

Acides gras poly-insaturés

Propriétés et mécanismes anticonvulsivants

Natacha Porta, Stéphane Auvin

► Les acides gras poly-insaturés (AGPI), en particulier ceux des séries oméga-3 et oméga-6, sont des composants essentiels de notre alimentation. Une fois absorbés, les AGPI sont incorporés par les cellules de tous les organes. Les AGPI sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques : régulation cardiovasculaire et hormonale, modulation de l'inflammation et de l'activité neuronale. Les AGPI agissent au niveau cellulaire en modifiant la composition des phospholipides des membranes cellulaires, en influençant les médiateurs lipidiques de la signalisation intracellulaire et la régulation de certains gènes. Les données actuelles suggèrent que les AGPI ont des propriétés anti-convulsivantes, et les observations expérimentales faites dans des modèles *in vitro* ou *in vivo* sont assez robustes. En revanche, il existe peu d'essais cliniques et leurs résultats ne sont pas homogènes. De nouveaux essais sont nécessaires pour déterminer en particulier quelle quantité d'AGPI devrait être apportée, et dans quel rapport oméga-3/oméga-6, pour obtenir un effet anti-épileptique. ◀



Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France.
Laboratoire de Pharmacologie, EA 1046, Institut de Médecine Prédictive et de Recherche Thérapeutique, Université de Lille-2 et Centre Hospitalier Universitaire, Lille, France.

Service de Neurologie Pédiatrique et des maladies métaboliques, CHU Robert Debré, AP-HP, 48, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France.
auvin@invivo.edu

maladie en elle-même [4]. Les anti-épileptiques agissent pour la plupart en abaissant l'excitabilité neuronale par leur action sur des canaux ioniques transmembranaires (sodium, calcium, chlore) pré et/ou post-synaptiques [5]. Les crises épileptiques persistent chez 20 à 30 % des patients malgré ce traitement médicamenteux bien conduit [2]. On parle alors d'épilepsie pharmaco-résistante. Différentes stratégies de prise en charge des épilepsies pharmaco-résistantes peuvent se discuter : la prise en charge chirurgicale, la stimulation du nerf vague et le régime cétogène. Chacune de ces stratégies a ses limites, ses effets indésirables et/ou ses contraintes dans la vie quotidienne [2, 6], et il faut encourager la mise en place de nouvelles approches thérapeutiques. Le régime cétogène consiste en une alimentation riche en lipides et pauvre en glucides et protides. Les lipides sont apportés en respectant un rapport de 3 ou 4 g de lipides pour 1 g de glucides et de protides. Ce régime a montré son efficacité anti-épileptique, réduisant de moitié la fréquence des crises épileptiques chez un patient sur deux, et les supprimant chez 1 sur 10 [7, 8]. Malgré son efficacité, le régime cétogène reste un traitement contraignant et non dénué d'effets secondaires [9, 10]. Les mécanismes anti-épileptiques de ce régime ne sont pas connus. Différentes hypothèses ont été formulées [11]. Le rôle des acides gras, qui semblent

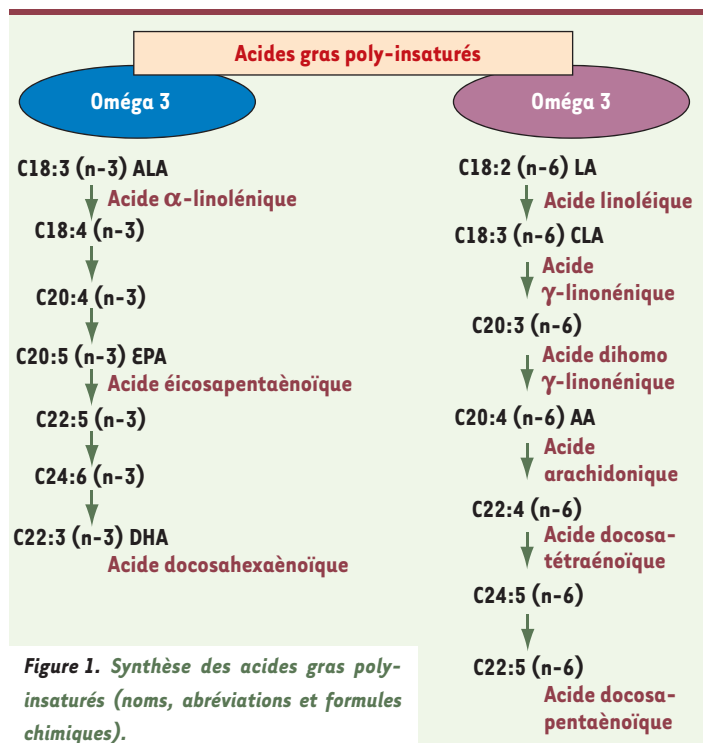
L'épilepsie est une affection qui touche 1 % de la population [1, 2], et que caractérise la survenue imprévue et spontanée de crises épileptiques. La survenue d'une décharge anormale et synchrone de tout ou partie des neurones corticaux se manifeste par des symptômes cliniques qui constituent la crise épileptique. Les régions cérébrales affectées par ces crises peuvent varier et, selon les régions impliquées, les manifestations cliniques diffèrent. Une classification des syndromes épileptiques a été établie en 1989 [3] : elle rassemble les patients par groupes homogènes permettant d'envisager la prise en charge thérapeutique et le pronostic évolutif de la maladie. On distingue 3 catégories : symptomatique (secondaire à une lésion visible à l'IRM, imagerie par résonance magnétique), cryptogénique (secondaire à une dysfonction corticale ou à une anomalie non visible par les techniques d'imagerie actuelles) et idiopathique (sans lésion corticale et avec une composante génétique fréquente). Le traitement de ces maladies repose le plus souvent sur l'utilisation de médicaments anti-épileptiques qui évitent la récurrence des crises, mais ne guérissent pas la

eux-mêmes avoir des propriétés anti-convulsivantes, a déjà été suggéré à plusieurs reprises.

Notre objectif est d'exposer les données sur les propriétés anti-convulsivantes des acides gras poly-insaturés en particulier ceux de la série oméga-3 (Figure 1), et de les analyser avec un regard critique. Si les arguments issus de la recherche sont robustes, les données cliniques sont peu nombreuses. La recherche clinique doit être poursuivie dans ce domaine car l'utilisation des AGPI dans le traitement des épilepsies pourrait être intéressante et ne pas se limiter aux épilepsies pharmaco-résistantes. Les AGPI ne sont pas des médicaments à proprement parler, et les contraintes et effets secondaires liés à leur utilisation seraient moindres que ceux associés à un régime cétogène. Enfin les AGPI sont décrits comme des nutriments globalement bénéfiques pour la santé.

Données expérimentales

Les AGPI dits essentiels : l'acide α -linoléique (ALA) et l'acide linoléique (LA) ne sont pas synthétisés chez les mammifères qui ne possèdent pas les enzymes nécessaires à leur synthèse ($\Delta 12$ et $\Delta 15$ désaturases). Ces deux AGPI essentiels sont les précurseurs des AGPI à longue chaîne (Figure 1) [44]. Les AGPI sont aussi les précurseurs de la synthèse de médiateurs bioactifs comme les eicosanoïdes. Leur incorporation dans les membranes cellulaires sous forme de phospholipides leur confère un rôle structural important, et au niveau cérébral, ils représentent des composants majoritaires des phospholipides membranaires avec environ 15 % d'acide arachidonique (AA) pour 30 % de DHA (acide docosahexaénoïque, oméga-3) [12], et jouent un rôle dans le maintien de l'intégrité structurale des membranes neuronales [13].



La composition en phospholipides membranaires est dépendante des apports alimentaires en AGPI [14]. La modulation de la composition alimentaire en AGPI peut conduire à des changements neurophysiologiques, cognitifs ou comportementaux *via* une modulation neurobiologique [15, 42]. Les données expérimentales utilisant les modèles *in vitro* et *in vivo* suggèrent que les AGPI ont des propriétés anti-épileptiques.

Deux types de modèles expérimentaux ont été utilisés. *In vitro*, les propriétés anti-convulsivantes des AGPI ont été évaluées dans des modèles de tranches de tissu hippocampique. Il s'agit de tranches de tissu frais perfusées par du liquide céphalo-rachidien artificiel. L'intérêt de ce modèle est de pouvoir étudier une (ou des) cellule(s) en respectant la connectivité neuronale de celle(s)-ci dans leur réseau cellulaire. Des électrodes sont utilisées pour enregistrer l'activité neuronale lors de stimulus électriques et/ou chimiques permettant d'étudier la genèse des potentiels d'action, la fréquence de décharge et la propagation des décharges au sein des structures hippocampiques. Les modèles *in vivo* évaluent la capacité de réduire l'intensité et/ou l'apparition de crises épileptiques qui sont induites par des stimulations chimiques (antagoniste GABAergique, irritation corticale) ou dans le cas d'un modèle murin génétiquement modifié par une stimulation auditive déclenchant des crises épileptiques audiogènes.

Observations *in vitro* dans le modèle des tranches hippocampiques

Dans le modèle *in vitro* de tranches hippocampiques, l'application extracellulaire de 20 μ M d'acide eicosapentaénoïque (EPA ; oméga-3) ou d'acide docosahexaénoïque (DHA) dans la région CA1¹, modifiait le potentiel de repos cellulaire dans le sens d'une hyperpolarisation retardant la genèse et le nombre de potentiels d'action. Dans cette même étude, l'application de 20 μ M d'EPA ou de DHA dans la région CA3 ne modifiait pas le potentiel de repos de ces cellules, mais réduisait de 55 % la genèse des potentiels d'action spontanés. Le traitement de ces tranches hippocampiques par l'EPA empêchait la genèse en CA1 et CA3 des potentiels d'action induits par 200 μ M de pentylènetétrazole (PTZ ; antagoniste GABAergique) ou 200 μ M de glutamate [16]. L'application de 50 ou de 100 μ M de DHA dans la région CA1 réduisait l'amplitude des potentiels d'action déclenchés par l'application de bicuculline (antagoniste des récepteurs GABA_A) ou par

¹ L'hippocampe est fait des régions pourvues de neurones pyramidaux étroitement groupés, principalement les aires CA1, CA2 et CA3 (CA pour corne d'Ammon, en raison de sa ressemblance avec la forme des cornes de bélier du dieu Ammon de la mythologie). C'est ce que l'on appelle le circuit ou la boucle trisynaptique de l'hippocampe.

une déprivation en magnésium (active les récepteurs NMDA). Dans cette étude, le potentiel de repos cellulaire n'était pas modifié par l'application de DHA [17].

Observations *in vivo*

Le pouvoir anti-épileptique des AGPI semble confirmé par les données issues de l'analyse des modèles animaux. Ces études utilisent quasi exclusivement des mélanges d'AGPI avec des rapports variables oméga-3/oméga-6 ne permettant pas de conclure sur l'importance relative d'une série par rapport à l'autre. L'administration par voie intra-péritonéale (ip) d'un mélange (SR-3) contenant de l'acide linoléique (LA, oméga-6) et de l'acide α -linoléique (ALA, oméga-3) (4/1) durant 3 semaines (40 mg/kg/jour), induisait une diminution de la durée des crises épileptiques et une augmentation de la latence d'apparition des crises motrices dans plusieurs modèles de crises d'épilepsies : administrations ip répétées de doses infra-convulsivantes de pentylènetétrazol (PTZ), administration d'une dose unique convulsivante de PTZ, irritation corticale par l'administration intra-cérébroventriculaire de FeCl₃ et chez des animaux présentant des crises audiogènes [18]. Lors des crises épileptiques induites par une dose convulsivante unique de PTZ, le mélange SR-3 avait un effet comparable à celui que procure un antiépileptique (carbamazépine) [19], mais un résultat différent est obtenu dans une autre étude utilisant le même schéma expérimental [20].

D'autres acides gras ont également été étudiés. Ainsi, l'administration intraveineuse (iv) de DHA ou d'EPA (40 μ M) était responsable d'une augmentation du seuil d'apparition de l'activité épileptique induite par une stimulation corticale [21]. Cet effet était maintenu 6 heures après l'injection mais ne persistait pas à 24 heures. L'administration d'ALA par voie intra-cérébroventriculaire (10 μ M) ou iv (100 nmol/kg) induisait une diminution des crises d'épilepsie induites par l'administration de kaïnate (agoniste glutamatergique) [22]. De plus, l'ALA avait un effet neuroprotecteur dans ce modèle avec une diminution de l'atteinte cellulaire dans les aires hippocampiques CA1 et CA3.

Plus récemment, l'utilisation de souris transgéniques fat-1 suggère un rôle anticonvulsivant des AGPI de la série oméga-3 [23]. Les souris transgéniques fat-1 sont capables de synthétiser des AGPI de type oméga-3 à partir des acides gras de type oméga-6. Ces souris présentent une augmentation de la concentration cérébrale en DHA sans variation de la concentration totale en acides gras. Dans cette étude, l'augmentation de la teneur en DHA cérébral était corrélée avec l'augmentation du délai d'apparition des crises d'épilepsie induites par le PTZ.

Jusqu'à présent, toutes les études du potentiel anti-épileptique des AGPI ont été faites en utilisant une voie d'administration parentérale ou intra-cérébroventriculaire. L'intérêt majeur pour une application clinique serait de connaître l'effet d'AGPI administrés par voie entérale. Nous avons récemment mis en évidence qu'un apport oral journalier d'un mélange composé à 70 % d'ALA et à 25 % de LA, donné pendant 4 semaines, induisait une augmentation du seuil d'apparition des crises épileptiques induites par le PTZ alors qu'il n'y avait pas de modification du statut nutritionnel, ni de la composition en phospholipides membranaires cérébrale [24].

La majorité des études présentées ici utilisent soit des AGPI de type oméga-3 seul, soit des mélanges contenant des AGPI de types oméga-3 et oméga-6. Dans le cas des mélanges, notre étude utilisait un mélange riche en oméga-3 [24] tandis que les études utilisant le mélange SR-3 plus riche en oméga-6 faisaient état de résultats contradictoires [18-20]. Pour de futures études, il serait intéressant de comparer les effets d'un apport entéral d'AGPI de type oméga-3 et oméga-6 de façon isolée en évitant l'utilisation de mélanges d'AGPI qui rend leur interprétation plus difficile.

Mécanismes d'action portant les propriétés anticonvulsivantes des AGPI

Différents mécanismes d'action ont été évoqués, portant sur la fluidité membranaire, l'activité des canaux ioniques et/ou une modulation de l'inflammation (Figure 2).

AGPI et fluidité membranaire

La fluidité membranaire est l'état physico-chimique de la bicouche lipidique qui forme les membranes cellulaires. Le degré de fluidité membranaire est modulé par les AGPI provenant de l'alimentation, avec un rôle particulièrement important de l'ALA, l'EPA et le DHA [25]. Une modification de la fluidité membranaire par la fraction libre d'acides gras ou encore par un changement des phospholipides, peut conduire à des changements fonctionnels de protéines telles que des enzymes, des récepteurs ou des canaux ioniques [26].

La modulation de l'excitabilité cellulaire par les AGPI

Les antiépileptiques permettent de contrôler les crises épileptiques en agissant notamment sur le blocage des canaux ioniques neuronaux qui interviennent dans la dépolarisation cellulaire [5]. L'application d'AGPI sur des cellules cérébrales conduit à moduler les flux ioniques à travers certains canaux modifiant ainsi l'excitabilité cellulaire, et celle de DHA ou d'EPA sur des neurones isolés de CA1 module les courants entrants calciques et sodiques des canaux voltage dépendants. Ces modifications n'étaient pas retrouvées lors de l'application de LA (oméga-6). L'application de 16 μ M de DHA ou d'EPA n'affectait pas les seuils d'activation de ces canaux dépendants du voltage mais était responsable de leur inactivation plus rapide. Les conductances des ions calciques et sodiques étaient ainsi diminuées respectivement de 27 et 33 % [27]. Une telle modulation des courants ioniques sodiques et calciques était également observée lors de l'application

d'AGPI sur des myocytes, qui diminuait de façon transitoire et réversible les courants entrants sodiques et calciques induits par une dépolarisation [28, 29]. Dans ces études menées sur des cellules excitables neuronales ou cardiaques, l'application d'AGPI de la série oméga-3 conduisait à diminuer l'excitabilité cellulaire *via* une action sur les courants ioniques entrants calciques et sodiques. Il est plus difficile de conclure sur les effets des AGPI de la série oméga-6. Les AGPI peuvent également agir sur les canaux potassiques dépendants du voltage qui sont impliqués dans la repolarisation cellulaire [43]. Les résultats diffèrent selon les études et selon le type de canaux potassiques impliqués. Dans deux études sur des neurones issus du néocortex [30], de la région CA1 ou des interneurons [31], la modulation des courants potassiques par les AGPI de type oméga-3 ou oméga-6 conduisait à maintenir les cellules dans un état dépolarisé. Des résultats contradictoires ont été observés avec une application de DHA, d'EPA ou de LA. Ces AGPI augmentaient les courants potassiques sortants induits par une dépolarisation sur des canaux potassiques exprimés par des oocytes de xénopes favorisant ainsi la repolarisation cellulaire [32]. La modulation de l'excitabilité cellulaire par les AGPI dépend du type cellulaire. De plus, l'étude de mécanismes isolés ne permet pas de prédire l'effet sur un système complexe. Toutefois, les mécanismes que nous avons décrits ci-dessus sont comparables à l'action de certains anti-épileptiques.

Modulation du processus inflammatoire par les AGPI

Les données expérimentales suggèrent qu'il existe une relation de réciprocité entre crises épileptiques et cytokines : les cytokines pro-inflammatoires ont des propriétés proconvulsivantes, et un état de mal épileptique peut, à son tour, être responsable de l'expression cérébrale de cytokines inflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α (*tumor necrosis factor*) [33]. Les AGPI de type oméga-3

possèdent des propriétés anti-inflammatoires, alors que les AGPI de type oméga-6 sont des précurseurs des voies pro-inflammatoires [34, 35]. Cette modulation de l'état inflammatoire peut mettre en jeu plusieurs mécanismes : (1) une modification de la fluidité membranaire des lymphocytes T agissant sur l'activité des protéines membranaires ; (2) une compétition entre les AGPI oméga-3 et les AGPI oméga-6 comme substrats enzymatiques, abaissant la quantité de molécules pro-inflammatoires telles que les prostaglandines de type 2 (PGE2) et des leucotriènes de type 4 (LTB4) ; (3) une action directe au niveau des récepteurs nucléaires PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) alpha et gamma en agissant comme rétrocontrôle sur le facteur NF κ -B (facteur nucléaire impliqué dans la synthèse des cytokines) ; (4) une action directe sur l'immunité *via* la diminution des cytokines et des médiateurs lipidiques pro-inflammatoires [25, 36].

Les propriétés anticonvulsivantes des AGPI de type oméga-3, décrites précédemment, pourraient être liées à leurs activités de modulation de l'inflammation.

Études cliniques : résultats et limites

Trois études cliniques se sont intéressées à l'effet anti-convulsivant des AGPI. Dans ces études, les AGPI, essentiellement de la série oméga-3, sont administrés par voie entérale. Ces études ne sont pas homogènes sur le plan méthodologie et méritent d'être analysées plus précisément.

Un essai ouvert incluait 21 patients avec une épilepsie pharmacorésistante [37]. L'alimentation de ces patients était complétée durant 6 mois par l'administration quotidienne de 3,25 g d'AGPI de type oméga-3 (46 % DHA ; 18 % EPA ; 1 % ALA). Seuls 5 patients sur 21 terminaient l'étude, et l'on notait chez tous (n = 5) une diminution de la fréquence et de la sévérité des crises d'épilepsie.

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo (huile minérale) a inclus 56 patients pharmaco-résistants

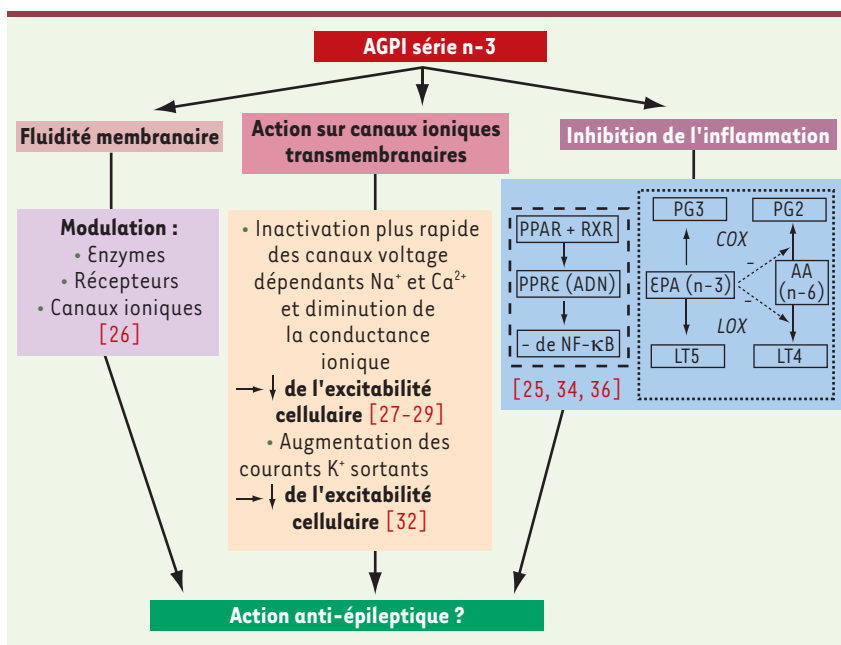


Figure 2. Principaux mécanismes d'actions anticonvulsivants des acides gras poly-insaturés. AGPI : acides gras poly-insaturés ; PPRE : PPAR response element ; PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor ; PG : prostaglandine ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; LT : leucotriène.

(29 traités et 27 placebos). Le groupe traité recevait quotidiennement 1 g d'EPA et 0,7 g DHA. La fréquence des crises d'épilepsie était réduite de 50 % chez les patients traités durant les 6 premières semaines du traitement, mais l'effet ne se prolongeait pas à l'issue de l'essai (12 semaines) [38]. En revanche, dans un autre essai utilisant une méthodologie similaire, aucun des 12 patients traités quotidiennement par le mélange d'AGPI (EPA/DHA) ne présentait de diminution de la fréquence des crises d'épilepsie, contre 2/9 patients du groupe placebo [39].

Ces résultats cliniques ne permettent pas de conclure. Dans les deux derniers essais présentés, qui ont été conduits en aveugle avec randomisation et contre placebo, les quantités de lipides (EPA et DHA) apportées sont variables d'une étude à l'autre (1,7 g/j versus 2,2 mg/j). De plus, les apports lipidiques alimentaires n'étaient ni évalués ni contrôlés. Enfin, ni le statut nutritionnel ni aucun paramètre biologique tel que le taux d'acide gras sérique n'a été mesuré. Tous ces facteurs peuvent constituer des biais dans ces études.

Une comparaison de la quantité d'acides gras fournis par le régime cétogène et par les études cliniques sur les AGPI peut-être effectuée. Le régime cétogène est établi avec un ratio de 4/1 ou 3/1 (4 ou 3 g de lipides apportés pour 1 g de protéines et de glucides). Pour un enfant de 5 ans, les besoins caloriques sont de 80 kcal/kg/jour. On retrouve donc un apport de 54 (ratio 1/3) à 72 kcal/kg/jour (1/4) par les lipides ; cela correspond à 6 à 8 g/kg/jour de lipides. Dans les pays occidentaux, les produits alimentaires les plus fréquemment utilisés ne sont pas riches en AGPI. Un apport maximum de 50 % d'AGPI au cours d'un régime cétogène sera retenu. Compte tenu de ces données, il est possible que les essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'effets anticonvulsivants probants des AGPI parce que des quantités insuffisantes étaient apportées en comparaison avec le régime cétogène.

Si l'on considère les résultats obtenus dans les différentes études expérimentales et cliniques, il semble important de privilégier les AGPI de type oméga-3 dans les lipides alimentaires apportés par le régime cétogène. Les effets des AGPI de la série oméga-6 sont moins clairs expérimentalement et moins étudiés en clinique.

Il n'existe pas à ce jour d'étude s'étant intéressée à d'autres types d'épilepsie que les épilepsies pharmaco-résistantes. Cela est lié à la stratégie exploratoire en épileptologie. Il est toutefois important de souligner l'intérêt que pourrait avoir ce traitement dans d'autres épilepsies voire dans le contexte des convulsions fébriles qui posent le problème de leur

récidive. Les mécanismes physiopathologiques exacts de déclenchement des convulsions fébriles restent mal connus. Une prédisposition génétique, la présence d'une réponse inflammatoire, l'éventuelle modification de la température corporelle et un cerveau immature semblent être les ingrédients propices à l'apparition de convulsions fébriles. On comprend donc l'intérêt que pourrait avoir le double mode d'action, anti-épileptique et anti-inflammatoire, des AGPI oméga-3 [40].

Conclusion

L'administration d'AGPI semble une piste intéressante à explorer dans la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter les épilepsies pharmacorésistantes. Cette stratégie est d'autant plus intéressante que les AGPI sont faciles à administrer par l'alimentation. L'utilisation des AGPI de la série oméga-3 pourrait de façon concomitante avoir un bénéfice sur la santé [41].

Il existe actuellement des limitations à une application clinique. Si les propriétés anticonvulsivantes des AGPI semblent établies dans un certain nombre de modèles expérimentaux, les essais cliniques sont actuellement décevants. Nous avons souligné les limites de ces travaux. La stratégie d'exploration clinique des AGPI comme agents anticonvulsivants devrait s'établir sur des quantités d'AGPI équivalentes à celles administrées par un régime cétogène. Une fois l'efficacité établie, il faudra alors essayer de trouver la quantité minimum efficace. ♦

SUMMARY

Polyunsaturated fatty acids: anticonvulsive effects and underlying mechanisms

Omega-3 and omega-6 poly-unsaturated fatty acids (PUFA) are the major families of PUFA that can be found as components of the human diet. After ingestion, both omega-3 and omega-6 PUFA are distributed to every cell in the body where they are involved in a myriad of physiological processes, including regulation of cardiovascular, immune, hormonal, metabolic, neuronal, and visual functions. At the cellular level, these effects are mediated by changes in membrane phospholipids structure, by interference with eicosanoid intracellular signaling, and by regulation of gene expression. The literature suggests the antiepileptic properties of PUFA, although these evidences emerge from basic science rather than from clinical trials. Several hypotheses have been suggested to explain the anticonvulsive effects of PUFA: modification of the membrane fluidity, direct action of PUFA on cell membrane ionic channels and/or receptors, modulation of inflammatory responses. Regarding the published clinical trials, the data are conflicting. It is currently not known whether different doses or different omega-3: omega-6 ratios would be effective. ♦

REMERCIEMENTS

N. Porta est supportée par le « Conseil Régional Nord-Pas-De-Calais » et le « Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille ». Les auteurs remercient le soutien de l'association AEAC. Les auteurs remercient Cécile Lecoite (EA1046-Laboratoire de Pharmacologie-Lille).

RÉFÉRENCES

- Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, et al. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults : A population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008 ; 49 : 1230-8.
- Schuele SU, Luders HO. Intractable epilepsy : management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 514-24.
- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. *Epilepsia* 1989 ; 30 : 389-99.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I : treatment of new onset epilepsy : report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the American epilepsy society. *Neurology* 2004 ; 62 : 1252-60.
- Landmark CJ. Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med Sci Monit* 2007 ; 13 : RA1-7.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II : treatment of refractory epilepsy : report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the American epilepsy society. *Neurology* 2004 ; 62 : 1261-73.
- Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, et al. The efficacy of the ketogenic diet-1998 : a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998 ; 102 : 1358-63.
- Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998 ; 55 : 1433-7.
- Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, et al. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003 ; 290 : 912-20.
- Fuehrlein BS, Rutenberg MS, Silver JN, et al. Differential metabolic effects of saturated versus polyunsaturated fats in ketogenic diets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 1641-5.
- Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007 ; 48 : 43-58.
- Tinoco J. Dietary requirements and functions of alpha-linolenic acid in animals. *Prog Lipid Res* 1982 ; 21 : 1-45.
- Bourre JM, Dumont O, Piciotti M, et al. Essentiality of omega 3 fatty acids for brain structure and function. *World Rev Nutr Diet* 1991 ; 66 : 103-17.
- Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry* 2003 ; 48 : 195-203.
- Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Effects of essential fatty acids preparation (SR-3) on brain biochemistry and on behavioral and cognitive functions. In : Yehuda S, Mostofsky DI, eds. *Handbook of essential fatty acids biology : biochemistry, physiology and behavioral neurobiology*. Totowa, New Jersey : Humana Press, 1997 : 427-52.
- Xiao Y, Li X. Polyunsaturated fatty acids modify mouse hippocampal neuronal excitability during excitotoxic or convulsant stimulation. *Brain Res* 1999 ; 846 : 112-21.
- Young C, Gean PW, Chiou LC, Shen YZ. Docosahexaenoic acid inhibits synaptic transmission and epileptiform activity in the rat hippocampus. *Synapse* 2000 ; 37 : 90-4.
- Yehuda S, Carasso RL, Mostofsky DI. Essential fatty acid preparation (SR-3) raises the seizure threshold in rats. *Eur J Pharmacol* 1994 ; 254 : 193-8.
- Rabinovitz S, Mostofsky DI, Yehuda S. Anticonvulsant efficiency, behavioral performance and cortisol levels : a comparison of carbamazepine (CBZ) and a fatty acid compound (SR-3). *Psychoneuroendocrinology* 2004 ; 29 : 113-24.
- Taha AY, Baghiu BM, Lui R, et al. Lack of benefit of linoleic and alpha-linolenic polyunsaturated fatty acids on seizure latency, duration, severity or incidence in rats. *Epilepsy Res* 2006 ; 71 : 40-6.
- Voskuyl RA, Vreugdenhil M, Kang JX, Leaf A. Anticonvulsant effect of polyunsaturated fatty acids in rats, using the cortical stimulation model. *Eur J Pharmacol* 1998 ; 341 : 145-52.
- Lauritzen I, Blondeau N, Heurteaux C, et al. Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *EMBO J* 2000 ; 19 : 1784-93.
- Taha AY, Huot PS, Reza-Lopez S, et al. Seizure resistance in fat-1 transgenic mice endogenously synthesizing high levels of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem* 2008 ; 105 : 380-8.
- Porta N, Bourgeois B, Galabert C et al. Anticonvulsant effects of linolenic acid are unrelated to brain phospholipid cell membrane compositions. *Epilepsia* 2008 ; 22 novembre online.
- Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain : possible health implications. *Int J Dev Neurosci* 2000 ; 18 : 383-99.
- Fernstrom JD. Effects of dietary polyunsaturated fatty acids on neuronal function. *Lipids* 1999 ; 34 : 161-9.
- Vreugdenhil M, Bruehl C, Voskuyl RA, et al. Polyunsaturated fatty acids modulate sodium and calcium currents in CA1 neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 12559-63.
- Xiao YF, Kang JX, Morgan JP, Leaf A. Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na⁺ channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 11000-4.
- Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP, et al. Suppression of voltage-gated L-type Ca²⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 4182-7.
- Poling JS, Vicini S, Rogowski MA, Salem N Jr. Docosahexaenoic acid block of neuronal voltage-gated K⁺ channels : subunit selective antagonism by zinc. *Neuropharmacology* 1996 ; 35 : 969-82.
- Keros S, McBain CJ. Arachidonic acid inhibits transient potassium currents and broadens action potentials during electrographic seizures in hippocampal pyramidal and inhibitory interneurons. *J Neurosci* 1997 ; 17 : 3476-87.
- Xu XP, Erichsen D, Borjesson SI, et al. Polyunsaturated fatty acids and cerebrospinal fluid from children on the ketogenic diet open a voltage-gated K channel : a putative mechanism of antiseizure action. *Epilepsy Res* 2008 ; 80 : 57-66.
- Auvin S, Sankar R. Inflammation, epilepsy, and anti-inflammatory therapies. In : Pellock JM, Bourgeois B, Dodson W, Nordli DR Jr, Sankar R, eds. *Pediatric epilepsy : diagnosis and therapy*. New York : Demos Medical Publishing, 2008.
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83 : S1505-19.
- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002 ; 21 : 495-505.
- Gotttrand F. Acides gras polyinsaturés et immunité. *Arch Pediatr* 2007 ; 14 : 5-7.
- Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia* 2002 ; 43 : 103-4.
- Yuen AW, Sander JW, Fluegel D, et al. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with chronic epilepsy : a randomized trial. *Epilepsy Behav* 2005 ; 7 : 253-8.
- Bromfield E, Dworetzky B, Hurwitz S, et al. A randomized trial of polyunsaturated fatty acids for refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008 ; 12 : 187-90.
- Spirer Z, Koren L, Finkelstein A, Jurgenson U. Prevention of febrile seizures by dietary supplementation with N-3 polyunsaturated fatty acids. *Med Hypotheses* 1994 ; 43 : 43-5.
- Ruxton CH, Reed SC, Simpson MJ, Millington KJ. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids : a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 2007 ; 20 : 275-85.
- Bourre JM. Acides gras oméga-3 et troubles psychiatriques. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 216-21.
- Girard C, Lesage F. Canaux K2P neuronaux : aspects moléculaires et fonctionnels. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 544-9.
- Beauchamp E, Rioux V, Legrand P. Acide myristique : nouvelles fonctions de régulation et de signalisation. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 57-63.

TIRÉS À PART

S. Auvin



Tarifs d'abonnement M/S - 2009

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à m/s, vous vivez en direct
les progrès des sciences biologiques
et médicales

Bulletin d'abonnement
page 30 dans ce numéro de m/s

