

# Épilepsie canine :

Prise en charge actuelle et  
avancées nutritionnelles



# Table des matières



4	L'épilepsie
6	Diagnostic de l'épilepsie
8	Traitement de l'épilepsie
12	Impact de l'épilepsie sur la qualité de vie
13	Impact de l'épilepsie sur le métabolisme énergétique cérébral
14	Triglycérides à chaîne moyenne – une source alternative d'énergie pour le métabolisme énergétique du cerveau
16	Aliment à base de triglycérides à chaîne moyenne pour la prise en charge de l'épilepsie
17	Triglycérides à chaîne moyenne – un nouveau mécanisme d'action pour l'épilepsie
18	Étude clinique
20	Résumé
21	Références

# Introduction

L'épilepsie canine est fréquemment rencontrée en pratique courante, les patients réfractaires étant fréquemment adressés à des spécialistes.

La plupart des vétérinaires praticiens indiquent que, malgré un certain nombre de médicaments antiépileptiques disponibles, de nombreux chiens continuent à présenter des crises convulsives de fréquence variable, et présentent des effets secondaires limitant leur qualité de vie.

Si les antiépileptiques constituent le traitement de référence de l'épilepsie chez le chien, la nutrition peut jouer un rôle dans la prise en charge de cette affection.

De récentes recherches ont montré qu'un aliment contenant des triglycérides à chaîne moyenne (TCM) administré à des chiens épileptiques entraînait une diminution significative de l'activité épileptique. Cette étude croisée, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo utilisant un aliment contenant de l'huile de TCM a confirmé qu'une nutrition adaptée contenant des TCM doit être considérée en complément du traitement vétérinaire chez les chiens épileptiques.<sup>61</sup>



# L'épilepsie

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique fréquente, qui affecte entre 0,5 et 0,75 % des chiens dans la population générale, mais qui touche de façon beaucoup plus fréquente les races à risque.<sup>1-4</sup>

L'épilepsie est généralement caractérisée comme la survenue d'au moins deux crises d'épilepsie non provoquées à au moins 24 heures d'intervalle.<sup>5,6</sup> L'épilepsie idiopathique (EI) est la forme la plus fréquente. Elle peut être génétique, en particulier chez certaines races de chiens,<sup>1-4,7</sup> (Tableau 1), mais désigne également les crises convulsives dont la cause sous-jacente est inconnue. Les autres causes d'épilepsie comprennent les pathologies intracrâniennes ou cérébrales, notamment les lésions vasculaires, inflammatoires, infectieuses, traumatiques, néoplasiques, dégénératives ou développementales, regroupées sous le terme d'« épilepsie structurale ». <sup>7,8</sup> Une troisième cause de crises convulsives généralement incluse sous la qualification d'épilepsie est constituée par les crises convulsives réactives ou induites. Elles ont des causes extracrâniennes, notamment des étiologies métaboliques ou toxiques. <sup>1</sup> Si aucune de ces causes physiques ne peut être identifiée, l'épilepsie est qualifiée d'idiopathique.

L'épilepsie est également un risque majeur pour la santé et le bien-être des chiens. La maladie montre généralement une apparition précoce (la plupart des chiens présentent leur première crise entre l'âge d'un et trois ans) et dure toute la vie, <sup>9</sup> nécessitant généralement un traitement chronique.<sup>10,11</sup>

Un récent article de synthèse <sup>12</sup> a souligné que les chiens épileptiques étaient exposés non seulement à une réduction de la qualité de vie, mais également de l'espérance de vie. En outre, la qualité de vie (QdV) peut également être altérée chez certains sujets épileptiques par le développement de comorbidités, notamment anxiété et trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), des effets secondaires des antiépileptiques, des complications dues aux antiépileptiques et un décès précoce.<sup>13-17</sup> Entre 20 % et 60 % des chiens présentant une épilepsie idiopathique (EI) sont euthanasiés comme

conséquence directe de cette maladie/ou des effets secondaires des antiépileptiques. <sup>18</sup> Dans une sous-population de chiens atteints d'EI, la sévérité et la fréquence des crises convulsives évoluent avec le temps.<sup>19</sup>

Une fréquence très élevée des crises convulsives et une activité prolongée des convulsions (état de mal épileptique) sont associées à un pronostic défavorable et peuvent entraîner des lésions cérébrales et le décès.

Le délai moyen de survie après le diagnostic d'une EI varie selon les études, de 1,5 à 5,6 ans, la survie individuelle après le diagnostic étant comprise entre un jour et 9,2 ans.<sup>3,14,20</sup>

Une rémission complète des crises d'épilepsie, définie par une absence de crise pendant plus de trois ans avec ou sans traitement antiépileptique, a été atteinte seulement chez 10 chiens sur 78 (13 %) atteints d'épilepsie idiopathique dans une étude <sup>20</sup> et chez 15 % des chiens dans une autre étude. <sup>14</sup> Bien que de nombreux médicaments soient disponibles pour le traitement de l'épilepsie, des améliorations supplémentaires des options thérapeutiques pour les chiens épileptiques sont nécessaires.

Les crises d'épilepsie sont provoquées par une hypersynchronisation anormale de l'activité électrique des neurones dans le cerveau (« un orage électrique dans le cerveau »), affectant soit une zone focale dans seulement une section du cerveau (crise focale) ou affectant de multiples zones des deux hémisphères cérébraux (crise généralisée). <sup>5</sup> La manifestation des crises convulsives peut être extrêmement variable, mais comprend la survenue transitoire de signes caractérisés par des changements musculaires, autonomes, cognitifs ou comportementaux. <sup>5,7</sup> Les crises convulsives musculaires ou motrices constituent peut-être le type de crise le plus reconnaissable, mais elles peuvent se manifester de façon similaire aux symptômes d'autres troubles épisodiques. <sup>8</sup> En outre, il existe d'autres causes de crises convulsives que l'épilepsie. Il est par conséquent important que des procédures diagnostiques appropriées soient mises en œuvre pour confirmer le diagnostic d'épilepsie.

Race	Incidence pour 10 000 années-chiens à risque
Boxer	60.3
Border Terrier	37.2
Cavalier King Charles Spaniel	31.1
Labrador	29.3
Caniche, moyen et nain	27.5
Yorkshire Terrier	25.4
Rottweiler	24.3
Épagneul papillon	23.4
Beagle	22.6
Schnauzer nain	22.5
Bouvier Bernois	20.9
Caniche standard	20.9
Border Collie	20.0
Shetland	19.6
Retriever à poil plat	19.2

**Tableau 1** : Taux d'incidence de l'épilepsie par race chez 665 249 chiens assurés, montrant les 15 races présentant le taux d'incidence le plus élevé. (d'après Heske 2014<sup>3</sup>)



# Diagnostic de l'épilepsie

Le diagnostic de l'épilepsie commence par un propriétaire décrivant à son vétérinaire les signes cliniques classiques d'une crise d'épilepsie chez son chien. Les crises convulsives musculaires ou motrices constituent peut-être la forme de crise la plus reconnaissable, mais elles peuvent parfois être confondues avec d'autres troubles épisodiques.<sup>8</sup> En outre, il existe d'autres causes sous-jacentes aux crises convulsives ; par conséquent, il est important d'effectuer des procédures diagnostiques appropriées avant de poser un diagnostic d'épilepsie.

Un diagnostic préliminaire d'épilepsie peut être basé sur les antécédents du patient, les signes annonciateurs et les résultats d'un examen neurologique. Une prédisposition génétique à l'épilepsie idiopathique est observée chez de nombreuses races, et des antécédents familiaux d'épilepsie aggravent le risque ; cependant, ces éléments seuls ne doivent pas être considérés comme suffisants pour le diagnostic.<sup>8</sup> La plupart des chiens atteints d'épilepsie idiopathique présentent la première crise entre 1 et 7 ans et cette première crise survient au repos.<sup>1</sup> Les chiens présentant une épilepsie idiopathique auront plus de risques de présenter des crises généralisées, les crises focales survenant moins fréquemment.<sup>1</sup>

Il est de la plus grande importance pour le diagnostic de confirmer qu'une crise d'épilepsie est survenue, et non un autre événement, par exemple une syncope, une narcolepsie ou des tremblements périphériques.<sup>1,8</sup> Les crises d'épilepsie généralisées durent généralement moins de cinq minutes, et sont généralement suivies par une période post-ictale de désorientation, de soif, de faim, d'agitation ou de changements comportementaux.<sup>8</sup> Une altération de la conscience, des tremblements des muscles bucco-faciaux, des signes autonomes et des convulsions sont généralement observés pendant une crise.<sup>8</sup>

Dans certains cas, il peut être utile que le propriétaire fasse un enregistrement vidéo pendant un événement. Un questionnaire standardisé pour les propriétaires de chiens présentant les troubles

convulsifs a été créé par le Groupe de travail international vétérinaire sur l'épilepsie<sup>8</sup> et il peut être téléchargé en utilisant le lien suivant :

<http://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-015-0462-1>

Lorsqu'il a été déterminé qu'une crise convulsive est survenue, une numération sanguine, un bilan biochimique sérique et une analyse d'urine complets doivent être réalisés pour contribuer à éliminer les causes métaboliques sous-jacentes.<sup>1,8</sup> Des analyses supplémentaires, notamment les acides biliaires, un bilan thyroïdien et/ou les ratios glucose/insuline, peuvent également être recommandés.<sup>8</sup> Un examen neurologique complet est également important. Les principaux éléments comprennent l'évaluation de la démarche et de la posture, l'état de conscience, les réflexes des nerfs rachidiens et crâniens et une palpation rachidienne.<sup>1</sup> Cela peut contribuer à éliminer les autres causes possibles des crises convulsives. Les chiens présentant des lésions structurales présentent généralement des anomalies à l'examen neurologique, qui peuvent être symétriques ou asymétriques en fonction de la localisation de la lésion.<sup>8</sup> Les chiens présentant des crises convulsives réactives ou métaboliques montrent souvent une atteinte du cerveau antérieur diffuse, bilatérale et parfois symétrique.<sup>8</sup> Les chiens présentant une épilepsie idiopathique montrent généralement des examens neurologiques normaux pendant la période inter-ictale, mais peuvent manifester des déficits significatifs jusqu'à 48 heures après une crise, par conséquent il est important de l'évaluer ou de le réévaluer au moins 48 heures après l'arrêt des comportements liés à la crise.<sup>1</sup>

Si des anomalies neurologiques sont présentes en dehors de la crise et de la phase post-ictale, une lésion structurale peut être suspectée. Dans ce type de cas, une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou une analyse du liquide céphalo-rachidien peut être indiquée. Si un patient est réfractaire aux traitements, des analyses supplémentaires, y compris une IRM, doivent être recommandées.<sup>1,8</sup> Enfin, si un chien présente une première crise d'épilepsie avant l'âge de six mois ou après l'âge de six ans, ou qu'il a présenté un épisode de mal épileptique ou une série de crises, une IRM est nécessaire.<sup>8</sup>

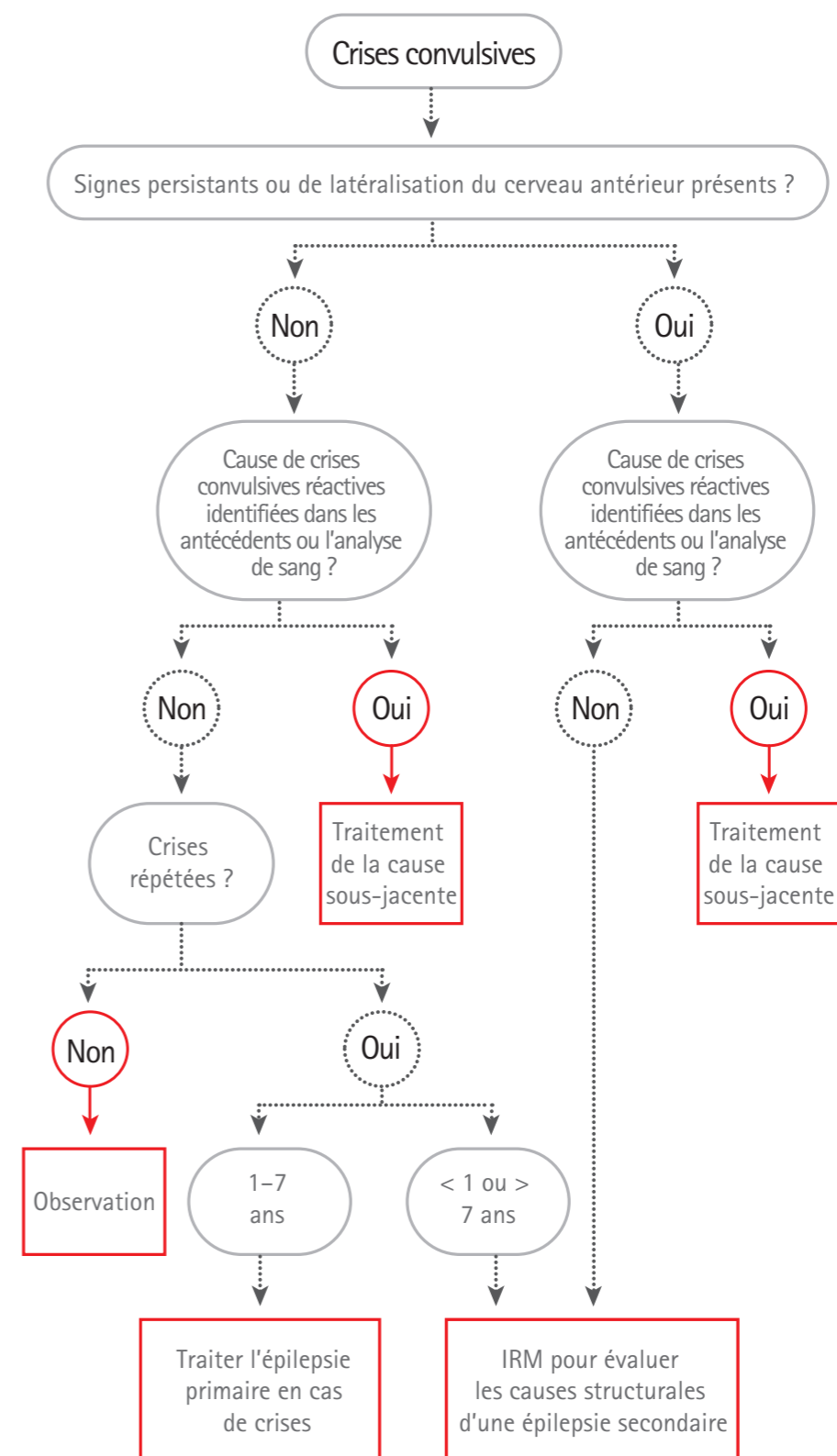


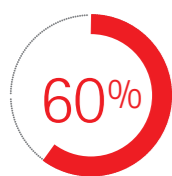
Fig 1: Algorithme diagnostique en cas de crises convulsives

# Traitement de l'épilepsie

L'objectif du traitement antiépileptique est de réduire ou d'éliminer l'activité épileptique, et d'améliorer la qualité de vie du patient et des propriétaires. <sup>21</sup>

D'un point de vue médical, une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50 % est considérée comme un succès thérapeutique. <sup>2,22</sup> Malheureusement, seulement 60 à 80 % des patients répondent de manière adéquate aux traitements. <sup>21</sup> Les raisons de cette activité épileptique réfractaire peuvent être divisées en trois aspects principaux : problèmes liés à la maladie, liés aux médicaments et liés au patient. <sup>21</sup> Des exemples de ces catégories comprennent : maladie cérébrale non diagnostiquée, notamment en relation avec un traumatisme physique ; développement d'une tolérance au médicament ou changement de l'absorption du médicament avec le temps ; et différences liées au patient, notamment polymorphismes génétiques. Chacun de ces éléments doit être envisagé chez un patient qui ne répond pas au traitement ou qui arrête d'y répondre avec le temps.

## Réduction de la fréquence des crises > 50 % = réponse positive au traitement :



Environ les deux tiers des chiens atteints d'EI continuent à présenter des crises convulsives malgré le traitement antiépileptique. <sup>24-26</sup>



Environ 20 % à 30 % restent mal contrôlés (réduction < 50 % de la fréquence des crises) malgré l'utilisation des antiépileptiques standard, phénobarbital et/ou bromure de potassium. <sup>27-29</sup>

Un antiépileptique idéal doit montrer une excellente efficacité, un indice thérapeutique élevé, un faible risque d'effets secondaires et des propriétés pharmacocinétiques lui permettant d'être administré une ou deux fois par jour. <sup>21</sup>

Bien qu'il existe de nombreux antiépileptiques pour le traitement de l'épilepsie canine, il n'existe aucun médicament « idéal » actuellement disponible. En revanche, les vétérinaires doivent équilibrer les bénéfices et les effets secondaires de chaque médicament ainsi que la réponse au traitement, lors de la mise en œuvre du meilleur protocole pour chacun des patients. <sup>11</sup>

Les médicaments peuvent être utilisés isolément (monothérapie) ou en association avec d'autres antiépileptiques pour contrôler l'épilepsie réfractaire ou réduire les doses afin de limiter les effets secondaires. De récentes synthèses concernant les antiépileptiques chez le chien ont indiqué que le phénobarbital, l'imépitoiné et le bromure de potassium par voie orale étaient généralement efficaces dans le traitement de l'épilepsie idiopathique, et que les données sur les autres médicaments étaient insuffisantes ou suggéraient que ces médicaments étaient inefficaces. <sup>2,11</sup> Un succès thérapeutique dans l'épilepsie idiopathique, défini comme une réduction supérieure à 50 % de l'activité épileptique, a été atteint chez 82 % des chiens traités par le phénobarbital, 31 % n'ayant plus présenté de crise, mais 15 % ne montrant aucune amélioration. <sup>11</sup>

Une étude isolée sur le bromure de potassium a indiqué que 74 % des chiens épileptiques ont montré une réduction supérieure à 50 % des crises et 52 % une suppression des crises au cours de l'étude de six mois. L'imépitoiné, qui est autorisée chez le chien en Australie et en Europe, mais pas aux États-Unis, s'est avérée être aussi efficace que le phénobarbital, mais avec une incidence moins élevée des effets secondaires, notamment somnolence, ataxie, polydipsie et hyperphagie. <sup>11</sup>

Tous les antiépileptiques actuellement disponibles présentent des effets indésirables, notamment polyphagie, gain de poids, polydipsie, polyurie, agitation, léthargie et ataxie. <sup>15,23</sup> Les effets secondaires peuvent être transitoires ou persistants,

engager le pronostic vital et peuvent réduire la qualité de vie. En fait, les effets indésirables des antiépileptiques constituent l'une des causes principales citées par les propriétaires d'une réduction de la qualité de vie. <sup>15,17</sup>

Une fréquence élevée des crises épileptiques et un traitement avec un troisième antiépileptique sont également significativement associés à une réduction de la QdV chez les chiens atteints d'EI. <sup>17</sup> En outre, une résistance aux antiépileptiques peut être une source de frustration pour les propriétaires et les vétérinaires.

Des traitements secondaires, c'est-à-dire deux antiépileptiques ou plus, sont souvent utilisés pour augmenter l'efficacité du traitement et/ou réduire les effets secondaires chez certains chiens. Il n'existe que peu d'études de bonne qualité confirmant ce bénéfice. Le Comité de consensus du Collège américain de médecine interne vétérinaire (*American College of Veterinary Internal Medicine, ACVIM*) sur la prise en charge des crises convulsives chez le chien suggère que des antiépileptiques complémentaires peuvent être intéressants s'ils sont utilisés de manière appropriée. Il suggère spécifiquement que les associations avec le phénobarbital, le bromure de potassium, le lévétiracétam et le zonisamide peuvent être bénéfiques dans les cas réfractaires. <sup>11</sup>

La décision d'ajouter un deuxième antiépileptique doit être fondée sur la fréquence et la sévérité des crises, tandis que la sélection des antiépileptiques spécifiques doit être basée sur les mécanismes d'action, la suppression ou la réduction des interactions médicamenteuses et des toxicités additives, ainsi que sur des considérations de l'impact sur la qualité de vie. <sup>11</sup>

Environ les deux tiers des chiens atteints d'EI continuent à présenter des crises malgré le traitement antiépileptique <sup>7,24-26</sup> et environ 20 % à 30 % restent mal contrôlés (réduction < 50 % de la fréquence des crises) malgré l'utilisation des antiépileptiques standard, phénobarbital et/ou bromure de potassium. <sup>27-29</sup>

Trouver une association antiépileptique efficace qui permet de réduire la fréquence des crises à un niveau acceptable ou d'entraîner la suppression des crises peut être un processus de longue durée. De récentes recherches ont indiqué que les taux de réponse globale aux traitements antiépileptiques efficaces étaient de 37 % (un), 11 % (deux) et 6 % (trois) antiépileptiques respectivement (voir Figure 2, page 12). <sup>22</sup>



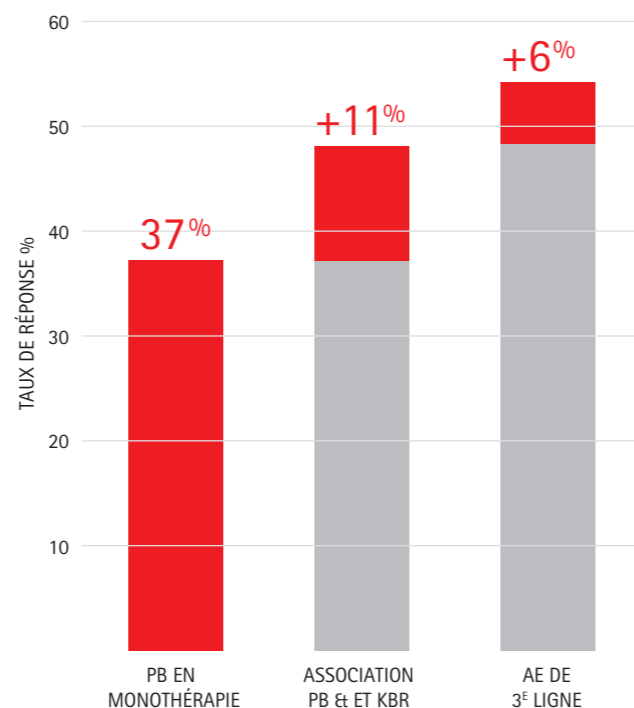


Fig 2: Malheureusement, de nombreux chiens continuent à présenter des crises convulsives malgré une polythérapie.

PB = Phénobarbital

KBR = Bromure de Potassium

AE = Antiépileptique

### Mode d'action des antiépileptiques communs

Le **PHÉNOBARBITAL** augmente l'inhibition synaptique en agissant sur les récepteurs GABA. Il augmente l'action du GABA (neurotransmetteur inhibiteur) et semble également inhiber la libération de glutamate (neurotransmetteur excitateur). Cela contribue à augmenter le seuil épileptogène et réduire la diffusion de l'activité épileptique à partir du foyer épileptique. Le phénobarbital bloque également les canaux calciques, entraînant une réduction de la libération de transmetteurs excitateurs.

Le mécanisme d'action du **BROMURE DE POTASSIUM** n'est pas entièrement élucidé. Le bromure semble se déplacer préférentiellement à travers les membranes neuronales par les canaux calciques activés par le GABA, entraînant une hyperpolarisation des membranes des cellules neuronales. Cela entraîne une stabilisation, une réduction de la décharge épileptique et une diminution de la sensibilité aux foyers épileptiques, entraînant une augmentation du seuil épileptogène.

L'**IMÉPITOÏNE** potentialise l'effet inhibiteur assuré par la médiation du GABA sur le neurone en ciblant le site de liaison des benzodiazépines sur le neurone postsynaptique. Cela supprime la formation d'un potentiel d'action en entraînant le flux des ions chlorure dans le neurone – empêchant ainsi l'activité épileptique de survenir.

Le **LÉVÉTIRACÉTAM** peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antiépileptiques comme le phénobarbital. Son mécanisme d'action est mal compris, mais il semble se lier à une glycoprotéine des vésicules synaptiques, SV2A, dans le cerveau, entraînant la modulation de la libération des neurotransmetteurs synaptiques. Il inhibe également les canaux calciques présynaptiques, réduisant ainsi la libération des neurotransmetteurs et agissant comme un neuromodulateur. En empêchant la synchronisation excessive de l'engagement nerveux et en déprimant l'excitabilité des neurones dans le cerveau, il réduit l'activité épileptique.

Trouver de nouvelles options thérapeutiques pour améliorer le contrôle des crises convulsives est par conséquent de la plus haute importance. Le Comité de consensus de l'ACVIM sur la prise en charge des crises convulsives chez le chien a par conséquent considéré l'option nutritionnelle comme un traitement complémentaire chez les chiens épileptiques.

Le meilleur traitement alimentaire connu pour les personnes épileptiques est un régime cétogène, riche en graisses, et faible en glucides et en protéines.

Lorsqu'un aliment de ce type a été administré à des chiens présentant une épilepsie idiopathique résistante, aucun bénéfice n'a été observé<sup>60</sup>. Au contraire, trois des neuf chiens ayant reçu l'aliment cétogène riche en graisses ont développé une pancréatite. De même, lorsqu'une supplémentation en acides gras oméga-3 a été donnée à des chiens présentant une épilepsie idiopathique, aucun effet n'a été observé sur la fréquence ou la sévérité des crises. En revanche, un aliment cétogène basé sur des triglycérides à chaîne moyenne (TCM) a entraîné une diminution de la fréquence des crises et du nombre total de jours par mois avec crises par rapport à un aliment de contrôle.<sup>12,45</sup> Des détails complémentaires sur l'aliment et les bénéfices potentiels des TCM sont fournis dans la section concernant l'aliment cétogène à base de triglycérides à chaîne moyenne pour la prise en charge de l'épilepsie.

## Effet de l'épilepsie sur la qualité de vie

L'épilepsie canine peut avoir un effet significativement négatif sur la qualité de vie du chien et du propriétaire.

Selon une enquête menée auprès de propriétaires de chiens épileptiques, la fréquence des jours avec crises exerce un impact supérieur sur les mesures de QdV par rapport à la sévérité des crises, une fréquence supérieure des crises étant associée à une diminution de la QdV du chien.<sup>17</sup> La tolérance des propriétaires de chiens concernant la fréquence des crises varie selon les études. Une fréquence d'une crise tous les 3 à 6 mois a été acceptable pour la plupart des propriétaires de chiens épileptiques dans une étude<sup>15</sup>, mais dans une autre, seule l'absence totale de crise a été satisfaisante.<sup>17</sup>

Un autre facteur affectant la QdV perçue est constitué par les effets secondaires provoqués par les antiépileptiques. Les effets secondaires induits par les antiépileptiques, augmentation de la soif, somnolence ou agitation, ou perte de coordination (chancellement) pendant la marche, ont tous été associés à une réduction de la QdV. Parmi ceux-ci, la perte de la coordination et l'augmentation du temps de sommeil ont exercé l'impact négatif le plus élevé sur la QdV perçue. L'utilisation de différents antiépileptiques n'a que peu d'impact sur la QdV perçue, mais l'utilisation de multiples antiépileptiques (au moins trois) a eu un impact négatif sur la QdV perçue.<sup>17</sup>

La plupart des chiens atteints d'EI présentent certains changements comportementaux, notamment une augmentation de la peur et de l'anxiété, des troubles de l'attachement, une perception anormale et une agressivité défensive.<sup>13,22</sup> Les chiens affectés agissent de manière plus anxieuse dans des cadres non familiers

ou lorsqu'ils sont exposés à des personnes ou d'autres chiens inconnus ; et ils agissent de manière plus agressive dans ces circonstances. Ces états émotionnels négatifs et cette réduction des interactions sociales suggèrent un effet indésirable sur la QdV.<sup>22</sup>

Outre l'effet de l'épilepsie sur la QdV du chien, des recherches ont montré que la QdV du propriétaire/soignant du chien était directement liée à la QdV perçue du chien. Les soignants indiquant une diminution de la QdV de leur chien épileptique ont eu plus de risques d'indiquer une diminution de leur propre QdV.<sup>17</sup> Du point de vue du propriétaire, la QdV du chien, la fréquence acceptable des crises et des effets indésirables acceptables des antiépileptiques ont été les trois principales préoccupations des propriétaires de chiens épileptiques.<sup>15</sup> Par conséquent, l'optimisation du contrôle des crises et du traitement antiépileptique n'affectera pas seulement la QdV perçue du chien épileptique, mais également la QdV de la personne qui s'en occupe.<sup>17</sup>

### Les trois principales préoccupations des propriétaires de chiens épileptiques sont :

- La qualité de vie du chien
- Atteindre une fréquence de crises acceptable
- Diminuer/supprimer les effets secondaires des antiépileptiques.

## Effet de l'épilepsie sur le métabolisme énergétique cérébral

Dans des conditions physiologiques normales, le cerveau est unique du fait qu'il dépend presque complètement du glucose pour son énergie et nécessite un apport continu. Le métabolisme glucidique permet la production d'ATP, ainsi que des substrats pour générer les neurotransmetteurs.<sup>30</sup> (Fig. 3)

**Le métabolisme glucidique cérébral est perturbé chez les patients présentant une épilepsie ou d'autres affections associées à une activité convulsive**<sup>31-36</sup>. Bien que l'utilisation de l'énergie augmente au cours d'une crise convulsive, un hypométabolisme glucidique a été constamment mis en évidence au cours de la période inter-ictale chez des patients humains atteints d'épilepsie focale.<sup>35-37</sup> Les régions hypométaboliques détectées à l'aide de la tomographie par émission de positons au 2-désoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose (18F-FDG TEP) montrent une corrélation avec les zones épileptogènes chez les patients humains.<sup>35,37</sup> Bien qu'il existe souvent une zone étendue de réduction du métabolisme glucidique, les zones de déclenchement inter-ictales sont situées au niveau des sites présentant l'hypométabolisme le plus sévère. De même, les chiens présentant une épilepsie idiopathique ou juvénile montrent une réduction de l'utilisation du glucose dans différentes localisations du cerveau pendant la période inter-ictale, détectées par 18F-FDG TEP.<sup>31,32</sup> Comme chez les patients humains, la localisation de l'hypométabolisme glucidique semble indiquer les foyers épileptiques.

De nombreuses théories ont été proposées pour expliquer l'hypométabolisme observé dans les cerveaux épileptiques. Parmi celles-ci : une perte neuronale provoquée par une activité épileptique chronique, une réduction de l'activité synaptique due à une réduction des connexions neuronales, une réduction de la densité synaptique dans les voies associées au déclenchement et à la diffusion des crises convulsives, et des processus inhibiteurs inter-ictaux.<sup>32,38</sup> Cependant, à l'heure actuelle, aucune théorie n'a été confirmée de manière adéquate.<sup>37,39</sup> Récemment, une forte association entre l'hypométabolisme glucidique et la fonction énergétique cellulaire mitochondriale a été décrite.<sup>39</sup>

Chez les enfants bénéficiant d'un traitement chirurgical pour leur épilepsie, il a été observé une réduction significative du complexe IV et une tendance ( $p < 0,10$ ) à une réduction des complexes II et III dans les mitochondries des zones hypométaboliques.<sup>39</sup>

La sévérité de l'hypométabolisme détectée par 18F-FDG TEP dépend du temps écoulé depuis la dernière crise.<sup>37,40</sup> Le volume des zones affectées est influencé par le type de crise, des zones plus importantes d'hypométabolisme étant détectées après des crises généralisées. En outre, le volume des zones hypométaboliques augmente avec le nombre croissant de crises et l'allongement de la durée de l'épilepsie, ce qui suggère fortement des lésions évolutives.<sup>37,41</sup> Des zones d'hypométabolisme glucidique au-delà des zones ictales peuvent contribuer aux déficits fonctionnels de la cognition et du comportement chez les patients épileptiques.<sup>42-44</sup>

Un traitement efficace de l'épilepsie par un antiépileptique, le lévétiracétam, a entraîné une augmentation du métabolisme glucidique cérébral régional, bien que le même antiépileptique chez des patients non répondants n'ait montré aucune augmentation du métabolisme.<sup>45</sup> Il n'a pas été déterminé si l'augmentation du métabolisme était une cause ou une conséquence de l'amélioration clinique, mais cela suggère que les traitements susceptibles de corriger l'hypométabolisme glucidique ou d'apporter des sources alternatives d'énergie pourraient présenter un intérêt.

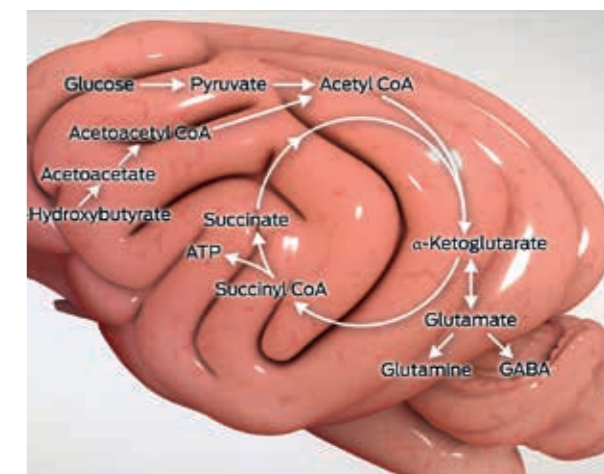


Fig 3. Représentation du métabolisme glucidique dans le cerveau.



# Triglycérides à chaîne moyenne – source d'énergie alternative pour le métabolisme énergétique cérébral

En cas d'altération du métabolisme du glucose, les neurones peuvent avoir besoin d'une source alternative d'énergie. Les lipides constituent la source d'énergie la plus concentrée, fournissant deux fois plus d'énergie par gramme que le glucose ou les protéines.

Cependant, contrairement aux autres organes, le cerveau dispose d'une capacité limitée pour utiliser les acides gras à chaîne longue comme source d'énergie. Il a été considéré à un moment que cela était dû à l'incapacité des acides gras à traverser la barrière hémato-méningée, mais cela a depuis été infirmé : les acides gras non estérifiés saturés et non saturés peuvent facilement traverser la barrière hémato-méningée.<sup>46</sup> En revanche, il apparaît que les mitochondries des neurones présentent une faible capacité enzymatique pour la bêta-oxydation des acides gras à chaîne longue.<sup>46</sup> Un autre facteur contributif est la pression en oxygène. L'oxydation des acides gras nécessite davantage d'oxygène que l'oxydation du glucose.

La pression en oxygène dans le cerveau est relativement faible et non uniforme, et elle est supérieure dans la substance grise que dans la substance blanche. La consommation en oxygène supérieure associée à l'oxydation des acides gras augmente le risque d'hypoxie nerveuse, et constitue un facteur limitant pendant l'activité électrique neuronale. Pendant les périodes d'activité cérébrale comprenant des décharges neuronales soutenues, les besoins énergétiques dépassent la synthèse oxydative d'ATP et la synthèse glycolytique anaérobie d'ATP devient plus importante.<sup>46</sup> Les acides gras ne sont simplement pas en mesure de répondre à cette demande énergétique immédiate. Outre ces limitations, des preuves suggèrent que la bêta-oxydation des acides gras à chaîne longue augmente également le risque de stress oxydatif.<sup>46</sup>

Malgré ces limitations dues aux acides gras à chaîne longue, les acides gras à chaîne moyenne (AGCM) peuvent être facilement oxydés dans les astrocytes<sup>47</sup> et apporter une source alternative d'énergie. **Les recherches suggèrent que les AGCM exercent des effets anticonvulsivants et, en outre, que les AGCM alimentaires apportent une source de corps cétoniques provenant du foie pouvant constituer une source d'énergie alternative.**<sup>48-50</sup>

Les corps cétoniques peuvent remplacer une grande partie des besoins en glucose, en apportant jusqu'à 60 % des besoins énergétiques du cerveau pendant un jeûne prolongé.<sup>46</sup> Les cétones synthétisées dans le foie traversent facilement la barrière hémato-méningée où elles peuvent être converties en acétyl-coA et entrer dans le cycle de Krebs pour être oxydées. Les cellules nerveuses peuvent oxyder les corps cétoniques de façon 7 à 9 fois supérieure au glucose.<sup>46</sup> (Fig 4)

Le lactate est un autre métabolite qui peut fournir de petites quantités d'énergie pour le tissu cérébral. Cela a été le plus étudié en utilisant un modèle d'effort, qui a entraîné une augmentation des concentrations sanguines de lactate. Dans ce scénario, l'absorption et l'oxydation du lactate par le cerveau augmentent, tandis que l'absorption du glucose diminue.<sup>51,52</sup> En outre, il est désormais établi que les neurones utilisent le lactate produit par les astrocytes dans le cerveau.<sup>53</sup> Cependant, le lactate s'accumule au cours des crises convulsives, contribuant à une acidose,<sup>54</sup> c'est pourquoi une supplémentation en lactate ne semble pas une option viable pour alimenter le cerveau. (Fig 5)

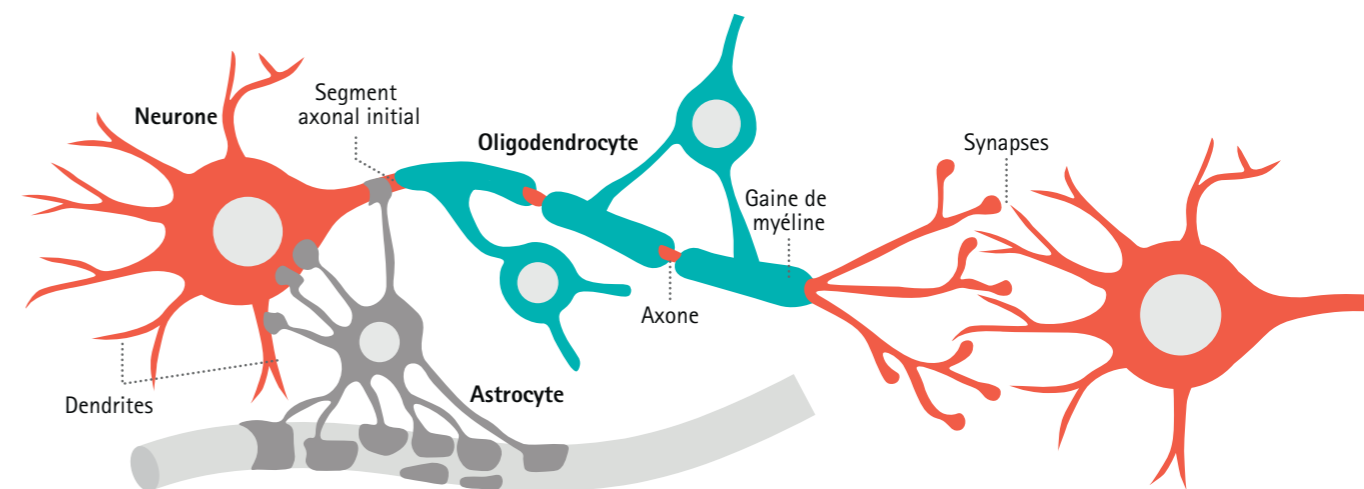


Fig 4. Différents types cellulaires dans le cerveau et relation relative à l'énergie

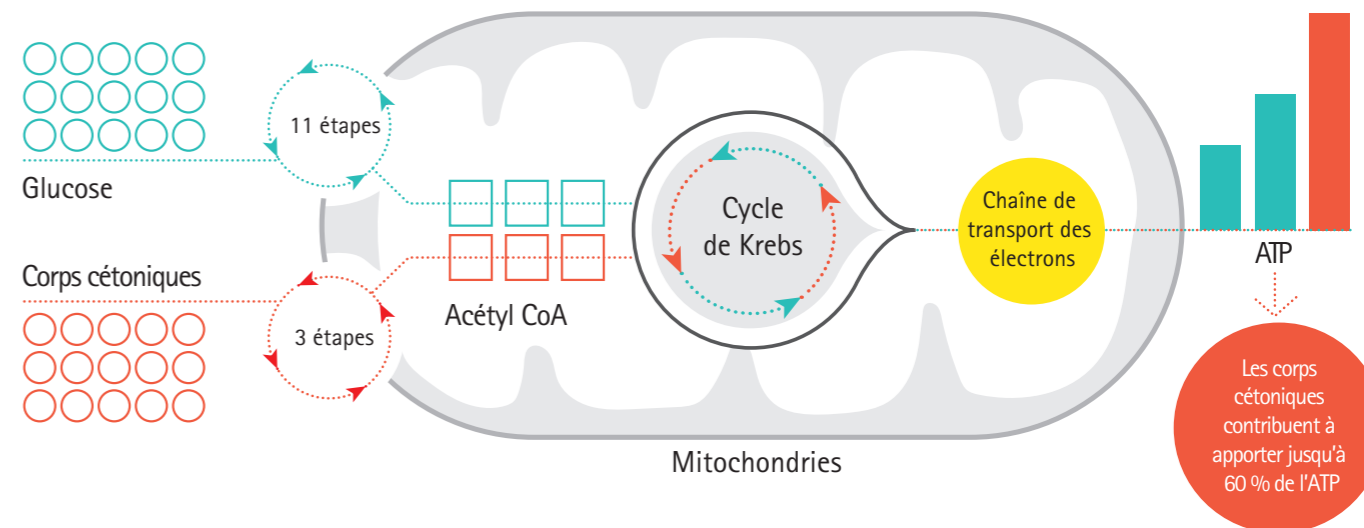


Fig 5: Métabolisme du glucose et des corps cétoniques dans les mitochondries neuronales

## Aliment à base de triglycérides à chaîne moyenne pour la prise en charge de l'épilepsie

Le bénéfice des cétones dans la prise en charge de l'épilepsie a été identifié pour la première fois il y a 90 ans, comme moyen de mimer les bénéfices du jeûne sur le contrôle des crises d'épilepsie.<sup>55</sup> Il est possible de stimuler la production hépatique de cétones par le jeûne ou par la consommation d'aliments riches en lipides, pauvres en glucides et en protéines. Les aliments cétogènes classiques utilisés pour la prise en charge de l'épilepsie contiennent un rapport lipides sur glucides plus protéines de 4:1 à 3:1, et ils sont distribués pour apporter seulement 75 % à 80 % des besoins caloriques quotidiens.<sup>56</sup> Lorsque les glucides ou les autres précurseurs du glucose (par exemple, acides aminés) manquent, le foie augmente la production de corps cétoniques, les libère dans la circulation afin qu'ils soient utilisés comme source d'énergie par différents tissus, y compris le cerveau et les tissus nerveux.

De multiples études et essais cliniques chez les patients humains épileptiques ont démontré l'efficacité des corps cétoniques contre les crises d'épilepsie, bien que des taux de réponse largement différents aient été rapportés.<sup>55,57</sup> Dans une étude clinique, 27 % des enfants ont montré une réduction supérieure à 50 % de la fréquence des crises en trois mois, dont 5 % une réduction supérieure à 90 % avec des aliments cétogènes. Chez les enfants encore dans l'étude après 12 mois, il a été observé une réduction médiane de la fréquence des crises d'environ deux tiers.<sup>55</sup> D'autres études ont indiqué des taux d'absence de crises de 55 %, et des réductions de la fréquence des crises de 85 %.<sup>57</sup>

Les aliments cétogènes ne sont toutefois pas sans poser de problème, car des effets indésirables sont fréquemment rapportés. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des problèmes gastro-intestinaux, et les taux d'attrition sont élevés dans les études publiées sur les aliments cétogènes à cause des intolérances alimentaires et d'une absence d'efficacité observée.<sup>57</sup> Dans une étude contrôlée chez des enfants épileptiques, les effets secondaires rapportés au cours des trois premiers mois de l'étude ont inclus : vomissements (27 %), diarrhée et/ou douleur abdominale (15 %), constipation (30 %), manque d'énergie (26 %), faim (29 %) et problèmes de goût (19 %).<sup>55</sup> Les aliments cétogènes sont hautement restrictifs et, chez certains patients, les coûts psychosociaux nécessaires pour suivre un régime

strict prévalent sur les bénéfices observés : 46 % des sujets de l'étude avaient interrompu l'aliment à la fin de la première année.<sup>55</sup> Comme les autres régimes hautement restrictifs, les aliments cétogènes ont également été associés à des carences nutritionnelles.<sup>56</sup>

Bien que les aliments cétogènes aient été utilisés avec un succès clinique satisfaisant pendant plusieurs décennies, leur mécanisme d'action est encore mal compris.<sup>58</sup> De récentes études suggèrent que les aliments cétogènes n'influencent pas seulement le métabolisme énergétique, mais modifient également les acides aminés neurotransmetteurs cérébraux. L'acide gamma aminobutyrique (GABA) cérébral, un neurotransmetteur inhibiteur, a été augmenté et le glutamate, un acide aminé qui sert de neurotransmetteur excitateur, a été diminué chez des rats recevant un aliment cétogène. En outre, les acides aminés cétogènes ramifiés, la leucine et l'isoleucine, suffisamment longs pour être bénéfiques dans l'encéphalopathie hépatique et d'autres troubles du système nerveux central, ont été augmentés dans le cerveau de rats recevant l'aliment cétogène.<sup>56</sup> Tous ces changements métaboliques peuvent contribuer aux bénéfices antiépileptiques attribués aux aliments cétogènes.

Les aliments cétogènes riches en lipides ont été utilisés pour la prise en charge de crises convulsives réfractaires chez les enfants pendant de nombreuses années. Cependant, peu d'études ont évalué les aliments cétogènes chez le chien. Les chiens ne deviennent pas cétoniques à la suite d'une utilisation efficace des cétones. Lorsque des précurseurs des cétones sont administrés à des chiens, ils sont rapidement métabolisés et cela n'entraîne pas de cétose.<sup>56</sup> Une étude a évalué l'utilisation d'un aliment cétogène classique chez des chiens épileptiques. Bien qu'une augmentation du  $\beta$ -hydroxy butyrate (BHB) sérique ait été documentée, aucune différence dans l'activité épileptique n'a été observée avec cet aliment cétogène.<sup>60</sup> Au contraire, trois chiens sur neuf recevant l'aliment cétogène riche en lipides ont développé une pancréatite.<sup>11</sup>

Plus récemment, un aliment cétogène à base de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) a été évalué chez des chiens épileptiques. Les TCM sont plus cétogènes pour les hommes et les chiens, par rapport aux acides gras à chaîne longue traditionnels.<sup>61</sup>

## Triglycérides à chaîne moyenne – un nouveau mécanisme d'action contre l'épilepsie

Les triglycérides à chaîne moyenne (TCM), notamment l'acide décanoïque, ont été utilisés pour leurs effets anticonvulsivants. Une récente étude innovante a révélé le mécanisme d'action de l'acide décanoïque comme un antagoniste non compétitif des récepteurs AMPA (Fig. 6). Aux concentrations thérapeutiques, cela a entraîné une inhibition directe de la neurotransmission excitatrice, et par conséquent un effet anticonvulsivant.<sup>62</sup>

Cela est en contradiction avec la plupart des antiépileptiques utilisés en médecine vétérinaire qui fonctionnent en augmentant les voies inhibitrices du cerveau, ce qui malheureusement contribue également aux effets secondaires, notamment sédation et ataxie.<sup>10,11</sup> Il a été montré que l'acide décanoïque traversait facilement la barrière hémato-méningée, selon une proportion de 60 % à 80 % de la concentration sérique.<sup>63</sup> Un autre mécanisme potentiellement intéressant pourrait être expliqué par la prolifération mitochondriale régulée positivement par l'acide décanoïque<sup>64</sup> et par conséquent une protection contre le dysfonctionnement mitochondrial, qui peut être observé en cas d'activité épileptique intense.

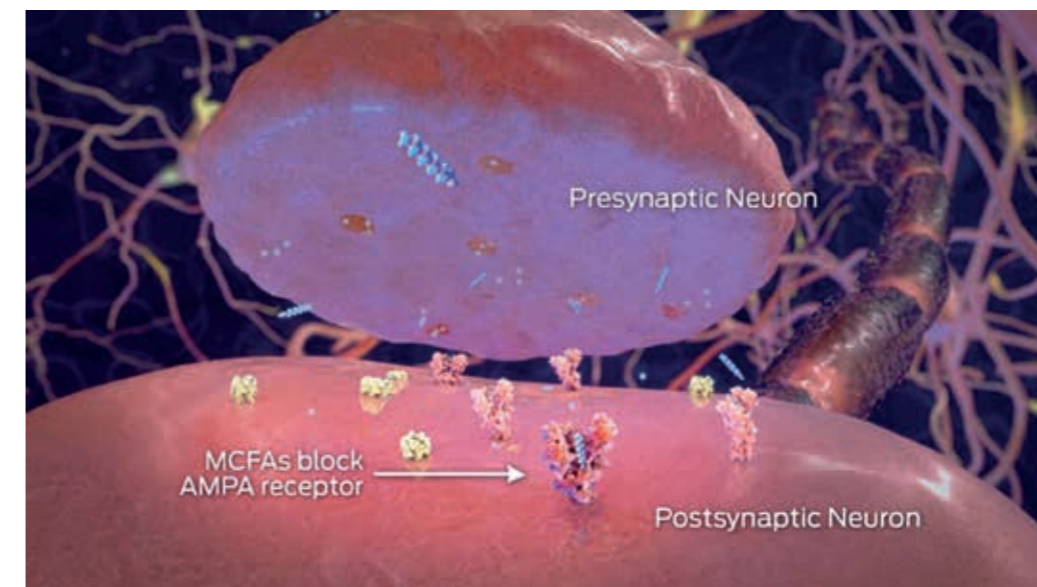


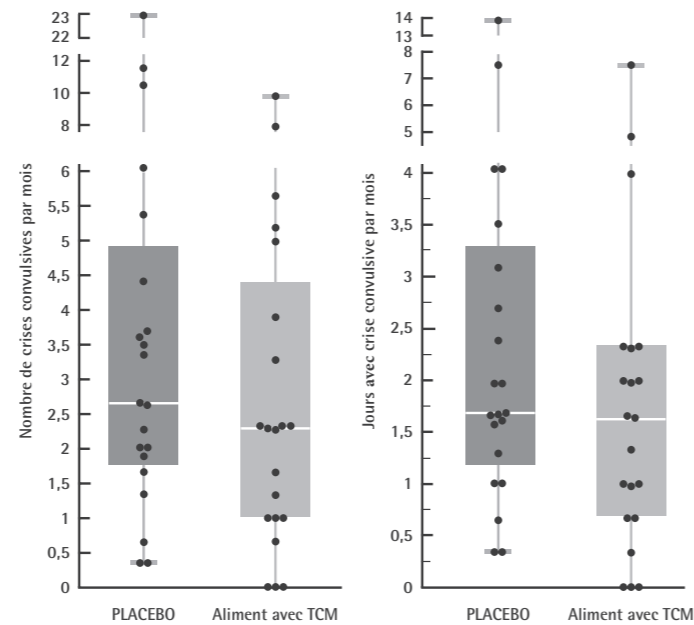
Fig 6: Nouveau mécanisme d'action proposé des TCM comme inhibiteurs du récepteur AMPA dans le neurone postsynaptique.

# Étude clinique

Trente et un chiens de différentes races présentant une épilepsie idiopathique ont été inclus dans une étude croisée randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle afin d'évaluer l'impact d'un aliment contenant de l'huile de TCM. <sup>61</sup> Les chiens inclus dans l'étude devaient avoir présenté au moins trois épisodes convulsifs au cours de la période de trois mois précédant le début de l'étude, malgré l'utilisation d'au moins un antiépileptique. Les chiens acceptés dans l'étude ont été randomisés pour recevoir l'aliment contenant 5,5 % d'huile de TCM ou un aliment "placebo" très similaire à base de lard, contenant des triglycérides à chaîne longue (TCL) au lieu des TCM. Les chiens ont reçu leur aliment assigné pendant trois mois, puis ont échangé avec l'autre aliment pendant trois mois supplémentaires. Les chiens n'ayant pas achevé l'étude (n = 10) étaient autant à prendre l'aliment avec TCM et le placebo, laissant 21 chiens ayant achevé les deux phases de l'étude croisée.

Les données ont montré que l'aliment à base d'huile de TCM à 5,5 % a entraîné moins d'épisodes convulsifs et moins de jours avec crises au cours de la période de traitement de trois mois, par rapport à l'aliment de contrôle <sup>61</sup> (Fig. 7). 71 % des chiens ont montré une réduction de la fréquence des crises convulsives, 48 % des chiens ont montré une réduction supérieure ou égale à 50 % de la fréquence des crises convulsives, 14 % ont montré une disparition totale des crises convulsives. Dans la mesure où de nombreux chiens ont présenté des séries de crises, le nombre de jours avec crises a également été évalué, et il a également diminué de manière significative avec l'aliment à base d'huile de TCM. L'aliment à base d'huile de TCM a entraîné une élévation significative de la concentration sanguine de  $\beta$ -hydroxybutyrate (un corps cétonique) par rapport à l'aliment placebo. Le délai avant d'observer une réponse a également été intéressant, dans la mesure où il a commencé immédiatement le jour 1 après l'introduction de l'aliment à base de TCM.

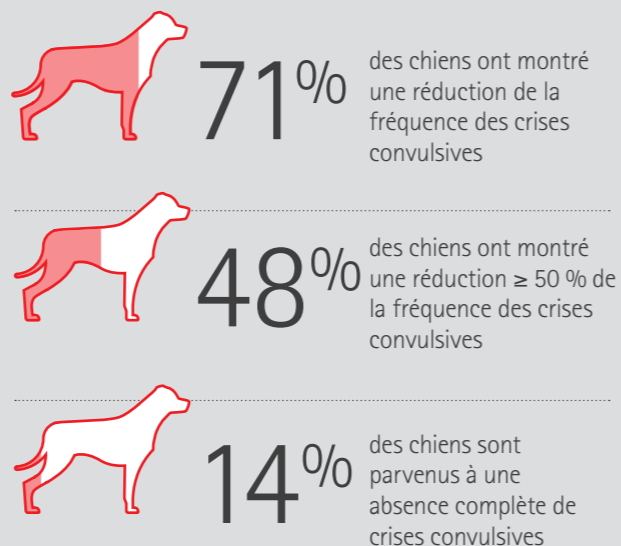
Sur la base de ces données, un aliment contenant de l'huile de TCM pourrait être un complément utile dans la prise en charge des chiens présentant une épilepsie idiopathique. (Fig.8)



**Fig 7:** D'après : Law TH, et al. A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Br J Nutr.* 2015 Nov 14;114(9):1438-47.

Les résultats ont montré que les chiens recevant un aliment enrichi en TCM ont présenté une réduction du nombre de crises par mois et du nombre de jours avec crises par mois.

La plupart des chiens présentant une épilepsie idiopathique ont montré une réduction de la fréquence des crises convulsives en 90 jours lorsqu'ils ont reçu l'aliment à l'étude contenant l'huile de TCM, en complément du traitement vétérinaire



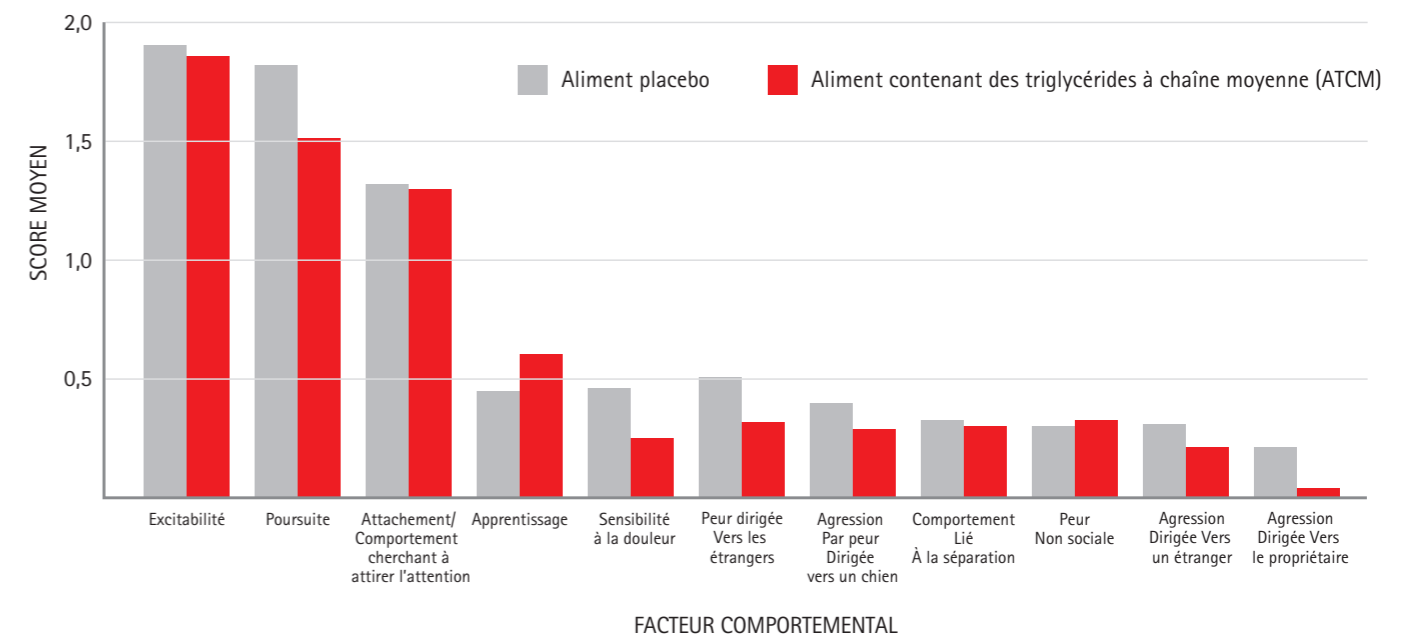
Outre les crises, l'impact de cet aliment cétogène à base de TCM sur les comorbidités neurocomportementales de l'EI canine a été évalué. <sup>65</sup> Au-delà des crises, l'épilepsie est fortement associée à des changements neurocomportementaux chez les personnes et les chiens. Il a été précédemment établi que les chiens atteints d'EI présentent certains changements comportementaux, notamment une augmentation de la peur et de l'anxiété, des troubles de l'attachement, une perception anormale et une agressivité défensive. <sup>12,13</sup> Les troubles psychiatriques sont fréquents chez les personnes épileptiques, la dépression, l'anxiété, le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) étant les plus fréquents. <sup>65</sup>

Près de 20 % des adultes atteints d'EI ont présenté un TDAH, qui a été associé à une augmentation de la morbidité psychosociale et une QdV inférieure. <sup>66</sup> L'hyperactivité est cinq fois plus prévalente chez les enfants atteints d'épilepsie par rapport aux enfants non épileptiques. <sup>65</sup> Les comportements de type TDAH se produisent également chez les animaux atteints d'épilepsie. Chez le chien, les comportements de

type TDAH sont reconnus comme une excitabilité/impulsivité et une inattention. <sup>67,68</sup> Chez les chiens Lagotto Romagnolo, des comportements de type TDAH ont été plus marqués chez les chiens présentant des antécédents d'épilepsie juvénile. <sup>68</sup>

Parallèlement à l'évaluation de l'impact de l'aliment cétogène à base de TCM sur les crises épileptiques, l'impact sur les comorbidités neurocomportementales a également été évalué. <sup>65</sup> **L'aliment à base de TCM a entraîné une amélioration significative des comportements de type TDAH avec une réduction des comportements de poursuites et de peur dirigés vers les étrangers. L'apprentissage, qui a été très faible pour tous les chiens épileptiques, s'est également amélioré avec l'aliment à base de TCM, bien que ce paramètre n'ait pas atteint la significativité statistique dans cette étude de petite échelle.**

Il a été suggéré que les améliorations des comportements de type TDAH pourraient être liées à des effets potentiellement anxiolytiques des aliments cétogènes. <sup>65</sup>



**Fig 8:** Comparaison des scores comportementaux pour les facteurs comportementaux C-BARQ entre un placebo et un aliment à base de TCM. Des réductions significatives ont été observées dans les facteurs comportementaux, c'est-à-dire la poursuite et la peur dirigée vers les étrangers (p < 0,05)

RMA Packer et al / *Epilepsy & Behaviour* 55 (2016) 62-68

L'épilepsie idiopathique (EI) est la forme la plus fréquente d'épilepsie canine. Bien que de multiples médicaments antiépileptiques soient disponibles, de nombreux chiens ne montrent pas de résolution adéquate de l'activité épileptique. Le métabolisme énergétique cérébral est perturbé dans l'EI, entraînant une réduction du métabolisme glucidique. Les cétones, dérivées des acides gras, apportent une source d'énergie alternative au cerveau. Les aliments cétogènes ont été utilisés pour contribuer à la prise en charge de l'EI chez les enfants depuis plusieurs décennies, mais les aliments cétogènes traditionnels riches en lipides n'ont pas été efficaces chez les chiens.

De récentes études ont démontré qu'un aliment cétogène à base de TCM pouvait être utilisé pour améliorer la prise en charge de l'EI chez les chiens. Cet aliment a été associé à des améliorations significatives de la fréquence des crises ainsi que des comorbidités neurocomportementales associées, chez les chiens présentant une EI réfractaire. Sur la base de ces données, un aliment cétogène à base de TCM pourrait être un complément utile dans la prise en charge des chiens présentant une EI.

- Moore SA. A clinical and diagnostic approach to the patient with seizures. *Topics Companion Med* 2013;28:46-50.
- Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy--a systematic review. *BMC Vet Res* 2014 Oct 22;10:257.
- Heske L, Nodtvedt A, Jaderlund KH, et al. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J* 2014;202:471-476.
- Hulsmeyer VI, Fischer A, Mandigers PJJ, et al. International veterinary epilepsy task force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res* 2015;11:175.
- Mariani CL. Terminology and classification of seizures and epilepsy in veterinary patients. *Topics Companion Med* 2013;28:34-41.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
- Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report of epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* 2015;11:182.
- De Risio L, Bhatti S, Muñana K, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res* 2015 Aug 28;11:148.
- Skerritt G. Canine Epilepsy. *In Practice* 1988;10:27-30.
- Bhatti S, De Risio L, Muñana KR, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res* 2015.
- Podell M, Volk HA, Berendt M, et al. 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *J Vet Intern Med* 2016;30:477-490.
- Packer RMA, Volk HA. Epilepsy beyond seizures: a review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs. *Vet Rec* 2015;177:306-315.
- Shihab N, Bowen J, Volk HA. Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2011;21:160-167.
- Berendt M, Gredal H, Ersbøll AK, et al. Premature Death, Risk Factors, and Life Patterns in Dogs with Epilepsy. *J Vet Intern Med* 2007;21:754-759.
- Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract* 2006;47:574-581.
- Wessmann A, Volk H, Parkin T, et al. Living with canine idiopathic epilepsy: a questionnaire-based evaluation of quality of life. Proceedings of the 24th Symposium ESVN-ECVN. *J Vet Intern Med* 2012;26:823-852.
- Wessmann A, Volk HA, Packer RM, et al. Quality-of-life aspects in idiopathic epilepsy in dogs. *Vet Rec* 2016.
- Mellersh CS. Genetic Testing in Canine and Feline Epilepsy. In: British Small Animal Veterinary Association Congress, Birmingham, UK 2010.
- Packer RMA, Shihab NK, Torres BBJ, et al. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PLoS ONE* 2014.
- Fredso N, Koch BC, Toft N, Berendt M. Risk factors for survival in a university hospital population of dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med* 2014;28:1782-1788.
- Podell M. Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Topics Companion Med* 2013;28:59-66.
- Packer RMA, Shihab NK, Torres BBJ, et al. Responses to successive anti-epileptic drugs in canine idiopathic epilepsy. *Vet Rec* 2015.
- Suiter EJ, Packer RM, Volk HA. Comparing the effects of first-line antiepileptic drugs on the gait of dogs with idiopathic epilepsy. *Vet Rec* 2016;178:652.
- Heynold Y, Faissler D, Steffen F, et al. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 Labrador Retrievers: a long-term study. *J Small Anim Pract* 1997;38:7-14.
- Arrol L, Penderis J, Garosi L, et al. Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. *Vet Rec* 2012;170:335.
- Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, et al. A Cross-Sectional Study of Epilepsy in Danish Labrador Retrievers: Prevalence and Selected Risk Factors. *J Vet Intern Med* 2002;16:262-268.
- Trepanier L, Schwark W, Van Schoick A, et al. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996). *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:1449-1453.
- Schwartz-Porsche D, Löscher W, Frey H. Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *J Vet Pharmacol Ther* 1985;8:113-119.
- Podell M, Fenner W. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med* 1993;7:318-327.
- Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci* 2013;36:587-597.
- Viitmaa R, Haaparanta-Solin M, Snellman M, et al. Cerebral glucose utilization measured with high resolution positron emission tomography in epileptic Finnish Spitz dogs and healthy dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2014;55:453-461.
- Jokinen TS, Haaparanta-Solin M, Viitmaa R, et al. FDG-PET in healthy and epileptic Lagotto Romagnolo dogs and changes in brain glucose uptake with age. *Vet Radiol Ultrasound* 2014;55:331-341.
- Eom KD, Lim CY, Gu SH, et al. Positron emission tomography features of canine necrotizing meningoencephalitis. *Vet Radiol Ultrasound* 2008;49:595-599.
- Kang BT, Kim SG, Lim CY, et al. Correlation between fluorodeoxy-glucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging findings of non-suppurative meningoencephalitis in 5 dogs. *Can Vet J* 2010;184:986-992.
- Kim YK, Lee DS, Lee SK, et al. Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: quantitative analysis of 18F-FDG PET using SPM. *J Nucl Med* 2003;44:1006-1012.
- Galazzo IB, Mattoli MV, Pizzini FB, et al. Cerebral metabolism and perfusion in MR-negative individuals with refractory focal epilepsy assessed by simultaneous acquisition of 18F-FDG PET and arterial spin labeling. *Neuroimage Clin* 2016;11:648-657.
- Henry TR, Votaw JR. The role of positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in the evaluation of the epilepsies. *Neuroimage Clin N Am* 2004;14:517-535.
- Casse R, Rowe CC, Newton M, Berlangieri SU, Scott AM. Positron emission tomography and epilepsy. *Mol Imaging Biol* 2002;4:338-351.
- Tenney JR, Rozhkov L, Horn P, Miles L, Miles MV. Cerebral glucose hypometabolism is associated with mitochondrial dysfunction in patients with intractable epilepsy and cortical dysplasia. *Epilepsia* 2014;55:1415-1422.
- Tepmongkol S, Srikiyvalaikul T, Vasavidi P. Factors affecting bilateral temporal lobe hypometabolism on 18F-FDG PET brain scan in unilateral medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:386-389.
- Akman CI, Ichise M, Olsavsky A, et al. Epilepsy duration impacts on brain glucose metabolism in temporal lobe epilepsy: results of voxel-based mapping. *Epilepsy Behav* 2010;17:373-380.
- Tang Z, Chen Z, Zhai Q, et al. Correlation between interictal cerebral glucose hypometabolism and IQ in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;31:15-18.
- Juhász C, Behen ME, Muzik O, et al. Bilateral medial prefrontal and temporal neocortical hypometabolism in children with epilepsy and aggression. *Epilepsia* 2001;42:991-1001.
- Ferrie CD, Madigan C, Tilling K, et al. Adaptive and maladaptive behaviour in children with epileptic encephalopathies: correlation with cerebral glucose metabolism. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:588-595.
- Kim SH, Lim S-C, Kim W, et al. Changes in background electroencephalography and regional cerebral glucose metabolism in focal epilepsy patients after 1-month administration of levetiracetam. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;11:215-223.
- Schonfeld P, Reiser G. Why does brain metabolism not favor burn-ing of fatty acids to provide energy? - Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 2013;33:1493-1499.
- Ebert D, Haller RG, Walton ME. Energy contribution of octanoate to intact rat brain metabolism measured by 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci* 2003;23:5928-5935.
- Wlaz P, Socala K, Nieoczym D, et al. Acute anticonvulsant effects of capric acid in seizure tests in mice. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;57:110-116.
- Chang P, Terback N, Plant N, et al. Seizure control by ketogenic di-et-associated medium chain fatty acids. *Neuropharm* 2013;69:105-114.
- Pan Y, Larson B, Araujo JA, et al. Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. *Brit J Nutr* 2010;103:1746-1754.
- Quistorff B, Secher NH, VanLieshout JJ. Lactate fuels the human brain during exercise. *FASEB J* 2008;22:3443-3449.
- Kemppainen J, Aalto S, Fujimoto T, et al. High intensity exercise decreases global brain glucose uptake in humans. *J Physiol* 2005 DOI: 10.1113/jphysiol.2005.091355.
- Occhipinti R, Somersalo E, Calvetti D. Astrocytes as the glucose shunt for glutamatergic neurons at high activity: an in silico study. *J Neurophysiol* 2009;101:2528-2538.
- Yang H, Wu J, Guo R, et al. Glycolysis in energy metabolism during seizures. *Neural Regen Res* 2013;8:1316-1326.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1109-1117.
- Larsen JA, Owens TJ, Fascetti AJ. Nutritional management of idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2014.
- Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
- Ruskin DN, Masino SA. The nervous system and metabolic dysregulation: emerging evidence converges on ketogenic diet therapy. *Frontiers Neurosci* 2012. DOI: 10.3389/fnins.2012.00033.
- Roy M, Beauvieux MC, Naulin J, et al. Rapid adaptation of rat brain and liver metabolism to a ketogenic diet: an integrated study using 1H- and 13C-NMR spectroscopy. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 2015;35:1154-1162.
- Patterson EE, Munana KR, Kirk CA, et al. Results of a ketogenic food trial for dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med* 2005;19:421.
- Law TH, Davies ES, Pan Y, et al. A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Br J Nutr*. 2015 Nov 14;114(9):1438-47.
- Chang P-S, Augustin K, Boddum K, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain* 2015;138:1-13.
- Wlaz P, Socala K, Nieoczym D, et al. Anticonvulsant profile of caprylic acid, a main constituent of the medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic diet, in mice. *Neuropharmacology* 2012;62:1882-1889.
- Hughes SD, Kanabus M, Anderson G, et al. The ketogenic diet component decanoic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. *J Neurochem* 2014;129:426-433.
- Packer RMA, Law TH, Davies E, et al. Effects of a ketogenic diet on ADHD-like behavior in dogs with idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;55:62-68.
- Ettlinger AB, Ottman R, Lipton RB, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults with self-reported epilepsy: results from a national epidemiological survey of epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:218-224.
- Vas J, Topal J, Pech E, Miklosi A. Measuring attention deficit and activity in dogs: a new application and validation of a human ADHD questionnaire. *Appl Anim Behav Sci* 2007;103:105-117.
- Jokinen TS, Tiira K81-1087, Metsahonkala L, et al. Behavioral abnormalities in Lagotto Romagnolo dogs with a history of benign familial juvenile epilepsy: a long-term follow-up study. *J Vet Intern Med* 2015;29:10

**Pour plus d'informations,  
contactez votre délégué vétérinaire**

Nestlé Purina PetCare France S.A.S., 7 bd Pierre Carle, 77186 Noisiel

©Marque déposée de Société des Produits Nestlé S.A.



**Leur Bien-être, Notre Passion.®**