

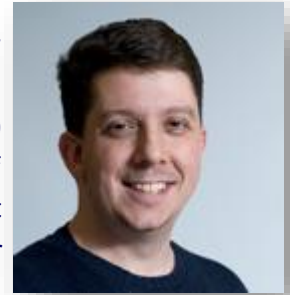
## Régime alimentaire à bas indice glycémique et contrôle de l'épilepsie :

### Etude menée chez les personnes présentant le syndrome Angelman

---

#### Avant-propos

Cette note est basée principalement sur des travaux publiés en mars 2017 par l'équipe du pédiatre Dr **Ronald L. Thibert** qui dirige notamment la clinique *Angelman Syndrome Clinic* et le centre MGHfC (*Mass General Hospital for Children*) / Lurie de l'hôpital du Massachusetts. Il est aussi membre du comité consultatif scientifique de la *Fondation Angelman Syndrome*. Les résultats de cette étude sont parus dans la revue scientifique *Epilepsy & Behavior* ([http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(16\)30656-4/pdf](http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(16)30656-4/pdf)).



Les auteurs ont étudié l'impact d'un régime alimentaire à bas indice glycémique (**LGIT** pour *Low Glycemic Index Treatment*) sur le contrôle des crises d'épilepsie chez les personnes présentant le syndrome d'Angelman. La nature de ce régime est précisée plus bas. Globalement, il revient à réduire la part d'aliments sucrés dans l'alimentation, et à apporter des aliments sucrés qui augmentent peu la concentration en glucose dans le sang (aliments sucrés dits « à bas indice glycémique »).

#### Les principales conclusions de cette étude sont les suivantes :

- Un régime appelé LGIT peut améliorer le contrôle des crises d'épilepsie chez les personnes présentant le syndrome d'Angelman, avec peu d'effets secondaires.
- Le LGIT est peu efficace pour éviter les crises d'épilepsie survenant pendant des épisodes de maladie ou l'état de mal épileptique non convulsif.
- Certaines personnes présentant le syndrome d'Angelman maintiennent un bon contrôle des crises même avec un régime un peu plus riche en aliments sucrés qu'initialement préconisé par le LGIT.

En 2012, une première étude concernant l'impact d'un LGIT sur l'épilepsie d'enfants présentant le syndrome d'Angelman a été publiée par ce même groupe (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22779920>). Après 1 an, les 5 enfants qui avaient poursuivi le LGIT avaient une réduction de plus de 90 % de la fréquence des crises et une amélioration des caractéristiques de leur électroencéphalogramme.

L'étude publiée en 2017 porte cette fois-ci sur **23 personnes**. On peut considérer que l'échantillon est de petite taille (limite statistique), mais les résultats semblent convaincants dans le sens où une amélioration des symptômes analysés est notée dans une nette majorité de cas. La présente note rapporte des détails sur cette étude.

---

## 1. Contexte général

**Historique autour du lien entre régime à bas indice glycémique et épilepsie** - Depuis des temps bibliques, un lien entre diète et épilepsie a été suggéré. Hippocrate pensait déjà que le jeun réduisait les crises d'épilepsie. Le régime cétogène (voir définition ci-dessous) est une forme particulière de régime qui a été mise au point par la clinique Mayo en 1924 dans ce but. Aujourd'hui, la question des bénéfices d'un régime pauvre en aliments sucrés connaît un regain d'intérêt dans le contexte de l'épilepsie résistante aux traitements pharmacologiques mais aussi des maladies neurodégénératives et des cancers (notamment mais pas seulement pour les tumeurs cérébrales). Plusieurs essais cliniques sont en cours sur ces thématiques. Il est à noter qu'un essai clinique a été mené en France dans le cadre de l'étude de l'impact d'un régime cétogène sur le contrôle de l'épilepsie (cf. encart ci-dessous).

### **Régime adapté et traitements hormonaux : une combinaison gagnante**

Les crises de certaines encéphalopathies épileptiques peuvent être maîtrisées grâce à des traitements hormonaux, d'autres avec un régime cétogène qui est un régime très riche en graisses et très pauvre en glucides, réservé à un usage thérapeutique. Cependant, plus de 20 % des malades rechutent et les effets secondaires des traitements hormonaux ne permettent pas une utilisation prolongée. Or, Olivier Dulac (☛) de l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris a mené un essai clinique combinant les deux approches chez 42 malades. Il s'avère que pendant au moins 6 mois, 14 d'entre eux ont bien répondu au régime cétogène et ont pu arrêter les hormones. Puis, leur suivi durant de un à 14 ans a montré que la moitié de ces malades suivant uniquement le régime n'avait pas fait de nouvelle crise, 5 ont fait des rechutes bien maîtrisées avec des traitements hormonaux ou antiépileptiques, et 2 ont rechuté dans les 6 et 9 mois après l'introduction du régime alors qu'ils recevaient encore les deux traitements. Il semble donc que le régime cétogène gagne en efficacité avec les traitements hormonaux.

☛ Olivier Dulac : unité 1129 Inserm/CEA - Université Paris-Descartes

☛ D. Ville et al. *Epilepsy & Behavior*, 8 juin 2015 ; 48 (2015) : 61-65

Texte extrait d'un article de « Science&Santé » (octobre 2015) disponible sur ce lien [https://www.inserm.fr/content/download/98394/.../1/.../SS27\\_dossier\\_epilepsie.pdf](https://www.inserm.fr/content/download/98394/.../1/.../SS27_dossier_epilepsie.pdf)

**Principe des régimes pauvres en glucides** (glucides = sucres qu'ils soient « lents » ou « rapides ») – Le glucose est un type particulier de glucides et constitue la source de matière et d'énergie préférée des neurones. Du glucose circule donc dans le sang, sa concentration appelée « glycémie » variant en fonction de l'alimentation et en cours de journée. En cas de jeun lorsque la glycémie est basse, l'organisme produit des molécules appelées « corps cétogènes » ou « cétones » qui vont pouvoir aussi être utilisées par les cellules nerveuses. Le but du régime cétogène est de mimer cet état physiologique pour limiter l'apport en glucose au cerveau. Il s'agit d'un régime pauvre en glucides et riches en lipides (lipides = graisses). Il ne correspond pas nécessairement à une restriction calorique (diminution du nombre de calories dans l'alimentation) mais plutôt à un changement de la nature des aliments apportés c'est-à-dire du ratio entre lipides, glucides et protéines. Ce régime est contraignant. Une

forme « plus légère » a été développée par le MGH (*Mass General Hospital*, Massachusetts) : il s'agit du LGIT qui donne plus de liberté concernant le choix des aliments, et focalise surtout sur l'indice glycémique et la taille des portions. Le régime LGIT mis en œuvre lors de l'étude de 2017 préconisait en moyenne 45 g par jour (de 27 g à 60 g par jour) d'aliments sucrés, ceux-ci devant présenter un faible indice glycémique (GI), c'est-à-dire ne pas engendrer une trop forte augmentation de la teneur en glucose dans le sang. Le GI des aliments préconisé par ce régime était inférieur à 50. Certains sites proposent des tableaux indiquant le GI des aliments. Le **tableau 1** donne quelques exemples d'indices glycémiques de certains aliments.

**Tableau 1 : Exemples d'indice glycémique de quelques aliments sucrés**

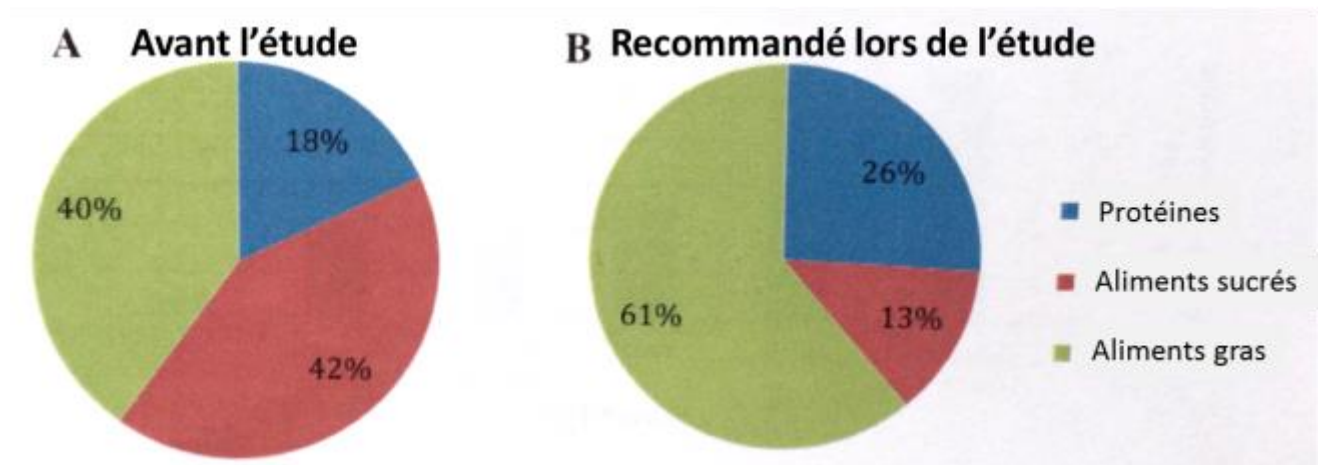
D'après un document du site [www.diabete.fr](http://www.diabete.fr) (document complet disponible sur le lien : [www.diabete.fr/balance-glycemique/files/IG\\_FINAL.pdf](http://www.diabete.fr/balance-glycemique/files/IG_FINAL.pdf))

ALIMENT	IG* (Référence Glucose)	POIDS	GLUCIDES	LIPIDES	CALORIES
Abricot	57	100g	9,01	0,207	49,1
Abricot au sirop	64	100g	15,4	0	67,7
Abricot séché	30	100g	53	< 0,8	229
Amande	0	100g	1,5	53,4	634
Ananas frais	59	100g	11	0,2	52,6
Avocat	0	100g	1,02	16	167
Banane (valeur moyenne)	52	100g	20,5	0,227	93,6
Betterave rouge (cuite)	64	100g	7,17	0,1	43,4
Brocoli (cuit)	15	100g	2,82	0,51	28,7
Melon	72	100g	6,49	0,1	32,1
Baguette courante française (pain blanc)	70	100g	56,6	1,47	286
Blé (grains complets, cuits vapeur)	41	100g	30,4	0,66	155
Blini (petite crêpe)	69	100g	30,3	13,7	271
Fève (cuite)	48	100g	6,05	0,8	60,6
Flageolet (cuit)	31	100g	11,4	0,79	84,4
Flocon d'avoine	54	100g	11,5	1,1	65,7
Galette de riz	82	x	x	x	x
Gnocchi	68	100g	34,3	2,05	179
Grains de blé soufflés	74	100g	84,2	2,08	389
Fructose	19	100g	99,8	0	399
Gâteau de Savoie (tout prêt)	46	100g	68,3	0,8	311
Gaufre (toute prête)	76	100g	58,1	20	445
Gaufrette fourrée, aux fruits	77	100g	84	0,9	366
Glace (valeur moyenne)	61	100g	19,7	10,1	184
Glucose	100	100g	100	0	400
Yaourt nature	36	100g	5,13	<0,309	42,4

\* ■ IG entre 0 et 50 ■ IG entre 51 et 70 ■ IG supérieur à 70

Dans tous les cas, **le suivi strict de tels régimes nécessite un accompagnement médical** pour vérifier que des carences (par exemple en carnitine, une molécule intervenant notamment dans le transport des lipides) ou anomalies (acidoses, perte de poids) ne se mettent pas en place. Une supplémentation de l'alimentation (supplément en carnitine, Cytra-K en cas d'acidose ou augmentation de la prise de calories en cas de perte de poids) peut être mise en œuvre dans ces cas.

Vous sont présentées en **Figure 1** les proportions de protéines, glucides et lipides dans l'alimentation des personnes avant et après inclusion dans l'étude publiée en mars 2017 par R. Thibert.



**Figure 1 : Proportions des différentes catégories d'aliments (protéines, aliments sucrés, aliments gras) mesurées en kilocalories dans l'alimentation des personnes avant l'étude (A) ou selon les recommandations des diététiciens lors de l'étude (B)**

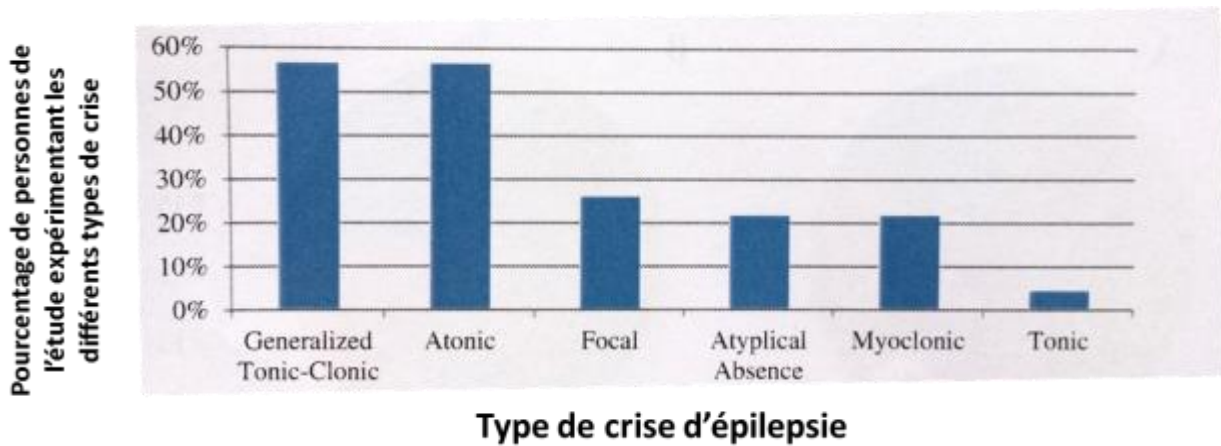
Adapté de Grocott *et al. Epilepsy & Behavior* (2017)

65 % des participants de l'étude prenaient des suppléments en vitamines et minéraux. 30 % ont pris des médicaments contre la constipation (MiraLax). 30 % ont pris des médicaments contre le reflux. 22 % ont pris des suppléments à base d'huile de noix de coco ou de MCT (*medium-chain triglycerides*), 13 % des probiotiques et 22 % de la carnitine (pour compenser un faible taux de carnitine). La plupart des personnes de l'étude était sous traitement pharmacologique contre l'épilepsie avant le début de l'étude et pendant celle-ci.

#### Caractéristiques des personnes incluses dans l'étude

L'étude porte sur 23 personnes âgées de 2 à 31 ans (moyenne d'âge = 8 ans à la fin de la collecte des données en mars 2016) dont 65% étaient des garçons. La majorité des personnes (78 %) avaient moins de 10 ans. La majorité (87 %) avaient une délétion, 8 % une mutation du gène *UBE3A*, 4 % une disomie uniparentale. Aucune n'avait de syndrome lié à un défaut d'empreinte. Il y a peu de diversité génétique concernant le syndrome dans cette étude 87 % des personnes présentant une délétion (en lien avec la prévalence de cette modification génétique dans les cas de syndrome Angelman). Le faible nombre de cas ne rend pas possible l'exploration d'un lien éventuel entre le type de mutation associée au syndrome et la réponse au traitement LGIT.

Les membres de la cohorte avaient en moyenne 2 types de crises d'épilepsie, avec un maximum de 4 types par personne. Les différents types de crise auxquelles les personnes étaient sujettes avant l'étude sont présentés dans la **Figure 2**.



**Figure 2 : Principaux type de crises d'épilepsie reportés chez les membres de la cohorte de l'étude**  
Adapté de Grocott *et al. Epilepsy & Behavior* (2017)

La durée moyenne de suivi du régime (LGIT ou une version allégée de celui-ci) est de 3 ans ( $\pm 2,5$  ans ; entre 3 mois pour les personnes récemment incluses et 7,6 ans pour les plus anciennes). 35 % des personnes étaient déjà sous une sorte de LGIT (faite par les parents) avant d'être incluses dans l'étude. La plupart des personnes (87%) ont continué le régime parfois (13 %) sous une forme plus légère (avec une proportion plus importante d'aliments sucrés à bas indice glycémique, c'est-à-dire ne pas engendrer une trop forte augmentation de la teneur en glucose dans le sang).

---

## 2. Résultats

La glycémie des personnes Angelman sous LGIT était en moyenne de 81 mg/dL ( $n = 7$ ,  $n$  signifiant le nombre de personnes prises en compte pour le calcul de la valeur donnée). Un résumé des résultats est présenté dans le **Tableau 2**.

**Tableau 2 : Contrôle des crises avant et après LGIT**

Traduit de Grocott *et al. Epilepsy & Behavior* (2017) – «  $n$  » ainsi que les chiffres indiqués dans le tableau représente le nombre de personnes par chaque cas.

AVANT	Statut de l'épilepsie APRES initiation du LGIT :			
	Pas de crise ( $n = 6$ )	Pas de crise sauf en cas de maladie ou de prise excessive d'aliments sucrés ( $n = 7$ )	Pas de crise entre deux épisodes d'état de mal épileptique non convulsif ( $n = 3$ )	Diminution de la fréquence des crises ( $n = 7$ )
Crises journalières ( $n = 5$ )	0	1	0	4
Crises toutes les semaines ( $n = 3$ )	0	1	0	2
Crises tous les mois ( $n = 2$ )	1	1	0	0
Etat de mal non convulsif uniquement ( $n = 1$ )	0	0	1	0
Moins d'une crise par mois ( $n = 3$ )	0	1	1	1
Pas de crise d'épilepsie ( $n = 2$ dont un seul inclus dans l'analyse du présent tableau)	0	1	1	0
Crises seulement durant un état de maladie ( $n = 3$ )	2	1	0	0
Crises bien contrôlées par un traitement pharmacologique (mais souhait de remplacer ce traitement par un LGIT, $n = 1$ )	1	0	0	0
Pas de crise probablement du fait que les parents avaient déjà placé l'enfant sous LGIT ( $n = 2$ )	1	1	0	0

Chez les personnes présentant une réduction de la fréquence des crises (souvent de 90 %). Pour la personne qui contrôlait bien ses crises par un traitement pharmacologique mais dont les parents auraient souhaité remplacer ce traitement par un LGIT, il a été possible de diminuer le traitement pharmacologique mais pas de complètement l'arrêter.

### Effets secondaires :

Des effets secondaires ont été notés chez 9 personnes. Deux d'entre elles avaient un niveau de carnitine bas ce qui a été résolu par un complément de carnitine. Un apport insuffisant en liquide a été noté chez une personne, des problèmes intermittents de faim chez une autre. Une constipation a été notée chez 2 personnes qui n'étaient pas précédemment sujettes aux constipations. Un patient a

perdu du poids ce qui a été résolu en augmentant la quantité de calories apportées dans le régime alimentaire. Deux personnes ont présenté une possible acidose ce qui a été résolu en prenant du Cytra-K.

### **Bénéfices**

Des bénéfices du LGIT lors de l'étude en dehors du contrôle des crises d'épilepsie ont été notés par les parents pour 13 personnes, parmi ceux-ci sont rapportés des :

- Améliorations cognitives et sociales dont : amélioration du langage, communication, focalisation, contact visuel, attention, vigilance, confiance, et développement cognitif général
- Améliorations physiques dont : meilleure mobilité, compétence dans la marche, moins de tremblements.

Un parent a noté une amélioration du sommeil.

---

### **Principales conclusions de l'étude :**

- Un régime appelé LGIT peut apporter aux personnes présentant le syndrome d'Angelman une amélioration du contrôle des crises d'épilepsie avec peu d'effets secondaires. Les auteurs insistent néanmoins sur le fait que le suivi d'un régime LGIT nécessite une formation par un diététicien avec une expérience dans ce domaine ainsi qu'un suivi par le corps médical (neurobiologiste, pédiatre). Il est en effet requis d'effectuer un suivi régulier (poids, analyses de sang) de façon à adapter et compléter éventuellement l'alimentation.
- Le LGIT est peu efficace pour éviter les crises d'épilepsie survenant pendant des épisodes de maladie ou l'état de mal épileptique non convulsif.
- Certaines personnes de l'étude ont fait une crise après avoir pris un excès d'aliments sucrés.
- L'arrêt du traitement LGIT par la cohorte était plus bas que pour d'autres études sur le lien LGIT-épilepsie menées sur la population générale. Les auteurs pensent que cela est dû probablement à l'observation d'un taux élevé de contrôle des crises et à la capacité des personnes à suivre le régime de façon stricte.
- Certaines personnes présentant le syndrome d'Angelman maintiennent un bon contrôle des crises même avec un régime un peu plus riche en glucides qu'initialement préconisé par le LGIT. L'intérêt serait donc surtout de maintenir un régime (même un peu moins strict) à long terme.

---

Note rédigée pour l'AFSA par Stéphanie Bury-Moné

Professeur des Universités, Université Paris-Sud

Microbiologiste, agrégée de Biochimie – Génie biologique