ont été publiées par l'*International Ketogenic Diet Study Group* (8). Une supplémentation multivitaminée, en minéraux (y compris en oligo-éléments, en particulier du sélénium), en calcium et en vitamine D (correspondant à l'apport journalier de référence) est établi de manière universelle.

D'autres suppléments sont facultatives : la vitamine D (au-dessus des apports de référence), les citrates oraux (citrates de potassium), les laxatifs, des suppléments en sélénium, magnésium, zinc, phosphore, fer, cuivre, un apport annexe en carnitine, en TCM, et en sel.

I.6.f. Croissance et développement

L'impact du RC sur la croissance a été évalué chez l'enfant dans plusieurs études, mais les résultats sont controversés. Dans l'ensemble, des durées d'observation supérieures à 12 mois ont été associées à une influence négative du RC classique sur la croissance, notamment une décélération de la taille au cours du temps (8,15). Un apport énergétique, protéique et vitaminique insuffisant ou l'acidose métabolique chronique seraient des causes probables (3).

I.6.g. Autres effets indésirables évoqués

D'autres anomalies cardiaques (cardiomyopathie, allongement de l'intervalle QT) et un risque de pancréatite ont également été rapportés (8) mais les données sont controversées. Il en est de même pour l'effet sur le risque d'ostéoporose (8,15).

II. Spécificités et risques médicamenteux en pédiatrie

La population pédiatrique est une population particulière où le risque iatrogène est important.

D'un point de vue épidémiologique, les erreurs médicamenteuses semblent plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant. Cependant, les erreurs médicamenteuses potentiellement graves seraient trois fois plus fréquentes chez un enfant que chez un adulte (16).

Les erreurs de dose sont souvent en premier plan (16). Parmi elles, les erreurs de décimal sont très fréquentes (17). Ainsi, les doses administrées peuvent potentiellement varier d'un facteur 10. Le risque de morbi-mortalité est considérablement décuplé, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (17).

Le risque iatrogène est multifactoriel, mais l'hétérogénéité physiologique de la population pédiatrique joue probablement un rôle prépondérant.

Le poids et la taille sont effectivement très évolutifs chez un enfant. Ceci tend à accentuer les erreurs de dose puisque la majorité des prescriptions en pédiatrie dépendent du poids de l'enfant (16).

Les paramètres pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisation, élimination) sont également très spécifiques et affectés par le développement (17). Pour autant, ils sont souvent moins étudiés que chez l'adulte (17). Le risque d'erreur augmente également par ce manque de données (17).

De nombreuses formes galéniques et posologiques ne sont pas adaptées à la population pédiatrique. Le fractionnement, l'écrasement des formes orales ou l'usage

de dispositifs d'administration inappropriés deviennent courants et sont à risque par l'imprécision des doses préparées (17).

D'autre part, la composition des excipients dans un médicament destiné à un adulte n'est pas forcément appropriée à un enfant (exemple de l'alcool benzylique, contre-indiqué chez l'enfant) (17).

Le manque de formulations pédiatriques est l'une des raisons pour lesquelles les prescriptions sortent fréquemment du cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (18). C'est à dire que l'indication, la posologie ou la voie d'administration utilisée en pratique diffèrent de celle pour laquelle le médicament a été étudié initialement et commercialisé.

La réalisation d'essais cliniques est effectivement complexe en pédiatrie et beaucoup de médicaments ne possèdent pas d'AMM pour cette population (18).

Pour réduire le risque d'erreur et assurer une bonne utilisation des médicaments, l'éducation thérapeutique des parents est un point important (17). La promotion de la bonne observance, une communication consciencieuse des soignants sont notamment pourvoyeurs d'une amélioration de l'administration au domicile, particulièrement au niveau de la précision du dosage (17).

La présence de pharmaciens dans les services de pédiatrie a également été reconnue comme un moyen de lutte contre la survenue d'erreurs médicamenteuses (16,17). L'analyse pharmaceutique des ordonnances, l'aide aux calculs des doses à administrer, la surveillance du stockage et de la distribution des médicaments, l'élaboration de programmes d'éducation sont notamment des missions permettant de réduire les erreurs à chaque étape de la prise en charge médicamenteuse (16).

III. Problématique des prescriptions en pédiatrie lors d'un régime cétogène

Toutes les spécificités des prescriptions en pédiatrie doivent être mises en parallèle avec celles du RC.

Comme vu précédemment, un contrôle strict de l'apport en glucides est nécessaire dans tous les types de RC. L'apport glucidique lié à l'alimentation est visé en premier lieu. Cependant il existe des sources glucidiques non alimentaires, comme les formulations galéniques contenant des excipients glucidiques (exemple : les sirops). La question de leur importance et de la nécessité de comptabiliser ces glucides peut se poser.

De même, il semble envisageable que l'état métabolique de cétose ou les effets indésirables du RC (acidose métabolique, troubles gastro-intestinaux...) puisse affecter certains paramètres pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques et interagir avec d'autres traitements.

IV. Objectif

Devant les problématiques des prescriptions en pédiatrie lors d'un RC, l'objectif de notre travail est d'identifier les thérapeutiques optimales et sécuritaires dans l'équilibre du RC en population pédiatrique.

Matériels et méthodes

I. Sélection des articles et bases de données utilisées

Une revue systématique de la littérature a été effectuée entre le 1^{er} mai et le 8 août 2023. La méthodologie PRISMA (*Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*) (19) a été utilisée (**figure 2**). Deux investigateurs principaux étaient impliqués. En cas de divergence, une troisième personne départageait la décision. Les choix de tous les investigateurs ont été faits de manière indépendante.

Trois bases de données ont été consultées : Pubmed[®], Web of Science[®] et Embase[®].

Le logiciel Zotero[®] a été utilisé comme outil de gestion bibliographique et le logiciel Rayyan[®] pour sélectionner les articles de notre revue systématique.

Nous avons sollicité le service « prêts entre bibliothèques » de la bibliothèque universitaire santé de l'Université de Lille pour consulter les articles qui n'étaient pas accessibles dans les bases de données sélectionnées.

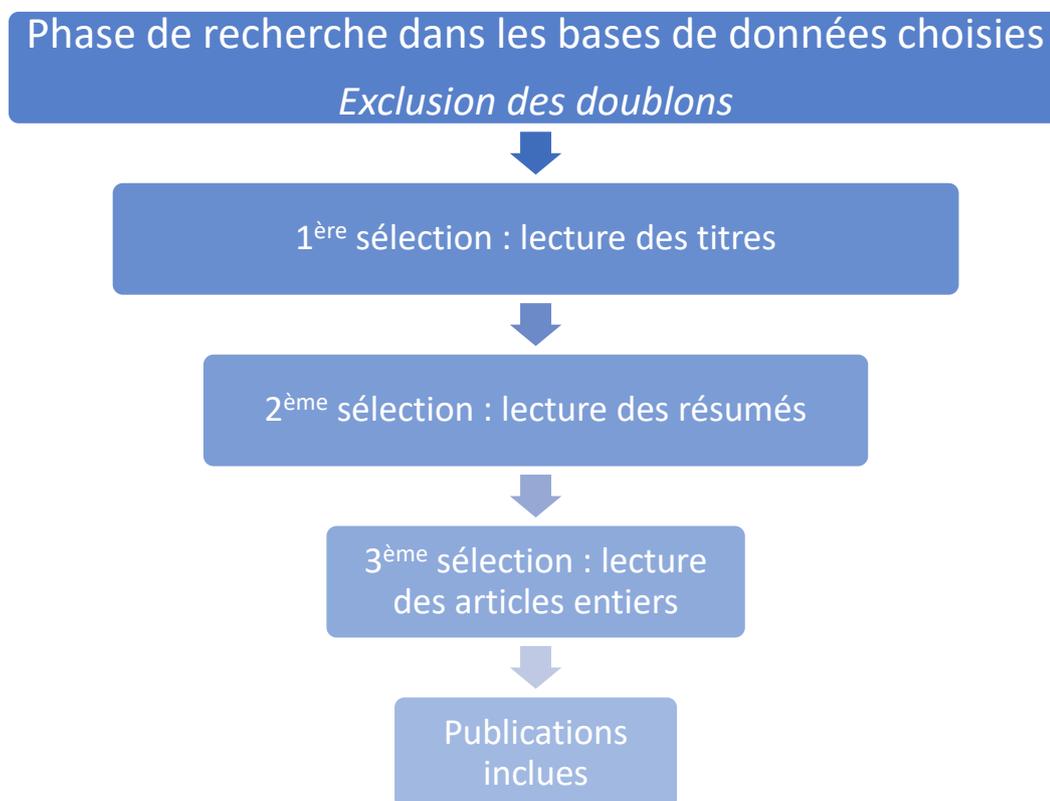


Figure 2 : Sélection des articles selon la méthodologie PRISMA

II. Sélection des mots-clefs utilisés

Le site internet HeTOP[®] (*Health Terminology/Oncology Portal*) a été utilisé pour la sélection des mots-clefs. Ainsi, cinq concepts ont été définis.

Les mots-clefs associés étaient recherchés, pour la base de données Pubmed[®], dans les termes MeSH (*Medical Subject Heading*) des auteurs ou dans le titre et/ou le résumé de l'article. Le **tableau 3** détaille les concepts et les mots-clefs utilisés.

Dans Web of Science[®], les termes MeSH et les mots-clefs recherchés dans le titre et/ou le résumé dans Pubmed[®] ont été utilisés comme « Topic ».

Dans Embase[®], les termes MeSH de Pubmed[®] ont été traduits en « Emtree » et les mots-clefs recherchés dans le titre et/ou le résumé dans Pubmed[®] étaient identiques.

Concepts	Termes MESH	Titre et/ou résumé
Pédiatrie	« Pediatrics » « Child » « Adolescent » « Hospitals, pediatric » « Infant »	« Neonat* » « Children » « Newborn* » « Pediatr* » « Paediatr* » « Adolescent* » « Infan* »
Régime cétogène	« Diet, Ketogenic » « Diet, carbohydrate-restricted » « Ketosis »	« Ketogenic diet* » « Ketosis* »
Thérapeutiques médicamenteuses	« Drug prescriptions » « Drug therapy » « Prescription drugs » « Medication therapy management » « Chemistry, pharmaceutical »	« Drug prescription* » « Therapeutic* » « Alternative medication* » « Medication* »
Glucides	« Carbohydrates » « Dietary carbohydrates »	« Carbohydrate* » « Dietary carbohydrate* » « Dietary carbohydrate* » « Drug-related carbohydrate* »
Sécurité et effets indésirables	« Treatment Outcome » « Security measures » « Long term adverse effects » « Drug-related side effects and adverse reactions » « Pharmacological and toxicological phenomena » « Risk assessment » « Drug tolerance » « Patient safety » « Safety management » « Medication errors »	« Treatment outcome* » « Security measures* » « Tolera* » « Toxic* » « Drug adverse effect* » « Side effect* » « Medication error* »

Tableau 3 : Concepts et mots-clefs associés de l'étude

III. Équations de recherche bibliographique

Notre équation de recherche bibliographique a été établie en associant les mots-clefs cités précédemment de la manière suivante :

« concept pédiatrie » AND « concept régime cétogène » AND « concept thérapeutiques médicamenteuses » AND (« concept glucides » OR « concept sécurité et effets indésirables »).

Les mêmes combinaisons de mots-clefs ont été utilisées pour chaque base de données.

Les équations de recherche complètes figurent en **annexe 1**.

IV. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans le **tableau 4**.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Langues : anglais, français	Autres langues
Population pédiatrique (< 18 ans)	Population adulte (> 18 ans)
Thérapeutique diététique par régime cétogène	Autres thérapeutiques diététiques
Utilisations médicales	Utilisations non médicales
Autres types de publications scientifiques	Revue, revues systématiques, méta-analyses, études précliniques, posters
Pas d'exclusion géographique	
	Articles non accessibles

Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

Il n'y a pas de restriction concernant la période de publication des articles dans notre recherche.

Un filtre « langue » a été utilisé dans les bases de données afin de sélectionner des articles en anglais ou en français uniquement.

Résultats

I. Diagramme de flux

Notre équation de recherche a permis d'identifier 25 publications après les différentes étapes de sélection des articles selon la méthodologie PRISMA (**figure 3**).

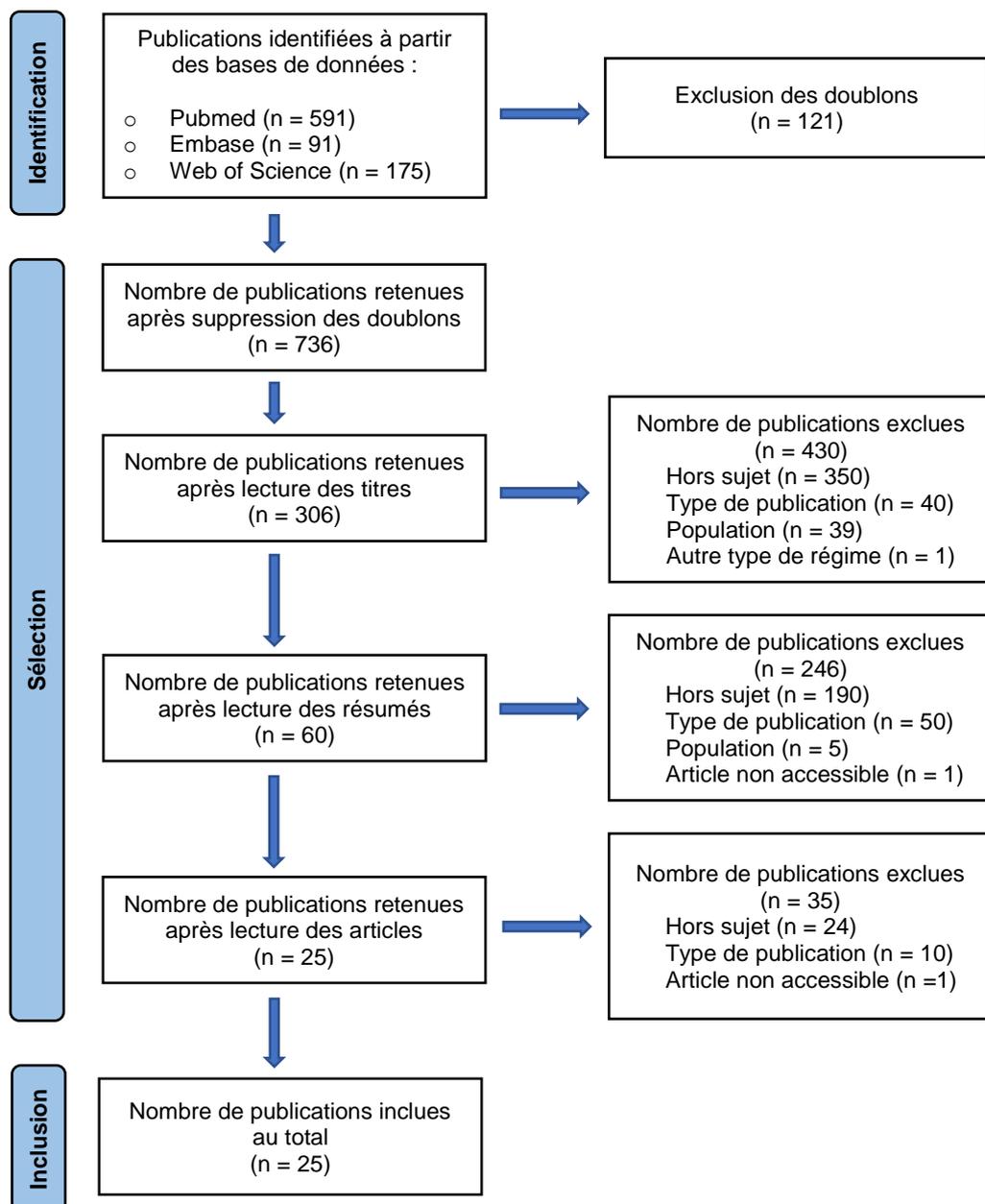


Figure 3 : Diagramme de flux pour notre revue de la littérature

II. Synthèse des résultats

L'**annexe 2**, l'**annexe 3** et l'**annexe 4** reprennent les 25 publications incluses dans notre revue de la littérature.

Les résultats seront présentés en trois parties : les thérapeutiques compromettants l'efficacité du RC, le profil de sécurité des traitements dans un contexte de RC et les thérapeutiques de choix dans certaines prises en charge en cas de traitement par RC.

III. Thérapeutiques compromettant l'efficacité d'un régime cétogène

Nous avons retrouvé 15 articles abordant cette thématique. Toutes les données récoltées sont exclusivement liées à l'apport en glucides des traitements.

III.1. Problématiques liées à l'apport glucidique des médicaments

Toutes les publications de l'**annexe 2** vont dans le sens d'un risque de perte de l'état de cétose et d'une diminution du contrôle des crises d'épilepsie lors d'un apport en glucides non contrôlé (20–34).

Les glucides apportés par les médicaments sous forme d'excipients, y compris dans les médicaments en vente libre (22), sont un facteur de déséquilibre important (20–34). Les excipients à base d'alcool sont également inappropriés car ces derniers sont métabolisés en glucose (29). Ainsi, l'utilisation de médicaments contenant des excipients glucidiques ou à base d'alcool sont fortement déconseillés dans le cadre du RC (20–34). Cela permet d'éviter une limitation des glucides dans l'alimentation (29).

Les formulations galéniques liquides, souvent destinées à un usage pédiatrique, et les comprimés à croquer sont particulièrement visés car fréquemment à haute teneur en glucides (20,22,24–26,29,33,34).

Cette information a bien été illustrée dans le cas clinique décrit par Rodriguez-Ramallo et al (20). Il s'agit d'un enfant traité par plusieurs antiépileptiques sous forme galénique liquides sans réussir à équilibrer la maladie, même en y associant le RC. Après analyse pharmaceutique, les antiépileptiques sous forme galénique liquide se sont avérés à forte teneur en glucides et suspectés d'être la cause du manque d'efficacité des traitements. Une substitution par des formes galéniques orales solides, réduites en glucides, a été effectuée. Un meilleur contrôle des crises a été rapporté par la suite.

III.2. Proposition d'alternatives à des traitements à forte teneur en glucides

III.2.a. Substitution par des traitements à teneur réduite en glucides

Dans 4 publications les auteurs ont établi des tableaux indiquant les teneurs en glucides de différents médicaments souvent retrouvés lors d'un RC (23–25,34). Les teneurs en glucides sont exprimées en kilocalories/unité (34) ou en grammes/unité (23–25). Une unité représentant un comprimé, une gélule, une unité de mesure de forme galénique orale liquide (23,25,34) ou 5 millilitres de forme galénique orale liquide (24). Les principales classes pharmacologiques étudiées sont les antiépileptiques, les antalgiques, les antipyrétiques, les anti-infectieux, les laxatifs, les corticoïdes, les vitamines, le calcium, le fer, le magnésium, les antiémétiques (23–25,34). Il s'agit de médicaments princeps ou de médicaments génériques (23–25,34).

Ces données proviennent des laboratoires fabricants (23,24,34) et/ou des monographies des produits (34), ou encore d'ouvrages de référence (*Pediatric and Neonatal Dosage Handbook 17ème édition*) (25).

Ces outils permettent ainsi d'orienter les professionnels de santé vers des traitements à teneur en glucides réduite ou nulle et à prévenir l'initiation de médicaments contenant de fortes quantités de glucides (23–25,34).

Cependant, cette démarche n'est valable que si la composition du produit à analyser est strictement identique et en l'absence de toute reformulation (24).

III.2.b. Analyse des excipients glucidiques

Selon McArtney et al (22) certains types de glucides seraient plus à risque que d'autres et nécessiteraient une plus grande précaution quant à leur utilisation en tant qu'excipient. Il s'agit essentiellement des glucides ayant un indice glycémique élevé et présentant un apport calorique plus important (**tableau 5**).

Excipients glucidiques à éviter lors d'un régime cétogène	Excipients glucidiques utilisables lors d'un régime cétogène
<ul style="list-style-type: none">- Glucides : dextrose, fructose, glucose, lactose, sucrose, sucre, maltodextrine- Amidons : féculé de maïs, amidon prégélatinisé, glycolate d'amidon sodique- Hydrolysats d'amidon hydrogéné- Maltitol- Xylitol- Isomalt- Sorbitol- Alcool- Propylène glycol- Glycérine/glycérol- Acide ascorbique	<ul style="list-style-type: none">- Acésulfame potassium- Aspartame- Cellulose- Carbométhylcellulose- Erythritol- Hydroxyméthylcellulose- Cellulose microcristalline- Stéarate de magnésium- Mannitol- Stevia (rebiana)- Saccharine

Tableau 5 : Excipients glucidiques à éviter ou utilisables lors d'un régime cétogène (22)

Les auteurs ont synthétisé par la suite des orientations générales dans la prise en charge des patients sous RC, comme l'usage privilégié de comprimés ou de suppositoires plutôt que des formulations liquides, l'utilisation prudente de produits étiquetés « sans sucre » ou encore d'éviter les produits injectables contenant du glucose en cas d'hypoglycémie.

Le label « sans sucre » est effectivement trompeur. Il est davantage destiné aux personnes atteintes de diabète car il indique que les glucides présents n'affecteront pas la glycémie (exemple : le sorbitol) (25,34). Cependant, ils sont susceptibles de compromettre l'état de cétose (24,25,34).

III.2.c. Estimation de l'apport en glucides des médicaments

Nous avons retrouvé deux publications (27,34) dans lesquelles les auteurs proposent une formule alternative pour estimer la quantité de glucides présente, dans le cadre où l'information n'est pas disponible.

En effet, Lebel et al (34) estiment qu'en prenant le poids total d'un comprimé et en soustrayant le poids du principe actif, la pire des issues serait que la quantité restante ne soit composée que de glucides.

McElhiney et al (27) quant à eux arrondissent la moitié du poids du comprimé ou de la gélule à la quantité présente de glucides dans le médicament.

III.2.d. Préparations pharmaceutiques

Une autre alternative possible est la réalisation de préparations pharmaceutiques (26,27,29,33). Le pharmacien peut en effet adapter les préparations en utilisant des excipients à faible teneur ou dépourvus de glucides (26,27,29,33).

McElhiney et al (27) ont synthétisé dans un tableau les quantités de glucides présentes dans différents exemples de préparations pharmaceutiques orales liquides. Ces quantités ont été déterminées à partir d'informations fournies par les laboratoires fabricants ou des données de la littérature. Globalement, les auteurs ont calculé une quantité de glucides moindre si la préparation a été faite à partir du principe actif plutôt qu'avec le comprimé ou la gélule commercialisé.

Ils recommandent idéalement pour une préparation de favoriser les véhicules sans glucide ou huileux.

III.2.e. Récapitulatif de la démarche avant de prescrire un traitement lors d'un régime cétogène

La publication de Nisse et al (29) synthétise sous forme d'organigramme la démarche à suivre avant de prescrire un médicament chez un enfant sous RC.

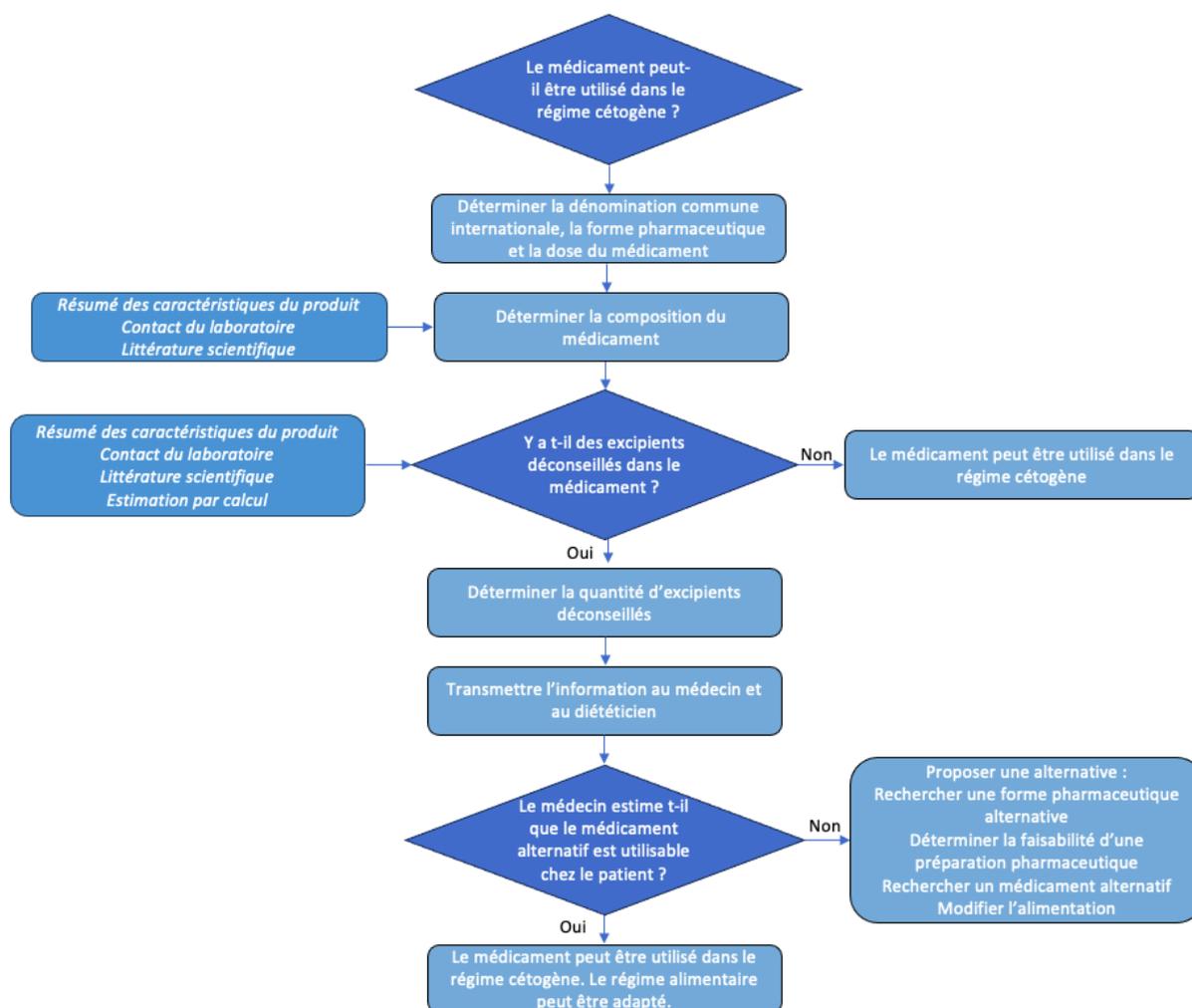


Figure 4 : Étapes à suivre lors de la prescription d'un médicament chez un patient sous régime cétogène - Figure de Nisse YE. traduite en français (29)

Les premières informations à rassembler concernent la molécule, le dosage, la formulation et la liste précise des excipients (obtenue à l'aide du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), du laboratoire fabricant ou de la littérature).

Si un excipient est inadapté (les excipients glucidiques ou l'alcool), des alternatives en terme de voie d'administration, de formulation ou un changement de molécule doivent être envisagées.

En cas d'administration par voie orale, la capacité à avaler, la possibilité d'écraser ou de diluer le médicament doit être déterminée.

Si aucune alternative n'est possible et selon les informations disponibles, des quantités estimatives en glucides doivent être considérées ainsi que la faisabilité de préparations pharmaceutiques.

Les auteurs mettent également en avant l'importance de l'éducation des parents au niveau de l'observance alimentaire mais également médicamenteuse. Autant pour les traitements sur ordonnance que pour l'automédication.

III.2.f. Alternative par ajustement du rapport cétogène

Les substitutions de formes galéniques liquides peuvent parfois être délicates en population pédiatrique.

Haney et al (28) ont publié une étude cas-témoin. Les cas étaient traités par RC et anticonvulsivants sous forme galénique liquide avec ajustement du rapport cétogène selon la quantité de glucides estimée dans les anticonvulsivants liquides administrés. Les témoins étaient traités par RC et anticonvulsivants sous forme galénique orale (comprimé). Les résultats de cette publication rapportent un maintien de la cétose et un contrôle des crises similaires entre les deux groupes.

Cette méthode pourrait être intéressante si les médicaments sous forme liquide ne peuvent être substitués par une autre forme.

III.2.g. Systèmes d'alerte

En milieu hospitalier, des outils peuvent être développés afin d'alerter le personnel médical quant à l'utilisation de médicaments à forte teneur en glucides chez les sujets sous RC.

Siegel et al (32) ont mis en place une stratégie via les systèmes d'aide à la décision médicale intégrés aux systèmes informatisés. Une alerte a été créée de manière à se déclencher au moment d'une commande de médicaments à forte teneur en glucides. L'alerte était adressée à la personne ayant effectué la commande. Une liste des médicaments à forte teneur en glucides a préalablement été composée par une équipe de pharmaciens, d'informaticiens et de diététiciens.

Cette alerte a été mise en place dans un hôpital pédiatrique aux Etats-Unis et analysée sur une période de 17 mois. Quatre-vingt-deux patients sous RC ont été admis avec un total de 280 admissions sur cette période.

Avant la mise en place de l'alerte, 0,69 commandes de médicaments contenant des glucides par jour/patient a été rapporté. Suite à cette période d'observation, les auteurs ont constaté une réduction de 49% des commandes, soit 0,35 commandes par jour/patient. Pendant cette période, l'alerte s'est déclenchée 398 fois. La commande a finalement été annulée 227 fois, le taux d'acceptation est ainsi de 57%.

Misiewicz Runyon et al (25) développent d'autres axes pour prévenir l'initiation de médicaments inappropriés.

Le « sucre » peut par exemple être ajouté dans les allergies du patient et dans son dossier médical.

Les systèmes d'alertes déclenchées via un logiciel d'aide à la décision médicale est une autre approche. Les auteurs rapportent ici la conception d'une règle permettant l'affichage d'un message d'alerte signalant une prise en charge par RC. Les pharmaciens peuvent ainsi identifier de manière proactive les patients sous RC à leur admission en milieu hospitalier. Ce système permet d'assurer un suivi rapproché tout au long du séjour afin de proposer des alternatives médicamenteuses à l'équipe soignante et d'éviter les erreurs de médication.

III.3. Cas du régime cétogène dans un contexte chirurgical

Plusieurs publications mettent en avant l'importance du maintien de la cétose métabolique lors d'une intervention chirurgicale (30,31). Les thérapeutiques, y compris les solutés, doivent apporter le moins de glucides possible (30,31).

Soysal et al (30) ont analysé rétrospectivement 33 procédures chirurgicales chez 24 enfants sous RC. Deux procédures ont été marquées en péri-opératoire par une augmentation de l'activité épileptique et une procédure par une acidose métabolique symptomatique. Suite à ces observations, les auteurs mettent en avant la prudence à avoir quant à l'utilisation de médicaments et de solutés contenant des glucides.

Les solutions salines seraient à préférer au Ringer lactate car ce dernier pourrait être à risque de perte de l'état de cétose.

Melchior et al (31) rapportent le cas d'un pontage cardio-pulmonaire chez un enfant de 2 ans sous RC. Plusieurs décisions ont été prises de manière multidisciplinaire afin de substituer certains traitements de l'intervention contenant des glucides par d'autres. En effet, deux traitements contenant du gluconate de calcium (Plasma-Lyte A® et gluconate de calcium) ont été remplacés par une solution saline et du chlorure de calcium. Une solution contenant du Dextrose à 5% a également été modifiée en solution saline. Pour finir, une solution de Mannitol n'a pas été administrée. Les auteurs recommandent également d'éviter l'utilisation du Ringer lactate et du Mannitol en tant que principe actif car ces molécules sont soupçonnées d'augmenter la glycémie.

IV. Rôle du régime cétogène dans l'efficacité et la sécurité d'utilisation des thérapeutiques

Nous avons retrouvé 13 publications concernant l'influence du RC sur le profil de sécurité et d'efficacité de certaines thérapeutiques (**annexe 3**).

IV.1. Problématiques liées aux effets indésirables du régime cétogène

Les effets secondaires gastro-intestinaux ont fréquemment été rapportés lors de l'utilisation du RC.

Jung et al (21), dans une étude prospective chez 35 patients sous RC, ont constaté que la présence d'anomalies gastro-intestinales (diagnostiquées par fibroscopie) était fréquemment corrélée à la prise de Corticoïdes ou à un traitement par plus de trois antiépileptiques. En effet, 81% des patients sous Corticoïdes (13/16) et 78% des patients traités par plus de trois antiépileptiques (11/14) ont présenté des résultats endoscopiques anormaux. La prise d'Acide valproïque seul n'était pas associée à la survenue de ce type d'anomalie.

Les troubles gastro-intestinaux doivent donc être davantage surveillés lors du traitement diététique dans ce type de population afin de garantir une meilleure tolérance du RC.

Un autre effet indésirable rapporté est le développement d'une lithiase rénale. Paul et al (35), dans une étude rétrospective chez 93 enfants, ont évalué le sur-risque de développer une lithiase rénale lorsque le RC est associé aux antiépileptiques inhibiteurs de l'Anhydrase carbonique. Ils concluent à un risque plus élevé de lithiase rénale lors d'un co-traitement par RC et Zonisamide (3/17 soit 17,6% des enfants du groupe) plutôt que par RC et Topiramate (1/22 soit 4,5% des enfants du groupe) ou RC seul (aucun cas dans les 47 enfants du groupe).

Laux et al (36) ont également retrouvé ce risque dans une étude rétrospective chez 20 sujets atteints de syndrome de Dravet. Cette étude évalue l'efficacité du RC

dans le syndrome de Dravet. Les effets indésirables ont également été relevés. Un enfant traité par Zonisamide a développé des calculs rénaux lors du RC.

Des mesures préventives sont recommandées par plusieurs publications : l'administration d'agent tampon tel que le Citrate de potassium ou le Bicarbonate de sodium (22,35–37), une hydratation adéquate (35,37), ou encore un débit urinaire rapide (35). Paul et al (35) ont utilisé le Citrate de potassium dans cette indication à une posologie de 2 mEq/kg/jour pouvant être ajustée afin d'atteindre des taux sériques de bicarbonates ≥ 20 mmol/L et une urine à pH neutre.

IV.2. Régime cétogène dans un contexte de procédures sous anesthésie

D'autres publications s'intéressent à la sécurité du patient traité par RC dans un contexte de procédures sous anesthésie (30,38–40). Le contexte chirurgical présente en effet un risque d'acidose métabolique plus important par plusieurs facteurs, notamment la période de jeûne prolongée, la perte de volume ou le stress chirurgical (38,39).

Yildirim et al (38) ont rapporté 23 interventions (imagerie par résonance magnétique et traitement dentaire) chez 4 enfants utilisant le Sévoflurane, un agent anesthésique agissant par inhalation. Aucun enfant n'a eu d'augmentation de l'activité convulsive, 1 enfant a présenté une acidose métabolique importante dans l'une des procédures étudiées.

Avec ce même agent anesthésique, Ichikawa et al (39) ont observé chez un enfant des variations de plusieurs paramètres biologiques notamment une augmentation des corps cétoniques plasmatiques et de la glycémie, et une baisse des corps cétoniques urinaires. Cependant la corrélation exacte entre les taux plasmatiques et urinaires de corps cétoniques n'est pas connue. Ils précisent également que cet agent a été soupçonné d'avoir un potentiel épileptogène et doit tout de même être utilisé avec précaution. De plus, les auteurs privilégient l'utilisation de produits anesthésiants peu perturbateurs de la fonction hépatique pour éviter une interaction avec la formation des corps cétoniques.

Selon Soysal et al (30) les médicaments stéroïdes (tel que la Dexaméthasone) et le Propofol sont décrits comme étant à risque en association avec le RC. En effet, les raisons seraient une augmentation de la glycémie d'une part, et d'une exacerbation de l'acidose métabolique d'autre part. Une surveillance régulière du pH lors d'une intervention, un rappel dans le dossier médical des médicaments susceptibles d'interférer avec le RC seraient des mesures d'amélioration.

Baumeister et al (40) citent un autre effet du Propofol survenu chez un enfant sous RC. Il s'agit du syndrome de perfusion du Propofol. Ce dernier est lié à une perfusion prolongée et à une dose importante de Propofol. Une des hypothèses concernant le mécanisme en cause serait une altération de l'oxydation des acides gras, et donc une limitation de la principale source d'énergie lors d'un RC. Cette dysrégulation métabolique aurait provoqué les signes cliniques de ce syndrome, à savoir une acidose métabolique, une hyperlipémie, une rhabdomyolyse et une insuffisance myocardique. Ainsi les thérapeutiques altérant l'oxydation des acides gras, tel que le Propofol, sont une contre-indication.

Nous notons une contradiction des données sur l'utilisation du Propofol en anesthésie. En effet, Ichikawa et al ont présenté cette thérapeutique comme potentiellement plus sûre que le Sévoflurane (car soupçonné d'avoir un potentiel épiléptogène) (39), contrairement à Baumeister et al (40).

IV.3. Influence du régime cétogène sur les concentrations plasmatiques des médicaments

Plusieurs publications ont été retrouvées concernant les effets du RC sur les concentrations sériques des médicaments. Elles concernent toutes les concentrations des traitements antiépileptiques uniquement (41–44). Nous n'avons trouvé aucune étude concernant les autres classes pharmaceutiques.

Stevens et al (41) ont publié un cas clinique décrivant l'association du RC et du Valproate de sodium chez une patiente de 18 mois ayant développé un dysfonctionnement hépatique (augmentation importante des transaminases hépatiques). Il est soupçonné que les concentrations sériques de certains traitements

soient modifiées par le RC et la fréquence de leurs toxicités également. Dans le cas présent, le RC aurait accentué l'hépatotoxicité du Valproate de sodium.

Il est à noter qu'en parallèle de ces événements, le résultat d'une PCR (*Polymerase Chain Reaction*) à partir d'un prélèvement nasal est revenu positif à un virus *parainfluenzae*, ce qui pourrait influencer ce dysfonctionnement hépatique.

Un autre cas a été publié par Welzel et al (42), ils décrivent une interaction pharmacocinétique entre le RC et la Carbamazépine.

Après l'introduction de la Carbamazépine, les concentrations cibles n'ont effectivement pas pu être atteintes pendant le RC, alors que celles-ci ont presque doublé à l'arrêt du régime.

Une modélisation a été effectuée pour illustrer la clairance de la Carbamazépine sous RC en prenant en compte l'influence de la Phénytoïne (inducteur enzymatique) qui a été associée et l'auto-induction de la Carbamazépine. Les auteurs concluent à un effet significatif du RC sur la pharmacocinétique de la Carbamazépine avec une diminution de 44% de ces concentrations.

Heo et al (43), Pedersen et al (44) se sont intéressés à l'influence du RC sur les concentrations sériques de plusieurs antiépileptiques.

Heo et al (43) ont analysé les concentrations sériques d'antiépileptiques (Carbamazépine, Lamotrigine, Lévétiracétam, Oxcarbazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Topiramate et Acide valproïque) avant et pendant le RC sur un échantillon de 139 patients. Une diminution significative des concentrations a été perçue uniquement pour l'Acide valproïque. Aucune modification n'était significative pour les autres antiépileptiques. Plusieurs hypothèses ont été émises sur les mécanismes en cause. En effet, une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques due à une hépatotoxicité sous Acide valproïque et RC serait possible. Toutefois, l'administration concomitante de plusieurs antiépileptiques et du RC pourrait également influencer ces résultats.

Pedersen et al (44) ont quant à eux analysé les concentrations sériques d'antiépileptiques (Clobazam, Desméthylclobazam, Lamotrigine, Lévétiracétam, Topiramate, Acide valproïque) avant l'instauration d'un RC, puis 6 et 12 semaines après son instauration sur un échantillon de 25 patients. Les principaux résultats ont montré une diminution significative des concentrations de Clobazam, de Desméthylclobazam (métabolite actif du Clobazam) et de Lamotrigine. La diminution du Clobazam a été la plus importante.

Les mécanismes sous-jacents proposés évoquent une différence d'expression des gènes codant pour des enzymes hépatiques métabolisant les médicaments lors d'un RC. Le Clobazam, le Desméthylclobazam et la Lamotrigine sont métabolisés par des enzymes de la famille des cytochromes P450 ou des UDP-glucuronosyltransférase (UGT). L'activité modifiée de ces enzymes expliquerait des différences de concentrations plasmatiques observées.

Le Lévétiracétam serait moins concerné par ce type d'interaction car celui-ci n'est pas métabolisé par le foie.

Les auteurs recommandent des dosages plasmatiques des traitements antiépileptiques afin de déterminer leur dose optimale au cours d'un RC (43,44).

IV.4. Influence sur d'autres paramètres pharmacocinétiques

McArtney et al (22), Welzel et al (42) interviennent également sur les interactions médicamenteuses avec le RC et son potentiel à affecter certains paramètres pharmacocinétiques. Les auteurs citent :

- Des problèmes d'absorption liés aux vomissements (22), à des irritations du tractus gastro-intestinal (42), ou à une vidange gastrique ralentie (22,42)
- Une absorption accrue des médicaments lipophiles (42)
- Une inhibition des transporteurs épithéliaux (42)
- Une modification de la liaison aux protéines plasmatiques (22,42) liée à un apport réduit en protéines dans certains types de RC (22)
- Des changements de pH plasmatiques et urinaires modifiant l'absorption et l'élimination de certains médicaments (22)

Les données de la publication de McArtney et al (22) ciblent les antiépileptiques. Welzel et al (42) ne citent pas de classe médicamenteuse en particulier.

V. Thérapeutiques de choix pour certaines prises en charge en cas de traitement par régime cétogène

Deux articles rapportent l'emploi de thérapeutiques sécuritaires dans certaines prises en charge en cas de traitement par RC (**annexe 4**). Ils abordent le sujet de la constipation (22,33) et de la fièvre (33).

En cas de constipation, les émoullients fécaux sans glucides comme le sel d'Epsom (33) (Sulfate de magnésium), le lait de Magnésie sans saveur (33) (Hydroxyde de magnésium), le FLEETS PHOSPHOSODA® sans saveur (33) (actuellement commercialisé sous la dénomination RECHOLAN®), les lavements (33), les suppositoires à la Glycérine (33), les Macrogols (22) et les lavements au Phosphate (22) pourraient être utilisés de manière sécuritaire.

En cas de fièvre, l'usage de suppositoires de Paracétamol serait à privilégier (33).

Discussion

I. Rappel des principaux résultats

Dans cette revue systématique de la littérature, nous avons tenté d'identifier chez l'enfant les usages sécuritaires et optimaux des médicaments dans un contexte de RC.

L'apport en glucides est un paramètre déterminant au cours d'un RC.

Un apport inadéquat en glucides est un facteur de risque important de déséquilibre du RC. Il est susceptible de compromettre le maintien de la cétose métabolique ainsi que le contrôle des crises d'épilepsie.

Les médicaments peuvent constituer une source de glucides non négligeable et nécessitent une attention particulière de la part des professionnels de santé.

Plusieurs stratégies visant à contrôler l'apport en glucides ont été retrouvées dans ce travail. La plus évidente est la substitution vers des thérapeutiques et formes galéniques comportant une teneur plus faible ou nulle en glucides, en incluant toute l'expertise pharmaceutique qu'elle nécessite. Des préparations pharmaceutiques peuvent également être réalisées.

D'autres axes ont été développés comme l'usage de formules d'estimation de la quantité de glucides ou l'utilisation de logiciels d'aide à la décision médicale permettant notamment un suivi attentif lors d'une prise en charge par RC.

Nous relevons une contradiction par rapport à l'usage sécuritaire du Mannitol. En effet, Melchior et al (31) ne recommandent pas son utilisation en tant que principe actif, alors que McArtney et al (22) l'ont décrit comme excipient glucidique utilisable en cas de traitement par RC.

Par rapport aux profils de sécurité des traitements dans un contexte de RC, notre revue aborde plusieurs thématiques.

En premier lieu les effets indésirables du RC et leurs influences dans certaines décisions thérapeutiques. Le risque de lithiase urinaire et l'emploi d'antiépileptiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (Topiramate, Zonisamide) est un sujet bien illustré. Plusieurs auteurs ont énuméré des mesures préventives concordantes face à ce risque, comme l'utilisation de Citrates oraux.

D'autre part, le contexte chirurgical et l'emploi d'agents anesthésiques est un sujet préoccupant par le risque majoré d'acidose métabolique lors d'un RC. Nous remarquons cependant un manque de données et des conclusions hétérogènes, notamment sur l'utilisation sécuritaire du Sévoflurane ou du Propofol.

Enfin, la question de l'influence du RC sur les paramètres pharmacocinétiques a été abordée. Quatre articles ont étudié les variations de concentrations plasmatiques des antiépileptiques. Une diminution des concentrations a été retrouvée pour la Carbamazépine, le Clobazam, le Desméthylclobazam et la Lamotrigine. Mais les données sont contradictoires pour ce qui est de l'Acide valproïque.

L'influence du RC sur les autres paramètres pharmacocinétiques (absorption, distribution, élimination) est citée dans deux articles mais n'est pas illustrée par des études cliniques.

Le choix des thérapeutiques dans le cadre d'une prise en charge particulière lors d'un traitement par RC est donc un paramètre délicat. Il n'existe pas à notre connaissance de consensus ou de recommandations guidant le choix d'une thérapie adaptée au RC, y compris dans les prises en charge courantes.

Nous n'avons trouvé qu'un faible nombre d'articles traitant du sujet, qui abordent la prise en charge de la constipation et de la fièvre.

II. Confrontation à la littérature

II.1. Apport glucidique des médicaments

Nos données considérant les médicaments comme source potentielle de glucides sont concordantes avec les travaux de Kossoff et al (8), Van der Louw et al (45) et Abu-Sawwa et al (46).

Les formulations galéniques liquides ou les comprimés à croquer sont effectivement plus à risque d'apporter une quantité importante de glucides que les formes comprimés simples (8).

Il est nécessaire de prendre en compte et de calculer les quantités de glucides provenant de l'ensemble des médicaments (8,45,46). Les suppléments en vitamines et minéraux, l'automédication, ainsi que les solutions injectables ne doivent pas être négligées (8,45,46).

L'analyse des prescriptions doit être effectuée en présence de pharmaciens afin de déterminer la quantité de glucides et les alternatives à envisager (8,45,46). Ces derniers déterminent également la faisabilité de préparations pharmaceutiques adaptées (8).

En étudiant les données de la littérature, Nisse et al (29) ont également listé les excipients glucidiques adaptés ou déconseillés afin de guider les décisions médicales. Certains excipients énumérés sont effectivement déconseillés en accord avec les données retrouvées dans notre revue de la littérature (22) (exemple : fructose, glucose, lactose, maltitol...).

Les données concernant le mannitol sont cependant discordantes dans notre revue. Melchior et al (31) ne recommandent pas son usage comme principe actif, McArtney et al (22) le considèrent comme sécuritaire en tant qu'excipient. Cet excipient est finalement déconseillé par les données de Nisse et al (29).

Abu-Sawwa et al (46) mettent l'accent sur le manque de protocoles institutionnels décrivant la gestion du RC dans les établissements hospitaliers.

Ils concluent à une augmentation des erreurs au niveau de la sécurité des médicaments lors de l'admission au sein du système de santé et lors des transferts entre services.

Leurs données sont essentiellement décrites pour le service des urgences et celui de la chirurgie. L'admission dans ces services concerne essentiellement des problèmes médicaux non liés au traitement diététique. Les professionnels de santé sont donc moins habilités au RC et ses spécificités.

Le contexte de chirurgie est pourtant susceptible d'exacerber certains effets indésirables du RC (hypoglycémie, acidose métabolique par le jeûne prolongé). Il est donc prioritaire d'analyser les médicaments et leur teneur en glucides dans ce contexte. Les traitements susceptibles d'augmenter la glycémie comme les stéroïdes (exemples : Dexaméthasone ou Hydrocortisone) sont également visés. Ces données sont concordantes à celles de notre revue.

L'élaboration de protocoles normalisés au sein du système de santé permettraient une éducation généralisée et donc une réduction des erreurs de médication. Une participation multidisciplinaire à la conception de ces protocoles est nécessaire. La présence d'un pharmacien clinicien, spécialisé dans la pratique du RC et en neurologie, est soulignée.

II.2. Profils de sécurité des traitements

Nos résultats en rapport avec le risque de lithiase urinaire lors d'un co-traitement par inhibiteur de l'Anhydrase carbonique et RC sont cohérents avec ceux de Kossoff et al (8) et de Van der Louw et al (45).

Les méthodes préventives citées par les auteurs évoquent l'utilisation de Citrates oraux (8,45), une hydratation adéquate (45) mais également une surveillance des taux de Bicarbonates (8).

En revanche, Kossoff et al (8) ne recommandent pas de contrôler les taux plasmatiques des antiépileptiques de manière systématique. L'influence du RC ne serait pas suffisamment significative.

Un contrôle ne serait nécessaire qu'en cas d'augmentation des effets indésirables ou de léthargie.

III. Forces et limites

Par le manque actuel de consensus ayant trait aux thérapeutiques sécuritaires lors d'un RC, ce travail montre un aspect innovateur. La diversité des problématiques traitées y apporte également une certaine richesse.

La méthodologie que nous avons employée (PRISMA) est une méthode reconnue pour une revue de la littérature.

De plus, trois bases de données ont été consultées pour collecter nos données bibliographiques.

Nous n'avons pas mis de limite en terme de géographie et de période de publication afin d'augmenter la multiplicité de nos résultats.

Cependant, notre méthode aurait pu montrer une plus grande exhaustivité.

Les travaux de thèses, de mémoires, de congrès n'ont effectivement pas été inclus dans nos résultats. Nous avons également limité nos recherches aux articles rédigés en français ou en anglais.

Les publications que nous avons identifiées se sont révélées avoir la plupart du temps un faible niveau de preuve (case report, étude rétrospective...) et une faible puissance statistique par la petite taille des échantillons souvent étudiés.

Par ailleurs, certaines données ne peuvent être utilisées en tant que tel.

En effet, les quantités de glucides présentes dans les médicaments indiquées dans certains articles (23–25,34) ne sont pas transposables. Les formulations sont différentes d'un pays à l'autre et de nombreuses reformulations ont probablement été effectuées depuis la publication des données.

Les techniques analytiques employées pour déterminer la quantité de glucides ne sont par ailleurs pas dévoilées. Il est impossible de déterminer leur reproductibilité.

Comme abordé précédemment, plusieurs résultats sont hétérogènes ou contradictoires.

En effet, les concentrations plasmatiques lors d'un RC sont variables pour plusieurs antiépileptiques. Mais les données sont disparates et même contradictoires pour le cas de l'Acide valproïque.

Il en est de même pour la sécurité d'utilisation des produits anesthésiques tel que le Sévoflurane et le Propofol.

Nous notons qu'aucune donnée n'a été retrouvée concernant l'impact du RC sur les paramètres pharmacodynamiques.

Conclusion et perspectives

Le régime cétogène est une thérapeutique diététique ayant largement démontré son efficacité dans le traitement de diverses pathologies chez l'enfant, essentiellement dans l'épilepsie. De nombreux intervenants sont nécessaires pour assurer un suivi global au vu des difficultés du régime et de la rigueur attendue. Un apport en glucides strictement diminué est un paramètre clef de cette prise en charge. Toutes les sources de glucides doivent être prises en compte, y compris les médicaments.

Cependant il n'y a pas de consensus sur la gestion des traitements médicamenteux lors d'un RC. La conduite à tenir face à un apport en glucides significatif dans les médicaments est propre à chaque équipe médicale. Il en est de même lors d'interactions médicamenteuses, qu'elles soient liées aux effets indésirables du traitement diététique ou à son influence sur les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques.

La place du pharmacien dans cette prise en charge semble pertinente. Son expertise en matière d'excipient ou de galénique est essentielle afin de proposer des substitutions optimisées et de réduire les apports glucidiques évitables. Les préparations pharmaceutiques ont également un rôle déterminant.

L'usage sécuritaire des traitements en contexte de RC doit être considéré de manière pluridisciplinaire dans toutes prises en charge (exemples : chirurgie, infection aiguë), ainsi qu'en ambulatoire avec l'implication des professionnels de ville.

Le lien ville-hôpital occupe en effet une place importante dans cette prise en charge. La transition d'informations entre les deux secteurs doit être optimisée afin d'assurer une bonne continuité des soins, de réduire le risque d'erreur médicamenteuse et d'anticiper les problèmes d'approvisionnement en ville ou liés aux préparations magistrales.

Bibliographie

1. Roehl K, Sewak SL. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy. *J Acad Nutr Diet*. août 2017;117(8):1279-92.
2. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 févr 2016;2:CD001903.
3. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients*. 17 juin 2020;12(6):1809.
4. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 juin 2020;6(6):CD001903.
5. Wibisono C, Rowe N, Beavis E, Kepreotes H, Mackie FE, Lawson JA, et al. Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance. *J Pediatr*. avr 2015;166(4):1030-1036.e1.
6. Sharma S, Whitney R, Kossoff EH, RamachandranNair R. Does the ketogenic ratio matter when using ketogenic diet therapy in pediatric epilepsy? *Epilepsia*. 5 déc 2022;
7. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol*. août 2009;24(8):979-88.
8. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist A g., Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92.
9. Sharma S, Whitney R, Kossoff EH, RamachandranNair R. Does the ketogenic ratio matter when using ketogenic diet therapy in pediatric epilepsy? *Epilepsia*. févr 2023;64(2):284-91.
10. ILAE International League Against Epilepsy. Food for thought: The ketogenic diet as epilepsy treatment [Internet]. 2020 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ilae.org/journals/epigraph/epigraph-vol-22-issue-5-fall-2020/food-for-thought-the-ketogenic-diet-as-epilepsy-treatment>
11. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci*. 29 janv 2019;13:5.
12. Armeno M, Caraballo R. The evolving indications of KD therapy. *Epilepsy Res*. juill 2020;163:106340.
13. Choi YJ, Jeon SM, Shin S. Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 6 juill 2020;12(7):2005.

14. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Mol Metab.* 27 juill 2019;33:102-21.
15. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients.* 30 août 2020;12(9):2645.
16. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients. *JAMA.* 25 avr 2001;285(16):2114-20.
17. Fernandez CV, Gillis-Ring J. Strategies for the prevention of medical error in pediatrics. *J Pediatr.* 1 août 2003;143(2):155-62.
18. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ.* 8 janv 2000;320(7227):79-82.
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev.* 29 mars 2021;10(1):89.
20. Rodríguez-Ramallo H, Báez-Gutiérrez N, Valverde Fernandez J, Araujo-Rodríguez FJ. Choice of pharmaceutical form as a key factor during ketogenic diet: a case report. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* mai 2023;30(3):180-2.
21. Jung DE, Chung JY, Kang HC, Kim HD. Improving tolerability of the ketogenic diet in patients with abnormal endoscopic findings. *Brain Dev.* juin 2008;30(6):416-9.
22. McArtney R, Bailey A, Champion H. What is a ketogenic diet and how does it affect the use of medicines? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* août 2017;102(4):194-9.
23. McGhee B, Katyal N. Avoid unnecessary drug-related carbohydrates for patients consuming the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc.* janv 2001;101(1):87-101.
24. Feldstein TJ. Carbohydrate and alcohol content of 200 oral liquid medications for use in patients receiving ketogenic diets. *Pediatrics.* avr 1996;97(4):506-11.
25. Misiewicz Runyon A, So TY. The use of ketogenic diet in pediatric patients with epilepsy. *ISRN Pediatr.* 2012;2012:263139.
26. McElhiney LF. Challenges of compounding for patients on the ketogenic diet. *Int J Pharm Compd.* 2007;11(2):114-8.
27. McElhiney LF, Cheng A, Meshberger L, Imai L. Calculating carbohydrate content of compounded medications for patients on a ketogenic diet. *Int J Pharm Compd.* 2010;14(1):21-5.
28. Haney CA, Charpentier A, Turner Z, Bessone SK, Doerrer SC, Kossoff EH. A Proof-of-Principle, Case-Control Study to Compensate for Potential Carbohydrates in Liquid Antiseizure Drugs in Children on the Ketogenic Diet. *J Child Neurol.* juin 2019;34(7):367-70.

29. Nisse YE, Robert S, Menetre S, Raffo E, Demore B. Ketogenic diet: a pharmaceutical guide for the management of drug therapy in the pediatric population. *Int J Clin Pharm.* avr 2020;42(2):326-30.
30. Soysal E, Gries H, Wray C. Pediatric patients on ketogenic diet undergoing general anesthesia-a medical record review. *J Clin Anesth.* déc 2016;35:170-5.
31. Melchior RW, Dreher M, Ramsey E, Savoca M, Rosenthal T. Cardiopulmonary bypass considerations for pediatric patients on the ketogenic diet. *Perfusion.* juill 2015;30(5):423-6.
32. Siegel BI, Johnson M, Dawson TE, Kurzen E, Holt PJ, Wolf DS, et al. Reducing Prescribing Errors in Hospitalized Children on the Ketogenic Diet. *Pediatr Neurol.* févr 2021;115:42-7.
33. Casey JC, McGrogan J, Pillas D, Pyzik P, Freeman J, Vining EP. The implementation and maintenance of the Ketogenic Diet in children. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses.* oct 1999;31(5):294-302.
34. Lebel D, Morin C, Laberge M, Achim N, Carmant L. The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* nov 2001;28(4):322-40.
35. Paul E, Conant KD, Dunne IE, Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Linshaw MA, et al. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. *Epilepsy Res.* juin 2010;90(1-2):151-6.
36. Laux L, Blackford R. The ketogenic diet in Dravet syndrome. *J Child Neurol.* août 2013;28(8):1041-4.
37. He F, Qiu J, Li H, Guo H, Wang S, Ding Y, et al. Efficacy of the ketogenic diet in Chinese adults versus children with drug-resistant epilepsy: A pilot study. *Epilepsy Behav EB.* sept 2022;134:108820.
38. Yildirim SA, Ozgen ZSU. Anesthetic management of 23 procedures in four pediatric patients on an active ketogenic diet Original Article. *Pediatr Anesth Crit Care J.* 2023;11(1):1-7.
39. Ichikawa J, Nishiyama K, Ozaki K, Ikeda M, Takii Y, Ozaki M. Anesthetic management of a pediatric patient on a ketogenic diet. *J Anesth.* 2006;20(2):135-7.
40. Baumeister F a. M, Oberhoffer R, Liebhaber GM, Kunkel J, Eberhardt J, Holthausen H, et al. Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. *Neuropediatrics.* août 2004;35(4):250-2.
41. Stevens CE, Turner Z, Kossoff EH. Hepatic Dysfunction as a Complication of Combined Valproate and Ketogenic Diet. *Pediatr Neurol.* janv 2016;54:82-4.
42. Welzel T, Ziesenitz VC, Weber P, Datta AN, van den Anker JN, Gotta V. Drug-drug and drug-food interactions in an infant with early-onset SCN2A epilepsy treated with carbamazepine, phenytoin and a ketogenic diet. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2021;87(3):1568-73.

43. Heo G, Kim SH, Chang MJ. Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on anti-epileptic drug concentrations in patients with epilepsy. *J Clin Pharm Ther.* déc 2017;42(6):758-64.
44. Pedersen S, Kverneland M, Rudi K, Gervin K, Landmark CJ, Iversen PO, et al. Decreased serum concentrations of anti-seizure medications in children with drug resistant epilepsy following treatment with ketogenic diet. *Epilepsia Open.* 14 avr 2023;
45. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* nov 2016;20(6):798-809.
46. Abu-Sawwa R, Busque K, Cokley J. Parenteral medication considerations for the ketogenic diet. *Am J Health Syst Pharm.* 31 mai 2023;zxad121.

Annexes

Annexe 1 : équations de recherche utilisées

Pubmed :

((((((((((((((("pediatrics"[MeSH Terms]) OR ("child"[MeSH Terms]) OR ("adolescent"[MeSH Terms]) OR ("hospitals, pediatric"[MeSH Terms]) OR ("infant"[MeSH Terms]) OR ("neonat*"[Title/Abstract]) OR ("children"[Title/Abstract]) OR ("newborn*"[Title/Abstract]) OR ("pediatr*"[Title/Abstract]) OR ("paediatr*"[Title/Abstract]) OR ("adolescent*"[Title/Abstract]) OR ("infan*"[Title/Abstract]) AND (((("diet, ketogenic"[MeSH Terms]) OR ("diet, carbohydrate restricted"[Mesh:NoExp]) OR ("ketosis"[MeSH Terms]) OR ("ketogenic diet*"[Title/Abstract]) OR ("ketosis"[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("drug prescriptions"[MeSH Terms]) OR ("drug therapy"[MeSH Terms]) OR ("prescription drugs"[MeSH Terms]) OR ("medication therapy management"[MeSH Terms]) OR ("chemistry, pharmaceutical"[MeSH Terms]) OR ("drug prescription*"[Title/Abstract]) OR ("therapeutic*"[Title/Abstract]) OR ("alternative medication*"[Title/Abstract]) OR ("medication*"[Title/Abstract]))) AND (((((((("carbohydrates"[MeSH Terms]) OR ("dietary carbohydrates"[MeSH Terms]) OR ("carbohydrate*"[Title/Abstract]) OR ("dietary carbohydrate*"[Title/Abstract]) OR ("drug-related carbohydrate*"[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((("treatment outcome"[MeSH Terms]) OR ("security measures"[MeSH Terms]) OR ("long term adverse effects"[MeSH Terms]) OR ("drug-related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms]) OR ("pharmacological and toxicological phenomena"[MeSH Terms]) OR ("risk assessment"[MeSH Terms]) OR ("patient safety"[MeSH Terms]) OR ("safety management"[MeSH Terms]) OR ("medication errors"[MeSH Terms]) OR ("treatment outcome*"[Title/Abstract]) OR ("security measure*"[Title/Abstract]) OR ("tolera*"[Title/Abstract]) OR ("toxic*"[Title/Abstract]) OR ("drug adverse effect*"[Title/Abstract]) OR ("side effect*"[Title/Abstract]) OR ("medication error*"[Title/Abstract])))

Web of Science :

(((((TS=("pediatr*")) OR TS=("child*")) OR TS=("adolescent*")) OR TS=("pediatric hospital*")) OR TS=("infan*")) OR TS=("neonat*")) OR TS=("newborn*")) OR TS=("paediatr*") AND ((TS=("ketogenic diet*")) OR TS=("carbohydrate-restricted diet*")) OR TS=("ketosis*") AND ((((((TS=("drug prescription*")) OR TS=("drug therapy*")) OR TS=("prescription drug*")) OR TS=("medication therapy management*")) OR TS=("pharmaceutical chemistry*")) OR TS=("therapeutic*")) OR TS=("alternative medication*")) OR TS=("medication*") AND ((TS=("carbohydrate*")) OR TS=("dietary carbohydrate*")) OR TS=("drug-related carbohydrate*") AND (((((((((((TS=("treatment outcome*")) OR TS=("security measure*")) OR TS=("long term adverse effect*")) OR TS=("drug-related side effects and adverse reaction*")) OR TS=("pharmacological and toxicological phenomena*")) OR TS=("risk assessment*")) OR TS=("patient safety*")) OR TS=("safety management*")) OR TS=("medication error*")) OR TS=("tolera*")) OR TS=("toxic*")) OR TS=("drug adverse effect*")) OR TS=("side effect*"))

Embase :

('pediatrics'/exp OR 'child'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'pediatric hospital'/exp OR 'infant'/exp OR 'neonat*':ab,ti OR 'children*':ab,ti OR 'newborn*':ab,ti OR 'pediatr*':ab,ti 'paediatr*':ab,ti OR 'adolescent*':ab,ti OR 'infan*':ab,ti) AND ('ketogenic diet'/exp OR 'low carbohydrate diet'/de OR 'ketoacidosis'/exp OR 'ketogenic diet*':ab,ti OR 'ketosis*':ab,ti) AND ('prescription'/exp OR 'drug therapy'/exp OR 'prescription drugs'/exp OR 'medication therapy management'/exp OR 'medicinal chemistry'/exp OR 'drug prescription*':ab,ti OR 'therapeutic*':ab,ti OR 'alternative medication*':ab,ti OR 'medication*':ab,ti) AND (('carbohydrate'/exp OR 'carbohydrate intake'/exp OR 'carbohydrate*':ab,ti OR 'dietary carbohydrate*':ab,ti OR 'drug-related carbohydrate*':ab,ti) AND ('treatment outcome'/exp OR 'organization and management'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'pharmacology'/exp OR 'risk assessment'/exp OR 'patient safety'/exp OR 'safety'/exp OR 'medication error'/exp OR 'treatment outcome*':ab,ti OR 'security measure*':ab,ti OR 'tolera*':ab,ti OR 'toxic*':ab,ti OR 'drug adverse effect*':ab,ti OR 'side effect*':ab,ti OR 'medication error*':ab,ti))

Annexe 2 : tableau récapitulatif des publications incluses relatives à l'apport en glucides des traitements

Auteurs	Pays	Type de publication	Nombre de patients	Résultats	Présence ou recommandation d'une expertise pharmaceutique
Rodriguez-Ramallo et al, 2023 (20)	Espagne	Case report	1 sujet	Enfant de 8 ans débutant un régime cétogène pour traiter un syndrome de West non équilibré sous trois antiépileptiques. Le rapport cétogène cible a été atteint, mais la fréquence des crises n'a pas été atténuée. Il s'est avéré que deux des antiépileptiques pris sous forme galénique orale liquide contenaient des quantités importantes de glucides. Ces traitements ont été substitués par des formes galéniques orales solides contenant moins de glucides. Le traitement a bien été toléré et a montré une bonne efficacité.	Oui
Jung et al, 2008 (21)	Corée	Étude épidémiologique monocentrique prospective	35 sujets	Une adaptation des formes galéniques d'antiépileptiques a été effectuée pour réduire l'apport en glucides chez les sujets initiant le régime cétogène.	Non
McArtney et al, 2017 (22)	Royaume-Uni	Article de revue		Classification des types de glucides possibles à utiliser ou à éviter dans le cadre d'un régime cétogène selon les données du site internet de la fondation Charlie. Comparaison des glucides et alcools dans leur indice glycémique et dans leur apport calorique.	Oui
McGhee et al, 2001 (23)	Etats-Unis	Enquête de pratique		Tableau quantifiant les glucides (glucides absorbables, mannitol, sorbitol, glycérine) présents dans plusieurs médicaments à partir de données fournies par les laboratoires fabricants.	Oui

Feldstein et al, 1996 (24)	Etats-Unis	Enquête de pratique		Tableau quantifiant certains glucides (sucrose, sorbitol, glycérine) et l'alcool présent dans 200 médicaments sous forme galénique liquide orale à partir de données fournies par les laboratoires fabricants.	Non
Lebel et al, 2001 (34)	Canada	Enquête de pratique		Tableau quantifiant les glucides contenus dans certains médicaments selon les données fournies par les monographies et les laboratoires fabricants. Estimation de la quantité maximale de glucides que peut contenir un comprimé ou une gélule : en prenant le poids total d'un comprimé et en soustrayant le poids du principe actif, la pire des issues serait que la quantité restante ne soit composée que de glucides.	Oui
Misiewicz Runyon et al, 2012 (25)	Etats-Unis	Article de revue		Tableau quantifiant les glucides présents dans plusieurs formes galéniques d'antiépileptiques, antibiotiques et antipyrétiques selon le <i>Pediatric and Neonatal Dosage Handbook</i> , 17ème édition.	Oui
McElhiney et al, 2007 (26)	Etats-Unis	Article de revue		Mise en avant du rôle des préparations pharmaceutiques utilisant des excipients adaptés dans le cadre d'un régime cétogène. Tableau récapitulatif la quantité de glucides dans plusieurs édulcorants (stevia, aspartame...) et exemple de préparations pharmaceutiques faibles en glucides. Les auteurs recommandent les préparations n'utilisant pas la voie orale dans un contexte de régime cétogène.	Oui
McElhiney et al, 2010 (27)	Etats-Unis	Enquête de pratique		Tableau quantifiant les glucides présents dans différentes préparations pharmaceutiques liquides orales selon les données de la littérature et en contactant les laboratoires fabricants. Si une information n'est pas disponible, les auteurs arrondissent la teneur en glucides à la moitié du poids du comprimé ou gélule.	Oui

Haney et al, 2019 (28)	Etats-Unis	Étude épidémiologique cas-témoin monocentrique	59 sujets	Comparaison du maintien de l'efficacité du RC (maintien de la cétose urinaire et contrôle des crises à 1 et 3 mois) entre 2 groupes : 33 enfants sous régime cétogène et anticonvulsivants liquides avec ajustement du rapport cétogène selon la quantité de glucides estimée dans les anticonvulsivants administrés, et 26 enfants sous régime cétogène et anticonvulsivants sous forme galénique orale. Maintien de la cétose ($p = 0,92$) et contrôle des crises ($p = 0,91$ pour une réduction > 50% des crises à 1 mois) similaires entre les groupes.	Non
Nisse et al. 2020 (29)	France	Article de revue		Conception d'un organigramme décrivant différentes étapes afin d'évaluer la possibilité de prescrire un médicament lors d'un régime cétogène.	Oui
Soysal et al, 2016 (30)	Etats-Unis	Étude épidémiologique monocentrique rétrospective	24 sujets	Étude analysant la survenue d'effets indésirables au cours de 33 procédures chirurgicales. Vingt-quatre enfants sous régime cétogène ont participé. Deux procédures ont été marquées par une augmentation de l'activité épileptique et une procédure d'une acidose métabolique symptomatique. Mise en avant de l'importance du maintien de l'état de cétose lors d'une anesthésie et appel à la prudence lors de l'utilisation de médicaments et solutés contenant des glucides. Les auteurs recommandent l'utilisation de solution saline plutôt que du Ringer lactate et une surveillance du pH régulière lors d'une intervention.	Non
Melchior et al, 2015 (31)	Etats-Unis	Case report	1 sujet	Cas d'un pontage cardio-pulmonaire chez un enfant de 2 ans sous régime cétogène. Prise de décisions multidisciplinaires pour substituer certains produits de l'intervention contenant des glucides (exemple : Mannitol).	Oui

Siegel et al, 2021 (32)	Etats-Unis	Étude épidémiologique prospective longitudinale monocentrique	82 sujets	Conception d'une stratégie via les systèmes d'aide à la décision intégrés aux systèmes informatiques ayant pour but de réduire les commandes de médicaments inappropriés contenant des glucides chez les enfants hospitalisés sous régime cétogène.	Oui
Casey et al, 1999 (33)	Etats-Unis	Article de revue		Explication des pratiques médicales de gestion et de management du régime cétogène dans le centre d'épilepsie pédiatrique <i>Johns Hopkins</i> . Mise en garde contre l'apport en glucides venant des médicaments, ainsi que de l'usage des médicaments liquides et à croquer. Utilisation privilégiée de formulations sans glucides ou de préparations pharmaceutiques sans glucides comme alternatives, y compris en cas de fièvre, vomissements, diarrhées.	Oui

Annexe 3 : tableau récapitulatif des publications incluses relatives au profil de sécurité des traitements dans un contexte de régime cétogène

Auteurs	Pays	Type de publication	Nombre de patients	Résultats	Présence ou recommandation d'une expertise pharmaceutique
Jung et al, 2008 (21)	Corée	Étude épidémiologique monocentrique prospective	35 sujets	Réalisation d'une fibroscopie gastro-duodénale chez 35 enfants atteints d'épilepsie réfractaire avant et après le début d'un régime cétogène classique de rapport 4:1. Des résultats anormaux ont été fréquemment retrouvés chez les sujets sous Corticoïde (13/16 soit 81% des patients) et les sujets ayant plus de 3 antiépileptiques (11/14 soit 78% des patients). L'Acide Valproïque seul n'était pas associé à une fibroscopie anormale. Les lésions digestives ont été traitées pendant les quatre premières semaines de régime cétogène.	Non
Paul et al, 2010 (35)	Etats-Unis	Étude épidémiologique monocentrique rétrospective	93 sujets	Étude du risque de développer une lithiase rénale chez 93 enfants traités par régime cétogène avec ou sans traitement par Topiramate ou Zonisamide. Le risque est plus élevé lors d'un co-traitement par régime cétogène et Zonisamide (3/17 soit 17,6% des patients) plutôt que par régime cétogène et Topiramate (1/22 soit 4,5% des patients) ou régime cétogène seul (aucun patient). Des mesures prophylactiques sont conseillées : hydratation adéquate, débit urinaire rapide, administration d'agents tampons (Bicarbonate de sodium, Citrate de sodium ou de Potassium).	Non

Laux et al, 2013 (36)	Etats-Unis	Étude épidémiologique monocentrique rétrospective	20 sujets	Étude des dossiers médicaux de 20 enfants atteints du syndrome de Dravet et traités par régime cétogène pendant au moins 6 mois. Le régime cétogène a été débuté avec un rapport de 3:1 ou 4:1 puis ajusté de manière individuelle. Une acidose métabolique était fréquemment retrouvée avec nécessité d'un agent alcalinisant. Un sujet sous Zonisamide a développé des calculs rénaux.	Non
He et al, 2022 (37)	Chine	Étude épidémiologique monocentrique prospective	48 sujets	Dans une étude évaluant l'efficacité du régime cétogène, les sujets ont reçu un traitement préventif de la lithiase rénale : augmentation de l'apport hydrique, prescription de citrates oraux en cas d'antécédent de néphrolithiase et suspension des traitements antiépileptiques augmentant le risque de lithiase rénale.	Non
McArtney et al, 2017 (22)	Royaume-Uni	Article de revue		Influence du régime cétogène sur les paramètres pharmacocinétiques, notamment l'absorption et la distribution. Recommandation de surveillance des taux de bicarbonates sériques chez les sujets sous régime cétogène et traités par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.	Oui
Yildirim et al, 2023 (38)	Turquie	Série de cas	4 sujets	Étude chez 4 enfants sous régime cétogène au cours de 23 interventions sous anesthésie générale par Sévoflurane : aucun enfant n'a présenté d'augmentation de l'activité convulsive, 1 enfant a présenté une acidose métabolique importante dans l'une des procédures.	Non
Ichikawa et al, 2006 (39)	Japon	Case report	1 sujet	Variation de paramètres biologiques chez un enfant sous régime cétogène lors d'une anesthésie par Sévoflurane : augmentation des corps cétoniques plasmatiques et de la glycémie, diminution des corps cétoniques urinaires. Précaution envers l'utilisation du	Non

				Sévoflurane, soupçonné d'avoir un potentiel épileptogène, contrairement au Propofol. Orientation vers l'usage d'agents anesthésiques non perturbateurs de la fonction hépatique (lieu de production des corps cétoniques).	
Soysal et al, 2016 (30)	Etats-Unis	Étude épidémiologique monocentrique rétrospective	24 sujets	Étude analysant la survenue d'effet indésirable au cours de 33 procédures chirurgicales. Vingt-quatre enfants sous régime cétogène ont participé. Deux procédures ont été marquées par une augmentation de l'activité épileptique et une procédure par une acidose métabolique symptomatique. Importance du maintien de l'état de cétose lors d'une anesthésie et mise en garde lors de l'utilisation de médicaments/solutés contenant des glucides. Les solutions salines seraient à privilégier au Ringer lactate, une surveillance du pH lors d'une intervention est recommandée.	Non
Baumeister et al, 2004 (40)	Allemagne	Case report	1 sujet	Rapport d'un cas de syndrome de perfusion du Propofol lors de l'initiation d'un régime cétogène.	Non
Stevens et al, 2016 (41)	Etats-Unis	Case report	1 sujet	Description d'un patient de 18 mois traité par Valproate de sodium et ayant développé un dysfonctionnement hépatique lors de l'introduction d'un régime cétogène.	Non
Welzel et al, 2021 (42)	Suisse	Case report	1 sujet	Description d'un nouveau-né ayant une mutation de la sous-unité α du canal sodique 2 voltage dépendant (SCN2A) traité par Phénytoïne et régime cétogène. Une substitution de la phénytoïne par la Carbamazépine a été initiée toujours en association avec le régime cétogène. Les concentrations cibles de Carbamazépine n'ont pas pu être atteintes, alors que celles-ci ont presque doublé à l'arrêt du régime cétogène. Réalisation d'une modélisation pharmacocinétique pour illustrer le cas.	Non

Heo et al, 2017 (43)	Corée	Étude épidémiologique monocentrique rétrospective	139 sujets	Étude de l'influence du régime cétogène sur les concentrations sériques de plusieurs antiépileptiques chez 139 patients. Une modification significative des concentrations sériques n'a été retrouvée que pour l'Acide Valproïque.	Non
Pedersen et al, 2023 (44)	Norvège	Étude épidémiologique monocentrique prospective	25 sujets	Initiation d'un régime cétogène chez 25 enfants et mesure des concentrations sériques de différents antiépileptiques avant l'instauration du régime, puis 6 et 12 semaines après l'instauration. Une diminution des concentrations sériques de Clobazam, de son métabolite actif le Desméthylclobazam et de Lamotrigine a été démontrée. Il n'y avait pas de modifications significatives des concentrations de Lévétiracétam, Topiramate et d'Acide Valproïque, mais une tendance à la diminution a été perçue après 12 semaines de traitement diététique pour l'Acide Valproïque.	Non

Annexe 4 : tableau récapitulatif des publications incluses relatives aux thérapeutiques de choix dans certaines prises en charge

Auteurs	Pays	Type de publication	Nombre de patients	Résultats	Présence ou recommandation d'une expertise pharmaceutique
McArtney et al, 2017 (22)	Royaume-Uni	Article de revue		Recommandation de pratiques en cas de constipation : emploi possible de macrogols et lavements au phosphate.	Oui
Casey et al, 1999 (33)	Etats-Unis	Article de revue		Recommandation de pratiques en cas de fièvre : utilisation d'antipyrétiques sans glucides, les suppositoires de paracétamol sont recommandés. En cas de constipation : les émoullients fécaux sans glucides comme le sel d'Epsom (sulfate de magnésium) peuvent être utilisés. Le lait de magnésie sans saveur (hydroxyde de magnésium), le FLEETS PHOSPHOSODA® sans saveur (actuellement commercialisé sous la dénomination RECHOLAN®), les lavements, les suppositoires à la glycérine sont également possible.	Oui

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : VERSTRAETEN

Prénom : Caroline

Titre de la thèse : Régime cétoène chez l'enfant : comment sécuriser les thérapeutiques ?

Mots-clés : Régime cétoène - Pédiatrie - Revue des pratiques de prescription des médicaments

Résumé :

Contexte : Le régime cétoène (RC) est une thérapeutique diététique principalement utilisée chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire ou de maladie métabolique. Il vise à limiter les glucides et à utiliser les lipides comme principale source d'énergie. Un contrôle strict de l'apport glucidique est nécessaire. Les glucides apportés par les médicaments sont comptabilisés.

Objectif : Identifier les thérapeutiques optimales et sécuritaires dans l'équilibre du RC en population pédiatrique.

Matériels et méthodes : Une revue systématique de la littérature a été effectuée selon la méthodologie PRISMA. Trois bases de données ont été consultées : Pubmed, Embase, Web of Science.

Résultats : Vingt-cinq articles ont été inclus. Quinze publications concernent l'apport glucidique des médicaments et leur potentiel à altérer l'efficacité du RC s'ils sont négligés. Des données sur des alternatives (changement de forme galénique, de molécule, analyse des excipients glucidiques, estimation de la teneur en glucides, préparations pharmaceutiques) ont été retrouvées. Treize articles abordent l'influence du RC sur l'usage sécuritaire des traitements. Les données concernent l'influence des effets indésirables du RC sur la gestion de certains traitements, les risques du contexte chirurgical, les variations de concentrations sériques des traitements et des autres paramètres pharmacocinétiques lors d'un RC. Peu de données (2 articles) concernent les thérapeutiques de première intention lors de prises en charge spécifiques sous RC.

Conclusion : De nombreux facteurs semblent agir sur l'équilibre du RC et sur la sécurité des traitements dans un contexte de RC. Une cohésion multidisciplinaire incluant neurologue, diététicien, pharmacien et professionnels de ville est nécessaire afin d'optimiser et de sécuriser la prise en charge sous RC.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, Pharmacien – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier ; *Faculté de pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Agathe LELEUX, Pharmacien – Assistant spécialiste, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Assesseur(s) : Monsieur le Docteur Damien LANNOY, Pharmacien – Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier ; *Faculté de pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Madame le Docteur Fanny MOREAU, Pharmacien – Praticien Hospitalier, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Madame le Docteur Adeline TRAUFFLER, Médecin Pédiatre – Praticien Hospitalier, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*