

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 octobre 2019

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à « une demande d'évaluation des justificatifs relatifs à une DADFMS présentée pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons et des enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 3 ans nécessitant la mise en place d'un régime cétogène en cas d'épilepsie grave rebelle et résistante aux traitements médicaux ainsi que pour les patients en cas de maladie héréditaire du métabolisme comme les déficits en pyruvate déshydrogénase et les déficits du transporteur de glucose de type 1 »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 9 mars 2017 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'évaluation des justificatifs relatifs à une DADFMS présentée pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons et des enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 3 ans nécessitant la mise en place d'un régime cétogène en cas d'épilepsie grave rebelle et résistante aux traitements médicaux ainsi que pour les patients en cas de maladies héréditaires du métabolisme comme les déficits en pyruvate déshydrogénase et les déficits du transporteur de glucose de type 1.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'évaluation porte sur une poudre à reconstituer sous forme liquide, à très haute teneur en lipides et pauvre en glucides et protéines, enrichie en vitamines et minéraux, qui convient à la mise en place d'un régime cétogène chez les nourrissons et les jeunes enfants de la naissance à l'âge de 3 ans, en cas d'épilepsie grave rebelle aux traitements médicamenteux ainsi que pour les patients de moins de 3 ans atteints de certaines maladies héréditaires du métabolisme comme les déficits en pyruvate déshydrogénase (PDH) et les déficits du transporteur de glucose de type 1 (GLUT1).

Le régime cétogène classique consiste à remplacer l'apport quotidien en glucides par des lipides et, dans une moindre mesure, des protéines. Le régime cétogène se présente sous deux variantes correspondant à des rapports différents des lipides du régime :

- le régime cétogène classique : « 4:1 » (apportant 4 g de lipides pour 1 g de glucides et/ou de protéines) fournit 90 % de l'apport énergétique total (AET) sous forme de lipides, 8 % de l'AET sous forme de protéines et 2 % sous forme de glucides ;
- le régime « 3:1 » (apportant 3 g de lipides pour 1 g de glucides et/ou de protéines) fournit 87 % de l'AET sous forme de lipides, 5 % de l'AET sous forme de protéines et 8 % de l'AET sous forme de de glucides.

Le produit évalué convient à la mise en place d'un régime cétogène 3 :1.

A titre de comparaison, les intervalles de référence des lipides, protéines et glucides pour les sujets en bonne santé sont respectivement de 35-40 % de l'AET, 10-20 % de l'AET et de 40-55 % pour les adultes et de 50-55 %, 7-15 % et de 40-50 % pour les nourrissons de 0 à 6 mois (Anses 2016).

Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte souffrant de formes sévères et pharmacorésistantes d'épilepsie (le plus souvent des encéphalopathies épileptiques), des études montrent l'efficacité du régime cétogène. Globalement, un tiers des enfants présentent une réduction de plus de 90 % des crises après 3 mois, deux tiers des enfants présentent une diminution de plus de 50 % de la fréquence des crises et 20 % sont non-répondants (Dressler *et al.* 2015, Hong *et al.* 2010, Kossoff, Hedderick, *et al.* 2008, Kossoff *et al.* 2004, Kossoff *et al.* 2002, Nordli *et al.* 2001, Rubenstein 2008). Des cas d'états de mal épileptiques réfractaires contrôlés avec le régime cétogène ont également été décrits (Appavu *et al.* 2016, Kossoff, Laux, *et al.* 2008, Neal *et al.* 2008).

Le régime cétogène est également utilisé dans les cas de déficit de transporteur de glucose GLUT1 (maladie de De Vivo) où il permet la cessation des crises lorsqu'il est bien suivi et à condition d'être poursuivi à vie. Une autre indication du régime cétogène est le déficit en pyruvate déshydrogénase.

Le régime cétogène n'est pas anodin et doit être réalisé sous un contrôle médical très strict, puisque le sujet ne consomme parfois que 10 g de glucides par jour. La présence de corps cétoniques dans les urines doit être vérifiée régulièrement et il convient également d'évaluer la nécessité d'une supplémentation en minéraux et vitamines. L'initiation se fait donc généralement lors d'une hospitalisation avec contrôle diététique strict.

La difficulté est de maintenir sur le long terme ce régime très contraignant, notamment chez l'adulte et l'adolescent, et souvent responsable de troubles digestifs invalidants (diarrhée, constipation, vomissements, douleurs abdominales). Il est donc majoritairement utilisé dans les formes pédiatriques sévères.

Le mécanisme d'action de l'effet anti-épileptique du régime cétogène demeure mal connu. Il semble néanmoins reposer sur une combinaison de mécanismes liés aux effets des cétones et de la restriction du glucose.

Selon le pétitionnaire, le produit peut être utilisé :

- comme seule source d'alimentation pour les enfants jusqu'à l'âge de 6 mois ;
- comme complément d'alimentation chez les enfants de la naissance à l'âge de 3 ans.

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, ainsi qu'au décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et à l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Le pétitionnaire classe son produit dans la catégorie des « aliments complets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, s'ils sont utilisés conformément aux instructions des fabricants, peuvent constituer la seule source d'alimentation des personnes auxquelles ils sont destinés », conformément au paragraphe 3b de l'arrêté du 20 septembre 2000.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Son travail d'expertise a débuté par la présentation et la discussion de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs, lors de la séance du 6 juin 2019. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES, réuni les 5 et 6 septembre 2019.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Description du produit

- **Forme**

Le produit est sous forme de poudre, à reconstituer sous forme liquide.

- **Conditionnement**

Le produit est conditionné dans une boîte métallique de 300 g. L'opercule de scellement est en aluminium thermocollé. La boîte ne contient pas de cuillère-mesure car la poudre doit être spécifiquement pesée selon les recommandations du médecin ou du diététicien.

- **Mode de consommation**

Le produit convient à la nutrition orale et entérale par sonde.

La quantité à consommer quotidiennement est déterminée par le médecin ou le diététicien et dépend de l'âge, du poids, de l'état clinique et du type de régime alimentaire prescrit (par ex. par voie orale ou par sonde, et selon le type de régime cétogène).

La dilution recommandée est de 9,5 % (9,5 g de poudre + 90 mL d'eau, osmolalité = 100 mosm/kg). Une moindre dilution peut être prescrite selon les besoins du patient. Un suivi de la consommation hydrique est recommandé par le pétitionnaire.

Le pétitionnaire indique des recommandations d'hygiène et de température relatives à la reconstitution du produit pour l'alimentation par biberon ou par sonde.

- **Indication revendiquée**

Le pétitionnaire indique que son produit convient à la mise en place d'un régime cétogène classique dans le cadre de la prise en charge diététique de :

- l'épilepsie pharmacorésistante ;
- des maladies héréditaires comme le déficit en pyruvate déshydrogénase ou du transporteur de glucose de type 1.

Il peut être utilisé comme seule source d'alimentation pour les nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois et comme complément d'alimentation chez les enfants de la naissance à l'âge de 3 ans.

Il a été développé pour faciliter la réalisation et le suivi du régime cétogène en proposant un produit prêt-à-l'emploi.

3.2. Population cible

Le produit est destiné aux enfants de moins de 3 ans nécessitant la mise en place d'un régime cétogène en cas d'épilepsie pharmacorésistante. Les enfants de moins de 3 ans étant plus sensibles aux corps cétoniques, le régime cétogène 3 :1 leur convient davantage que le régime cétogène 4:1 qui est en outre plus contraignant.

Le pétitionnaire estime la prévalence de l'épilepsie à environ 1,25 % de nourrissons parmi lesquels 20 % sont pharmaco-résistants.

Le CES constate que le pétitionnaire ne précise pas à ce chapitre que la population cible inclut les enfants souffrant de maladies héréditaires (comme le déficit en pyruvate déshydrogénase et le déficit du transporteur de glucose de type 1) pour lesquelles le régime cétogène est le régime obligatoire.

3.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.3.1. Composition nutritionnelle

Le produit apporte pour 100 g de poudre : 15,3 g de protéines, 7,2 g de glucides et 67,7 g de lipides. Soit un rapport de 3:1 entre la masse de lipides et la masse de protéines et de glucides. Il est également enrichi en vitamines et minéraux.

Sa teneur en énergie est de 699 kcal/100 g soit 66 kcal/100 mL selon les conditions de dilution recommandées par le pétitionnaire.

Le produit contient 2,19 g/100 kcal d'hydrolysate de protéines (caséines, lactosérum), 1 g/100 kcal de glucides sous forme de lactose, maltose, maltotriose et polysaccharides et 9,7 g/100 kcal de lipides apportés majoritairement par des huiles végétales raffinées (palme, soja, tournesol). Le produit contient également de l'huile d'une micro-algue marine (*Cryptocodinium cohnii*) qui apporte des acides gras polyinsaturés (AGPI) à longue chaîne, les acides arachidonique (AA, C20:4 n-6) et docosahexaénoïque (DHA, C22:6 n-3).

Le profil d'acides gras est fourni. Il comporte notamment 34 % d'acide palmitique (C16:0), 34,5 % d'acide oléique (C18:1 n-9), 23,1 % d'acide linoléique (LA, C18:2 n-6), 4,6 % d'acide stéarique (C18:0), 2,3 % d'acide alpha-linolénique (ALA, C18:3 n-3), 0,18 % de DHA et 0,18 % d'AA.

Le pétitionnaire fournit des simulations d'apport pour des nourrissons de 0 à 6 mois consommant exclusivement le produit, pour des nourrissons de 6 mois à 1 an dont 2/3 du besoin énergétique serait couvert par le produit, ainsi que pour des enfants de 1 à 3 ans dont la moitié du besoin énergétique serait couvert par le produit. D'après ces simulations, le pétitionnaire conclut que la consommation du produit dans les conditions décrites, permet de couvrir les besoins en protéines des nourrissons et des enfants de moins de 3 ans.

Le CES constate qu'il est difficile de comparer les teneurs en acides gras du produit aux références nutritionnelles définies pour les enfants de moins de 3 ans du fait de la particularité du régime cétogène car les références sont pour la plupart exprimées en pourcentage de l'AET ou en pourcentage des acides gras totaux. Notamment, la référence nutritionnelle en LA est de 2,7 % de l'AET et celle en ALA est de 0,45 % de l'AET pour les enfants de moins de 3 ans (Anses 2011). Pour les enfants de moins de 6 mois, la consommation exclusive du produit entraînerait des apports en LA et ALA de 20 % et 2 % de l'AET, respectivement. En revanche, la référence nutritionnelle pour le DHA est exprimée en mg/j pour les enfants de 6 mois à 1 an et pour les enfants de 1 à 3 ans, ce qui facilite la

comparaison avec les simulations d'apport fournies. Pour les enfants de 6 mois à un an, pour lesquels le produit couvrirait 2/3 des besoins énergétiques (soit 60 à 87 g de poudre par jour), l'apport en DHA varie de 70¹ à 100 mg/j. Pour les enfants de 1 à 3 ans, pour lesquels le produit couvrirait la moitié des besoins énergétiques (soit 65 à 86 g de poudre par jour), l'apport en DHA varie de 76 à 100 mg/j. Dans ces deux tranches d'âge, dans les conditions de consommation proposées par le pétitionnaire, les apports en DHA satisfont la référence nutritionnelle en DHA, estimée à 70 mg/j (Anses 2011).

Le CES note l'absence de fibres, dont la présence aurait pu être bénéfique notamment après la diversification alimentaire étant donné la plus faible quantité d'aliments vecteurs de fibres consommés dans le cadre du régime cétogène.

Le CES note également l'absence d'EPA dont la présence aurait également pu être bénéfique.

3.3.2. Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Le pétitionnaire présente un tableau de comparaison des teneurs en vitamines et minéraux du produit et des valeurs minimales et maximales réglementaires telles que définies par l'arrêté du 20 septembre 2000.

Le CES constate que les teneurs en vitamines et minéraux du produit respectent les valeurs minimales et maximales définies dans l'arrêté du 20 septembre 2000. Elles respectent également les valeurs du règlement 2016/128, excepté pour la vitamine D (1,82 µg/100 kcal au lieu de 2 µg/100 kcal au minimum). Cependant, ce règlement n'est applicable qu'à partir du 22 février 2020 en ce qui concerne les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales pour les besoins alimentaires des nourrissons.

3.4. Comparaison avec les produits sur le marché

D'après le pétitionnaire, il n'existe pas sur le marché français de produit prêt-à-l'emploi et complet du point de vue nutritionnel permettant à des nourrissons souffrant d'épilepsie pharmacorésistante de suivre un régime cétogène. Il existe des produits apportant indépendamment des protéines, glucides ou lipides, qui une fois associés entre eux et avec l'alimentation courante permettent de réaliser des régimes cétogènes sur mesure pour chaque enfant. Est également présent sur le marché un produit prêt-à-l'emploi et complet du point de vue nutritionnel, destiné aux enfants de plus de 1 an et aux adultes pour réaliser un régime cétogène 4 :1.

Ce point ne soulève aucune remarque du CES.

3.5. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire cite trois études réalisées avec le produit (Hong *et al.* 2010, Rubenstein 2008, Suo *et al.* 2013). Cependant dans l'étude de Hong *et al.*, comme dans l'étude de Suo *et al.*, le produit étudié n'est pas celui faisant l'objet du présent avis mais un produit du pétitionnaire permettant de réaliser un régime cétogène 4 :1.

L'étude de Rubenstein est une étude rétrospective portant sur soixante-huit nourrissons de moins de 1 an traités pour épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux. Un régime cétogène 3:1 (assuré par la consommation du produit étudié ici, d'après le pétitionnaire) ou 4:1 a été suivi par les enfants selon les cas. Cette étude rapporte une bonne tolérance, non

¹ suite à une erreur dans le dossier, ce chiffre a été recalculé

détaillée dans l'article de synthèse cité par le pétitionnaire, ainsi qu'une réduction du nombre de crises.

Sept études (rétrospectives pour la plupart, et ouvertes) portant sur la tolérance et l'efficacité d'un régime cétogène 3 :1 mais sans utilisation du produit, chez les nourrissons et jeunes enfants de moins de 3 ans sont citées par le pétitionnaire. Ces études montrent une bonne tolérance et rapportent des effets secondaires habituellement associés aux régimes cétogènes, tels que des calculs rénaux, des troubles gastro-intestinaux, des déshydratations ou des hyperlipidémies. Certains auteurs soulignent que ces effets délétères sont à mettre en regard de ceux entraînés par les médicaments antiépileptiques, qui sont potentiellement plus sévères (Kayyali *et al.* 2014, Kossoff *et al.* 2002). En termes d'efficacité, les études réalisées avec un régime cétogène 3:1 citées par le pétitionnaire rapportent une diminution du nombre de crises.

Une autre étude réalisée avec des enfants plus âgés (en moyenne 51 mois), ayant comparé les régimes cétogènes 3:1 et 4:1, observe une meilleure tolérance du régime cétogène 3 :1 par rapport au 4:1 mais une meilleure efficacité du régime cétogène 4:1 (Seo *et al.* 2007).

Le CES note que deux études plus récentes ont été publiées depuis chez des nouveau-nés (Thompson *et al.* 2017) et des enfants de moins de deux ans (Ismayilova *et al.* 2018). Elles rapportent une tolérance relativement bonne du régime cétogène 3 :1, équivalente à celle observée dans les études portant sur le régime cétogène 4 :1, ainsi qu'une réduction du nombre de crises.

Au regard de l'ensemble de ces données, le CES estime que malgré des études avec un faible niveau de preuve, la tolérance du régime cétogène 3:1 et du produit semble similaire, voire supérieure, à celle du régime 4:1, chez les enfants de moins de 3 ans et notamment chez les nourrissons de moins de 1 an. Tout comme le groupe de réflexion européen sur les recommandations alimentaires pour les régimes cétogènes destinés aux nourrissons atteints d'épilepsie pharmacorésistante (van der Louw *et al.* 2016), le CES estime que le régime cétogène 3:1 apparaît adapté pour la prise en charge alimentaire des nourrissons atteints d'épilepsie pharmacorésistante.

3.6. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit les fiches techniques des ingrédients ainsi que des données sur la stabilité du produit à 25 et 30°C jusqu'à 18 mois.

Ce point ne soulève aucune remarque du CES.

3.7. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage indique qu'il s'agit d'une DADFMS et d'un aliment complet. Il précise l'indication et la cible ainsi que la composition nutritionnelle pour 100 g de produit. Il fournit également des conseils de préparation des biberons.

Le CES note que la mention explicitant que le produit est soumis à prescription ou contrôle médical obligatoire manque. Il manque également la mention précisant la catégorie d'âge de la population à laquelle est destiné le produit.

3.8. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

Le CES estime que la composition du produit est adaptée à la prise en charge de l'épilepsie pharmacorésistante, du déficit en pyruvate déshydrogénase et du déficit du transporteur de

glucose de type 1, chez des nourrissons de moins de 6 mois comme seule source d'alimentation et chez des enfants de moins de 3 ans comme complément d'alimentation.

Le CES souligne l'importance que le prescripteur soit bien informé des catégories d'âge et des modalités afférentes pour l'utilisation de ce produit.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine » et considère que la composition du produit est adaptée à la prise en charge, sous contrôle médical, de l'épilepsie pharmacorésistante, du déficit en pyruvate déshydrogénase et du déficit du transporteur de glucose de type 1, chez des nourrissons de moins de 6 mois comme seule source d'alimentation et chez des enfants de moins de 3 ans comme complément d'alimentation.

Dr Roger Genet

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2011. Actualisation des apports nutritifs conseillés pour les acides gras.
- Anses. 2016. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles.
- Appavu, B., L. Vanatta, J. Condie *et al.* 2016. "Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus." *Seizure* 41:62-5. doi: 10.1016/j.seizure.2016.07.006.
- Dressler, A., P. Trimmel-Schwahofer, E. Reithofer *et al.* 2015. "Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen." *Epilepsy Res* 109:81-9. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.10.014.
- Hong, A. M., Z. Turner, R. F. Hamdy *et al.* 2010. "Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants." *Epilepsia* 51 (8):1403-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02586.x.
- Ismayilova, N., M. A. Leung, R. Kumar *et al.* 2018. "Ketogenic diet therapy in infants less than two years of age for medically refractory epilepsy." *Seizure* 57:5-7. doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.014.
- Kayyali, H. R., M. Gustafson, T. Myers *et al.* 2014. "Ketogenic diet efficacy in the treatment of intractable epileptic spasms." *Pediatr Neurol* 50 (3):224-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.021.
- Kossoff, E. H., E. F. Hedderick, Z. Turner *et al.* 2008. "A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms." *Epilepsia* 49 (9):1504-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01606.x.
- Kossoff, E. H., L. C. Laux, R. Blackford *et al.* 2008. "When do seizures usually improve with the ketogenic diet?" *Epilepsia* 49 (2):329-33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01417.x.
- Kossoff, E. H., J. R. McGrogan et J. M. Freeman. 2004. "Benefits of an all-liquid ketogenic diet." *Epilepsia* 45 (9):1163. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.18504.x.
- Kossoff, E. H., P. L. Pyzik, J. R. McGrogan *et al.* 2002. "Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms." *Pediatrics* 109 (5):780-3. doi: 10.1542/peds.109.5.780.
- Neal, E. G., H. Chaffe, R. H. Schwartz *et al.* 2008. "The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial." *Lancet Neurol* 7 (6):500-6. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9.
- Nordli, D. R., Jr., M. M. Kuroda, J. Carroll *et al.* 2001. "Experience with the ketogenic diet in infants." *Pediatrics* 108 (1):129-33. doi: 10.1542/peds.108.1.129.
- Rubenstein, J. E. 2008. "Use of the ketogenic diet in neonates and infants." *Epilepsia* 49 Suppl 8:30-2. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01829.x.
- Seo, J. H., Y. M. Lee, J. S. Lee *et al.* 2007. "Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet." *Epilepsia* 48 (4):801-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01025.x.
- Suo, C., J. Liao, X. Lu *et al.* 2013. "Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children." *Seizure* 22 (3):174-8. doi: 10.1016/j.seizure.2012.11.014.
- Thompson, L., E. Fecske, M. Salim *et al.* 2017. "Use of the ketogenic diet in the neonatal intensive care unit-Safety and tolerability." *Epilepsia* 58 (2):e36-e39. doi: 10.1111/epi.13650.
- van der Louw, E., D. van den Hurk, E. Neal *et al.* 2016. "Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy." *Eur J Paediatr Neurol* 20 (6):798-809. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.009.