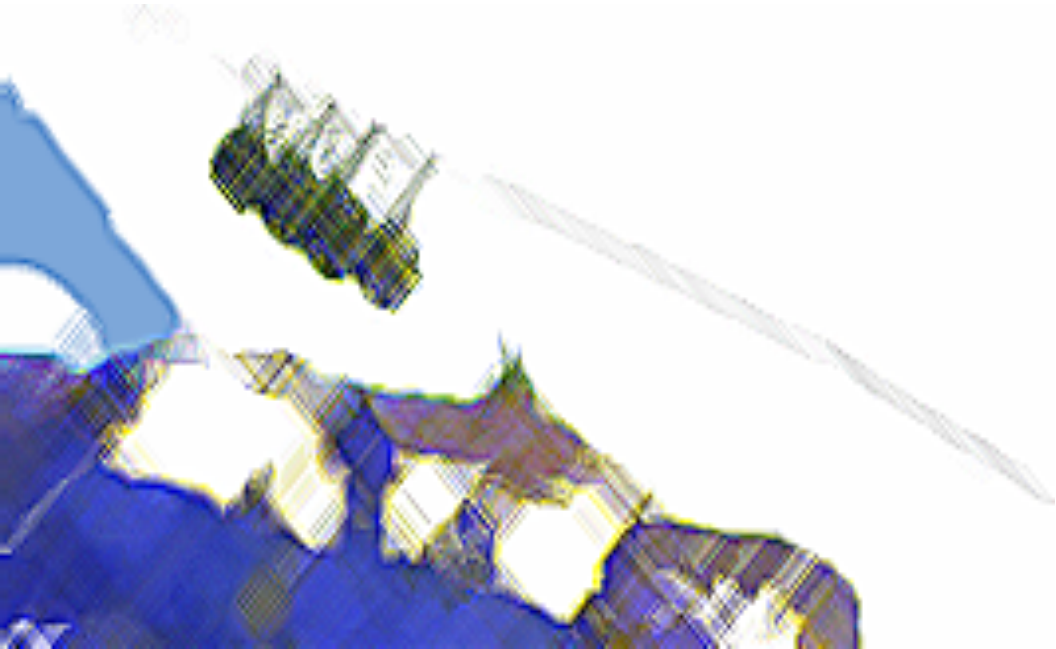


# Réseaux épileptogènes des épilepsies humaines: le modèle des épilepsie-absences



**P. Thomas**  
Service Neurologie  
CHU de Nice

# Epilepsies humaines

- **Epilepsies** : maladies neurologiques chroniques qui se définissent par
- la **répétition** de **crises épileptiques**
- qui résultent d'une activité électrique anormale du **cortex cérébral**
- Les **crises épileptiques** sont hétérogènes dans leur présentation.
- Ce sont des manifestations paroxystiques d'expression :
  - Motrice
  - Sensitive
  - Sensorielle
  - Psychique
- Qui résultent de la **désorganisation** de réseaux épileptogènes de topographie variable

# Méthode anatomo-clinique



Plus complexe dans l'étude de l'épilepsie

# Epilepsies humaines

## Diagnostic clinique des crises épileptiques :

- 1 - Phénomènes **paroxystiques** à début et à fin brusques.
  - 2 - Phénomènes de **durée brève**,  
de l'ordre de quelques secondes à quelques minutes.
  - 3 - Les crises se répètent de façon **stéréotypée**  
chez un même patient.
  - 4- Une crise épileptique se développe selon  
une **dynamique** et  
une **progression** logique.
- C'est un diagnostic **d'interrogatoire**
    - du patient lui même (si pas d'altération de la conscience)
    - des témoins de la crise (si altération de la conscience)

# Epilepsies humaines

## Classification Internationale des Crises Epileptiques, 1981

### 1. Crises généralisées

- 1.1. Absences (typiques et atypiques) : **altération isolée de la conscience**
- 1.2. Crises myocloniques
- 1.3. Crises cloniques
- 1.4. Crises toniques
- 1.5. Crises tonico-cloniques
- 1.6. Crises atoniques

### 2. Crises partielles (focales)

- 2.1. Crises partielles simples  
(avec signes moteurs, somatosensitifs ou sensoriels, végétatifs ou psychiques)
- 2.2. Crises partielles complexes  
(avec troubles de la conscience et/  
ou automatismes)
- 2.3. Crises partielles secondairement généralisées

### 3. Crises non classées

(Par insuffisance de renseignements)

# Epilepsies humaines

## 1. Crises généralisées

- La décharge paroxystique est **d'emblée propagée** aux 2 hémisphères,
- Et **semble intéresser simultanément** l'ensemble du cortex cérébral.
- Caractéristiques cliniques des crises généralisées :
  - aucun signe ne les rattachent à une focalisation précise.
  - manifestations motrices : bilatérales et symétriques
  - altération isolée de la conscience (absences)
  - manifestations électriques : bilatérales, synchrones, symétriques

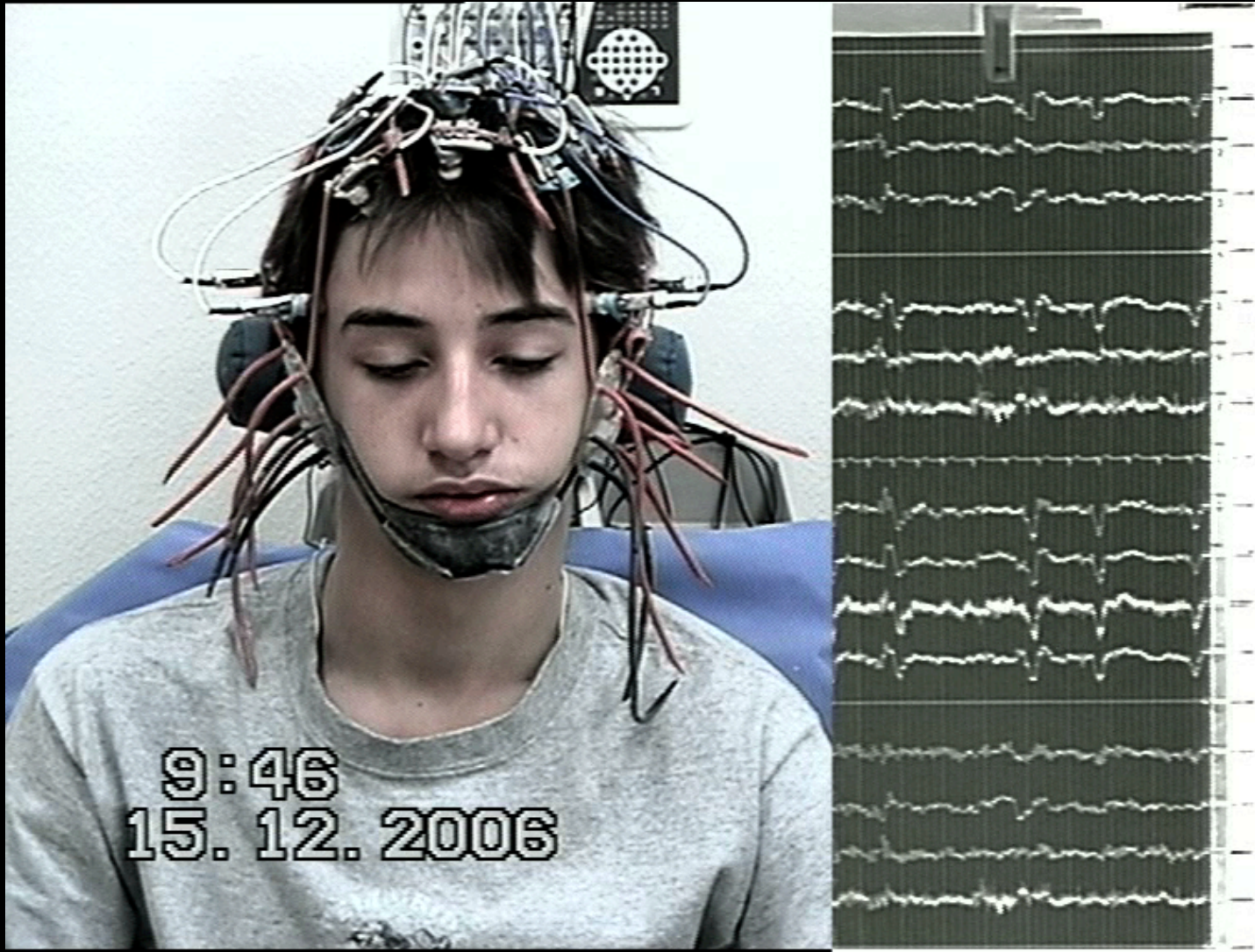
## 2. Crises partielles (focales)

- La décharge interesse **un secteur limité** du cortex : la zone épileptogène (ZE)
- La ZE : population neuronale confinée à **1 partie d'1 seul hémisphère.**
- La sémiologie des crises dépend des caractéristiques de **réseaux épileptogènes** : différentes structures recrutées par la propagation de la décharge à partir de la ZE.
- Les premiers signes cliniques ont valeur localisatrice.

# Crise généralisée : crise tonico-clonique (début)



# Crise généralisée : absence



Crise partielle : face interne région rolandique, à gauche



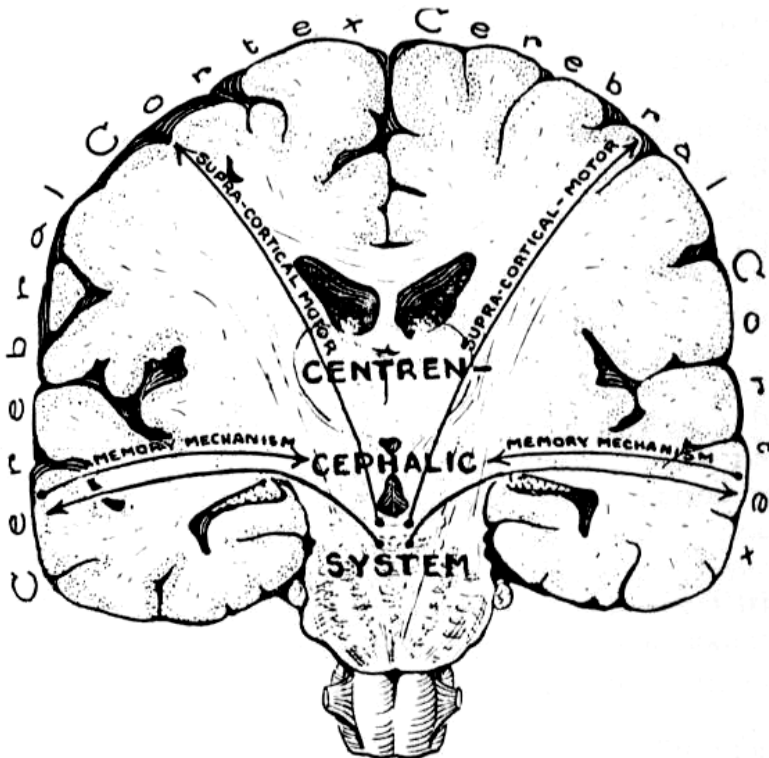
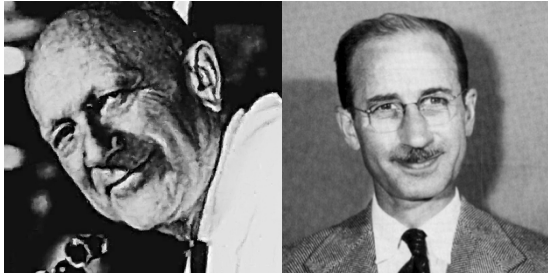
# crises généralisées : concepts

Penfield et Jasper 1972  
centrencéphalique

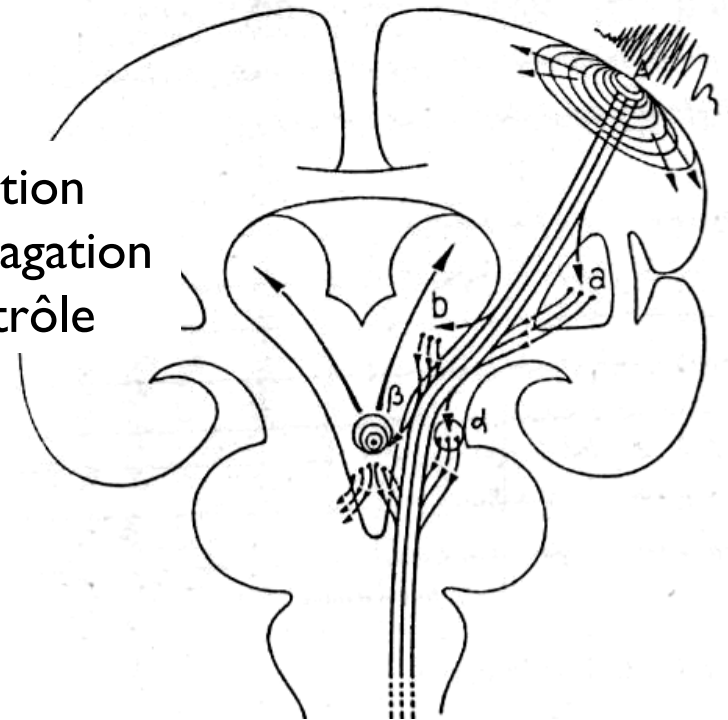
Gastaut et Broughton 1972  
corticale

1954

Epilepsy and the  
Functional Anatomy  
of the Human Brain

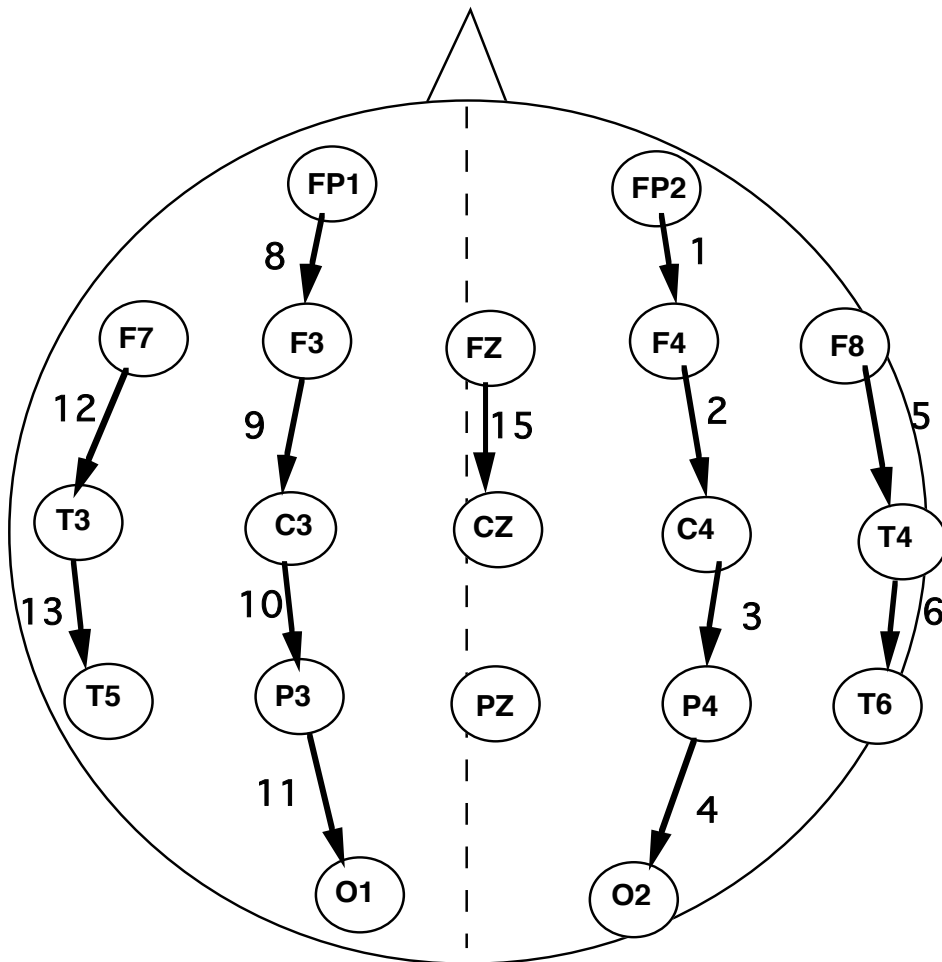


Initiation  
Propagation  
Contrôle



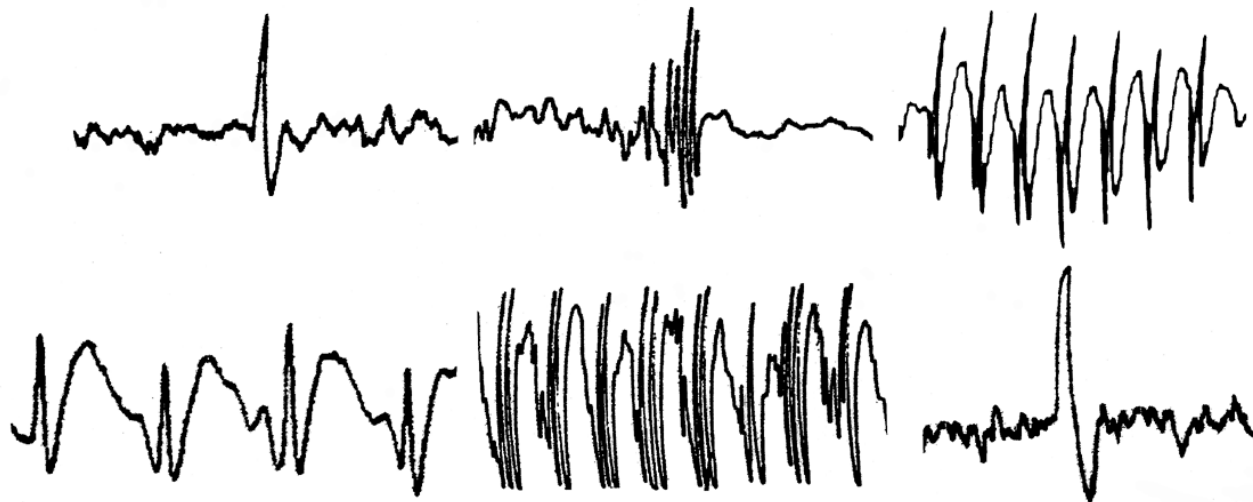
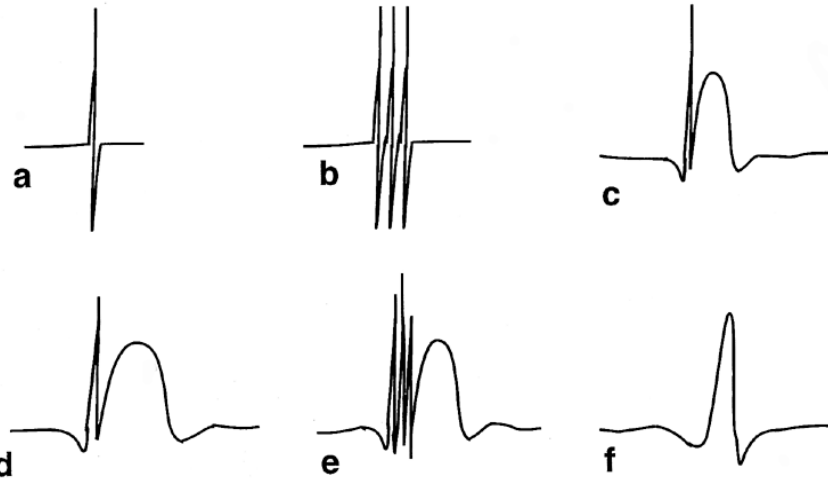
# **Crises généralisées : quels réseaux ?**

# EEG



- 1 - 4 : 4 EEG supérieures D
- 5 - 6 : 2 EEG temporales D
- 7 : 1 muscle ou 1 Oculo
- 8 - 11 : 4 EEG supérieures G
- 12 - 13 : 2 EEG temporales G
- 14 : 1 muscle ou 1 EKG
- 15 : 1 vertex EEG
- 16 : 1 muscle

# Épilepsies : Anomalies élémentaires EEG

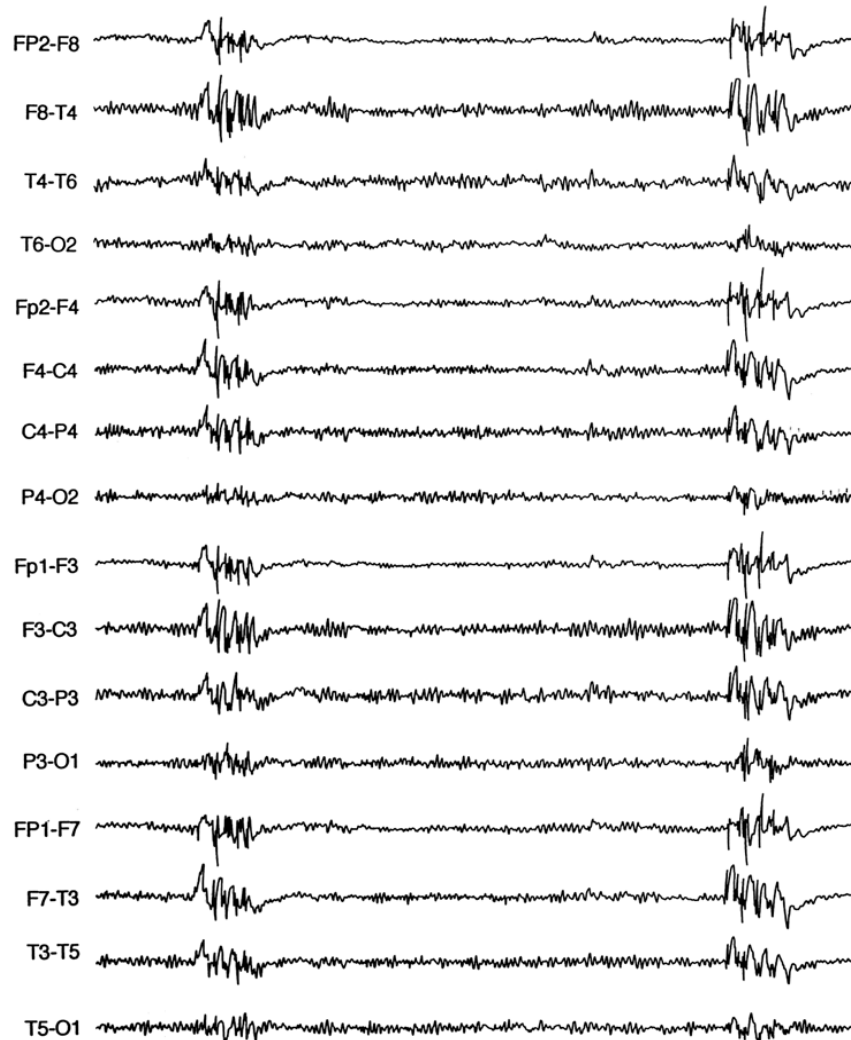


# Épilepsies : EEG interictal

Da... P. 38  
19.03.1991  
C.H.R.U. Nice

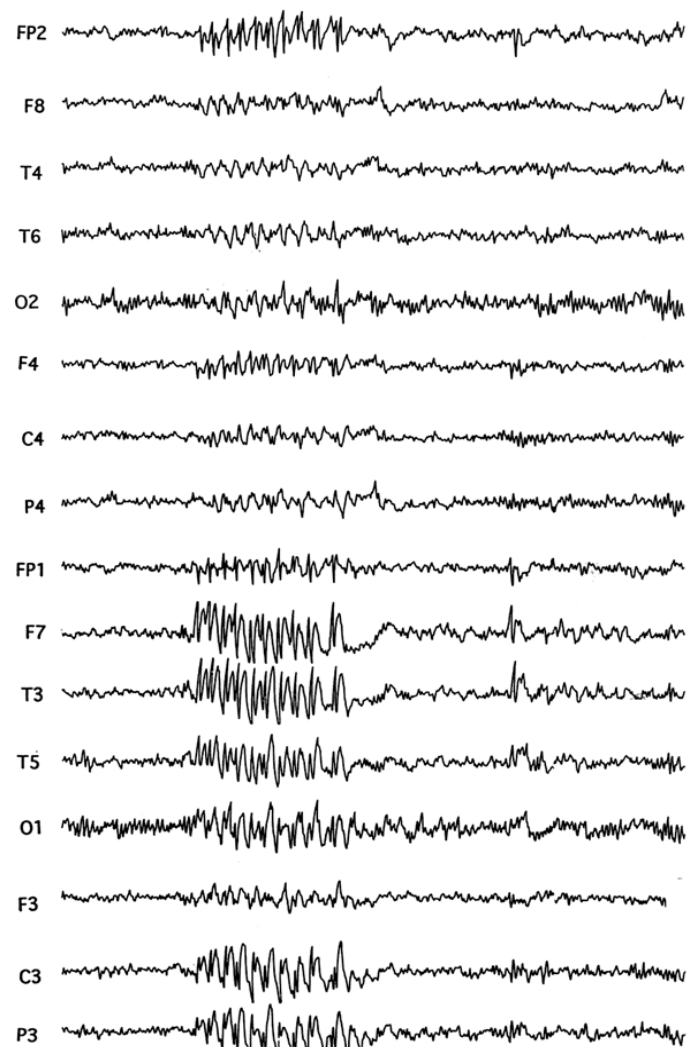
A

75  $\mu$ V  
└ 1 sec.

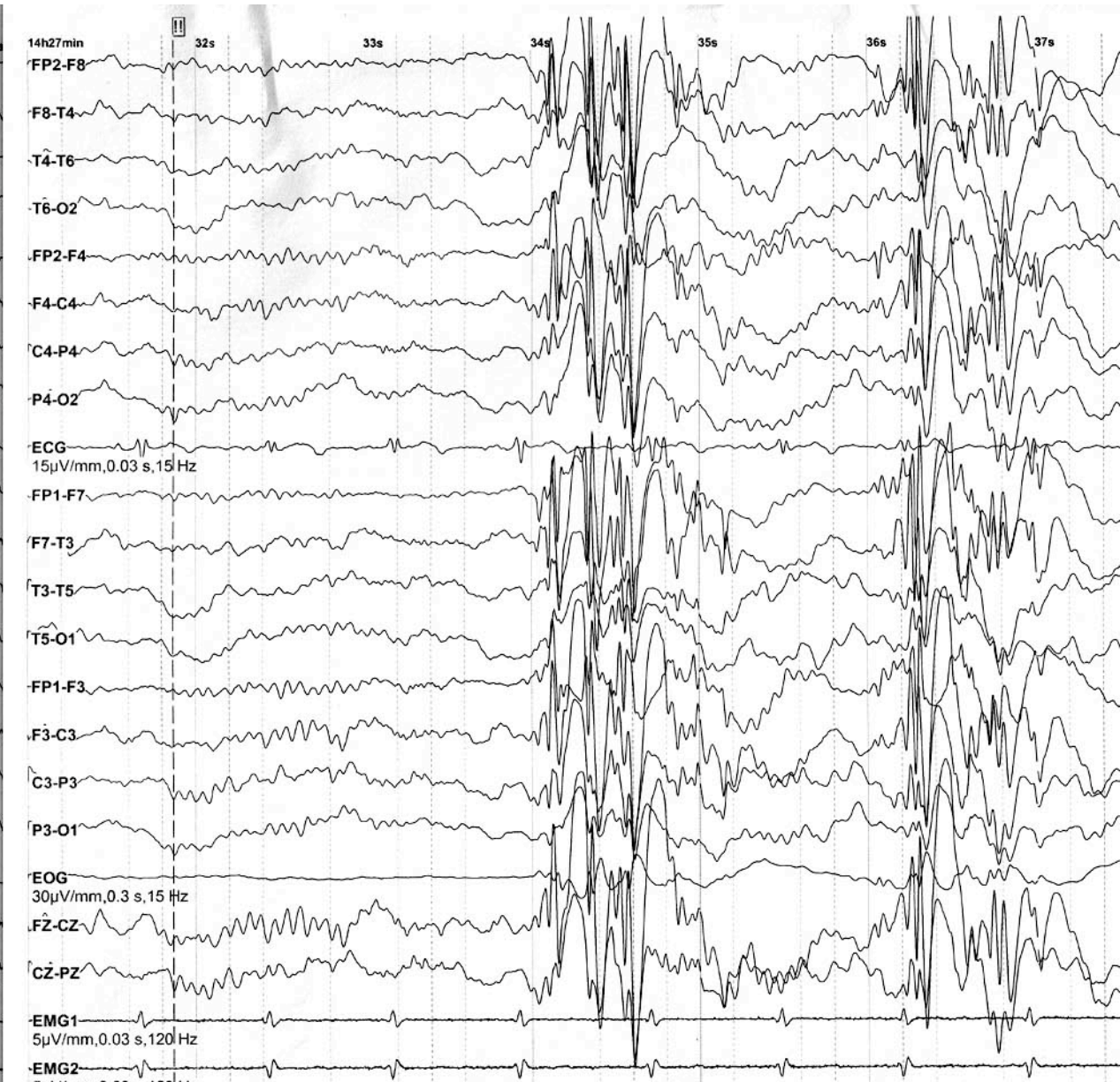
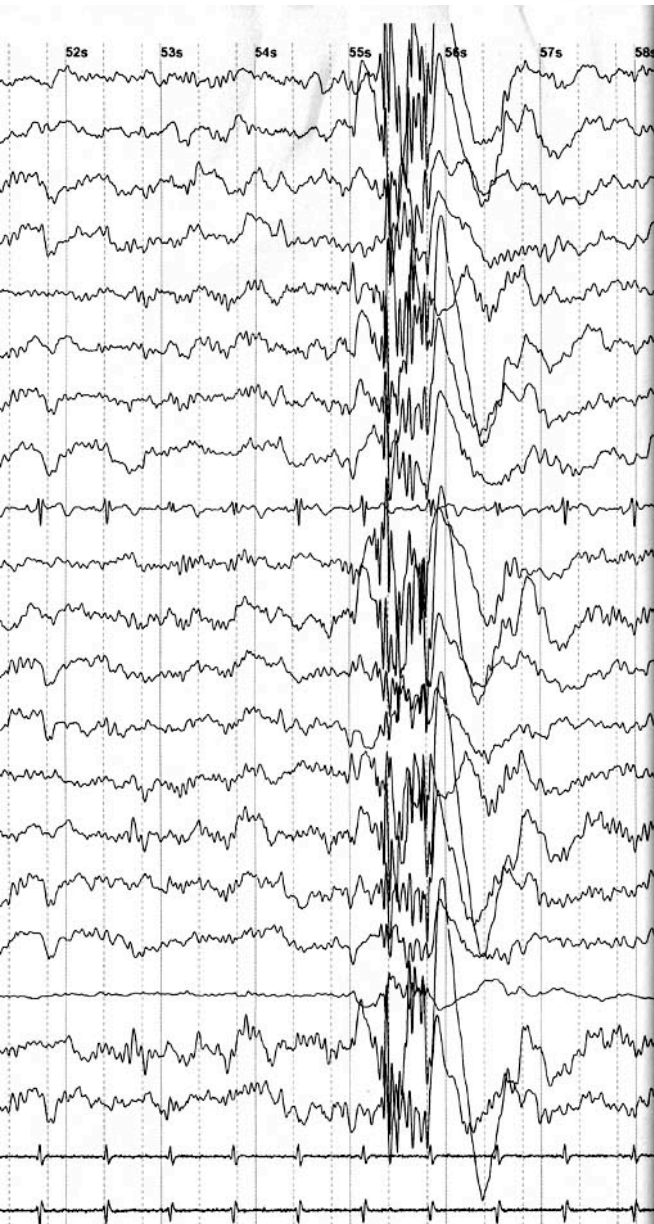


Lec ... K. 6  
18.01.1992  
C.H.R.U. Nice

B

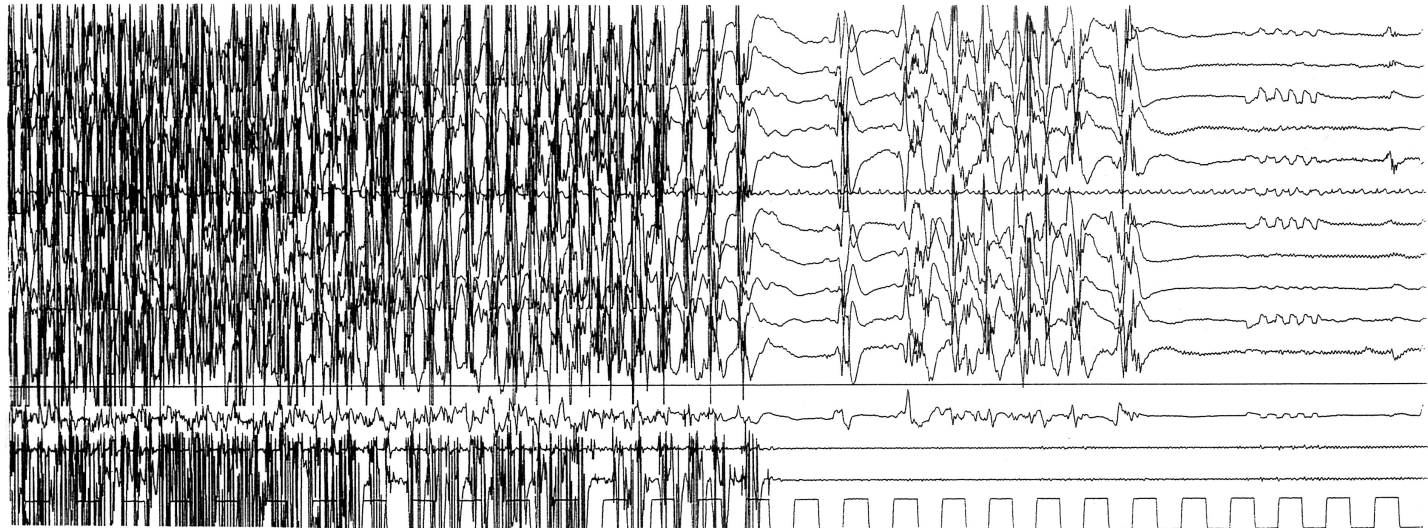
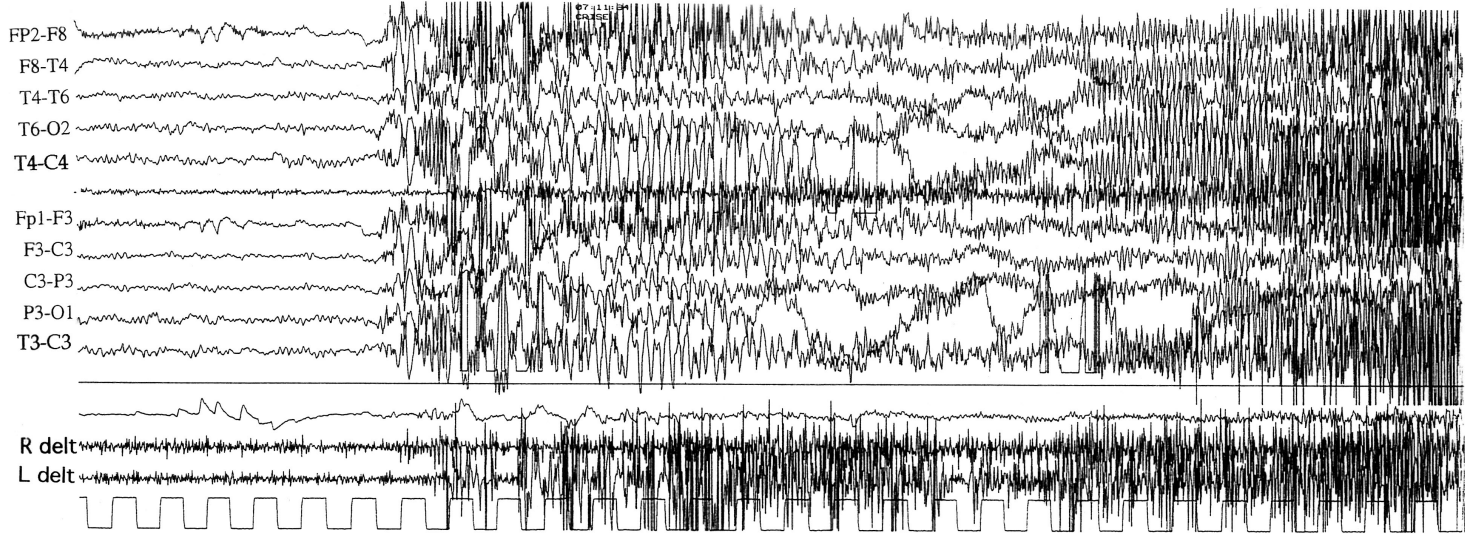


# Épilepsies : EEG interictal



# Épilepsies : EEG ictal

après privation de sommeil, 07h11



D C 20  
04 07 96  
CHRU Nice

**Crises/épilepsies  
généralisées :  
Lésions cérébrales ?**

# Causes

Épi généralisées symptomatiques

Épi idiopathiques

Épi partielles symptomatiques

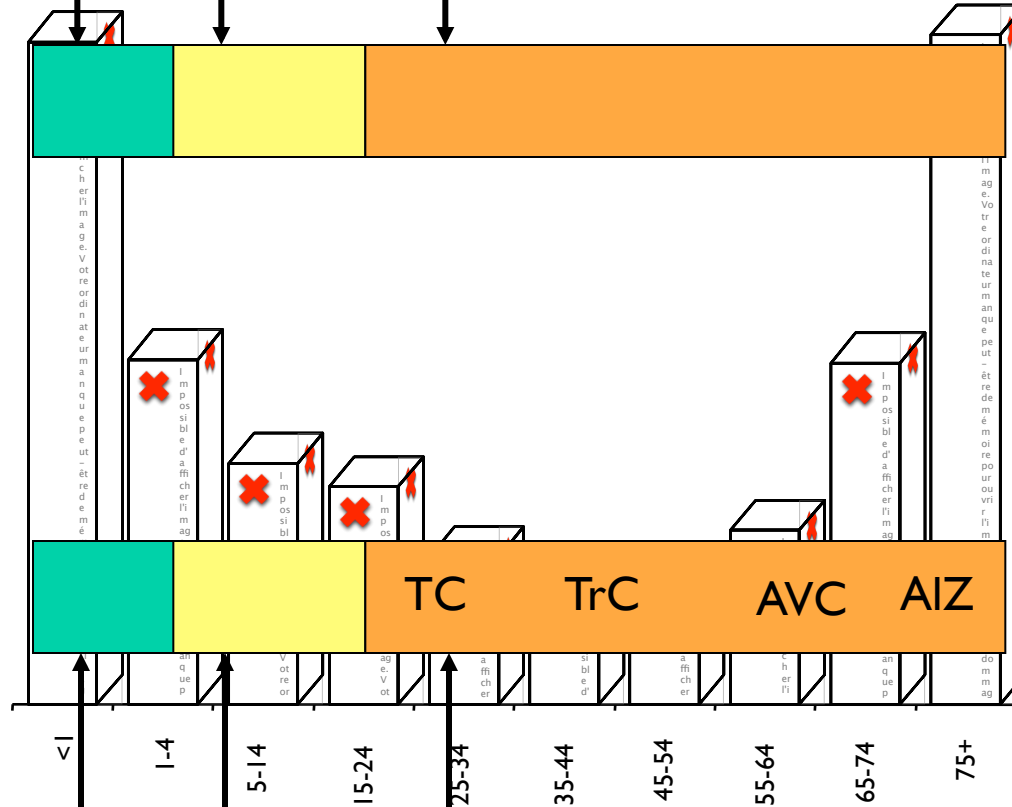
Classification

Etiologies

Malformations

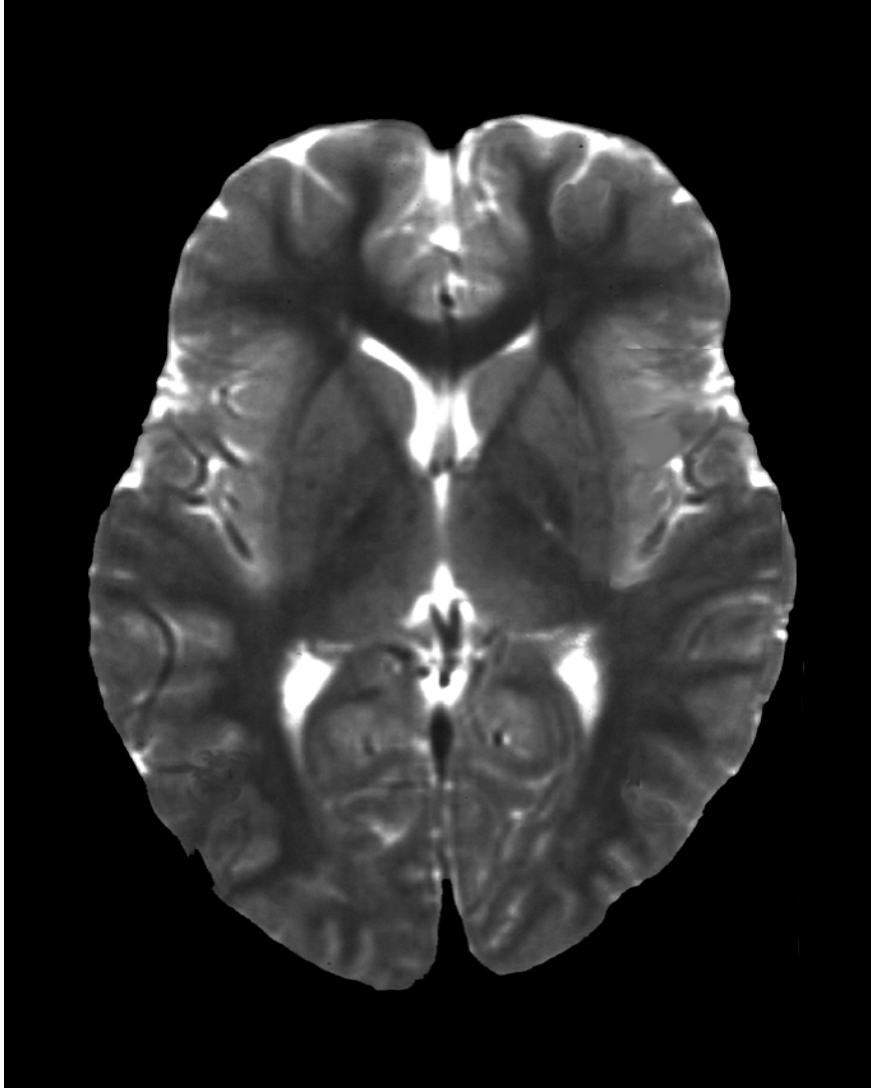
Facteurs génétiques

Facteurs acquis



# Epilepsies humaines

## IRM



# Epilepsies humaines

Classification Syndromique des Epilepsies, 1989

## Idiopathique : Génétique

- Prédisposition génétique réelle ou présumée
- Etat neurologique normal
- Neuroradiologie normale

## Symptomatique : Lésionnel

- Lésion diffuse ou focale du SNC sur neuroradiologie
- Ou déficit neurologique ou anomalie biologique

## Cryptogénique : Lésionnel sans lésion prouvée

- Présumées symptomatiques d'une cause occulte
- Neuroradiologie normale
- Ne satisfont pas aux critères des épilepsies « idiopathique »

## Epilepsies Partielles

## Epilepsies Généralisées

10 ans

Epilepsie primaire de la lecture

Epilepsie-absences de l'adolescent

Epilepsies partielles familiales

Epilepsie myoclonique juvénile

## Epilepsies idiopathiques

Epilepsie partielle infantile à paroxysmes rolandiques

Epilepsie-absences de l'enfant

Epilepsie à crises Grand Mal du réveil

Epilepsie partielle infantile à paroxysmes occipitaux

1 an

Epilepsie myoclonique bénigne

1 mois

CNFB  
CNB

Syndrome de West

Syndromes topographiques : épilepsies temporales, frontales, centrales, occipitales, pariétales  
- symptomatiques  
- cryptogéniques

EMP

EEIP

Syndrome de Lennox -Gastaut

Epilepsie avec crises myoclo-no-astatiques

Syndrome de Kojewnikow de type 2 : encéphalite de Rasmussen

Epilepsie myoclonique sévère

Epilepsie avec absences myocloniques

Syndrome de Kojewnikow

Epilepsie avec pointes-ondes continues du sommeil

## Epilepsies non idiopathiques

Syndrome de Landau-Kleffner

## Epilepsies Partielles

## Epilepsies Généralisées

10 ans

Epilepsie primaire de la lecture

Epilepsie-absences de l'adolescent

Epilepsies partielles familiales

Epilepsie myoclonique juvénile

### Epilepsies idiopathiques

Epilepsie partielle infantile à paroxysmes rolandiques

Epilepsie-absences de l'enfant

Epilepsie à crises Grand Mal du réveil

Epilepsie partielle infantile à paroxysmes occipitaux

1 an

Epilepsie myoclonique bénigne

1 mois

CNFB  
CNB

Syndrome de West

Syndromes topographiques : épilepsies temporales, frontales, centrales, occipitales, pariétales  
- symptomatiques  
- cryptogéniques

EMP

EEIP

Syndrome de Lennox -Gastaut

Epilepsie avec crises myoclo-no-astatiques

Syndrome de Kojewnikow de type 2 : encéphalite de Rasmussen

Epilepsie myoclonique sévère

Epilepsie avec absences myocloniques

Syndrome de Kojewnikow

Epilepsie avec pointes-ondes continues du sommeil

### Epilepsies non idiopathiques

Syndrome de Landau-Kleffner

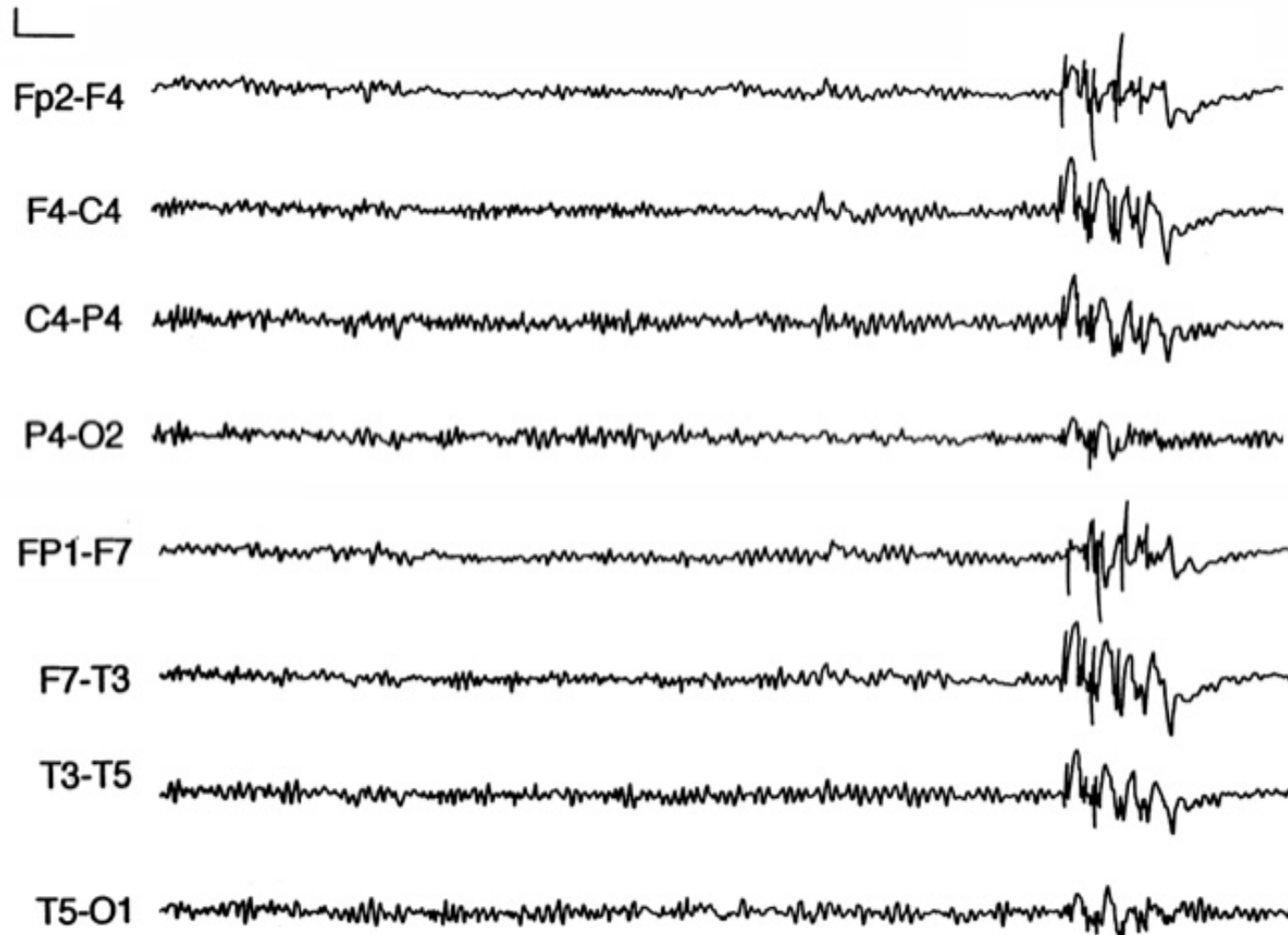
# Épilepsies idiopathiques

## Epilepsies généralisées idiopathiques

- **Prédisposition génétique** réelle ou présumée
- Crises **généralisées** d'emblée
- Survenant surtout à la veille (**éveil**)
- Crises **tonicocloniques** et/ou **absences** et/ou **myoclonies** bilatérales.
- Etat neurologique **normal** entre les crises
- **Réponse** au traitement médical (VPA) de bonne qualité

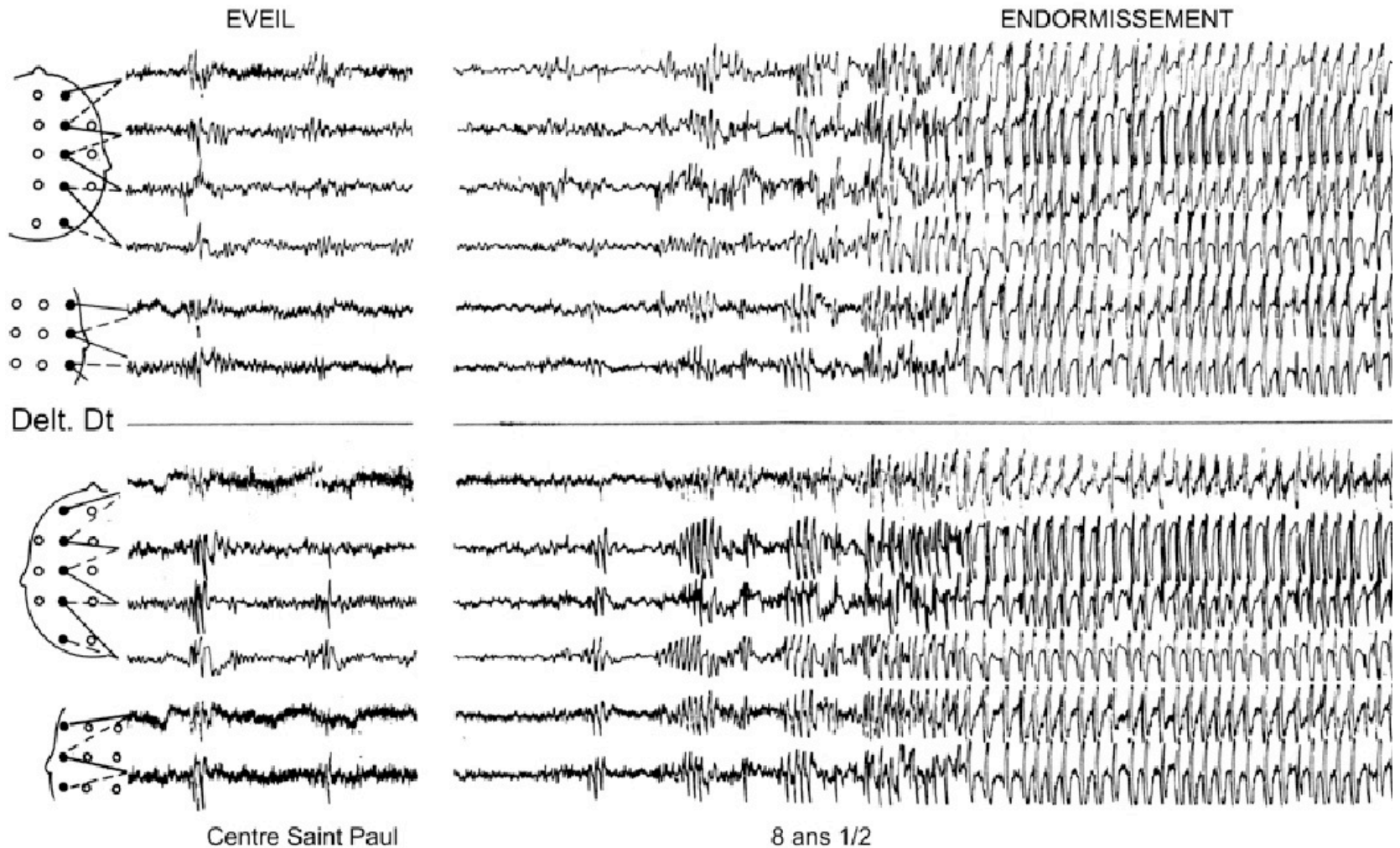
# EGI : EEG

- Activité fondamentale normale,
- Décharges généralisées de P, PP,PO, PPO rapides



# EGI : EEG

- Les anomalies sont activées par le sommeil et l'éveil

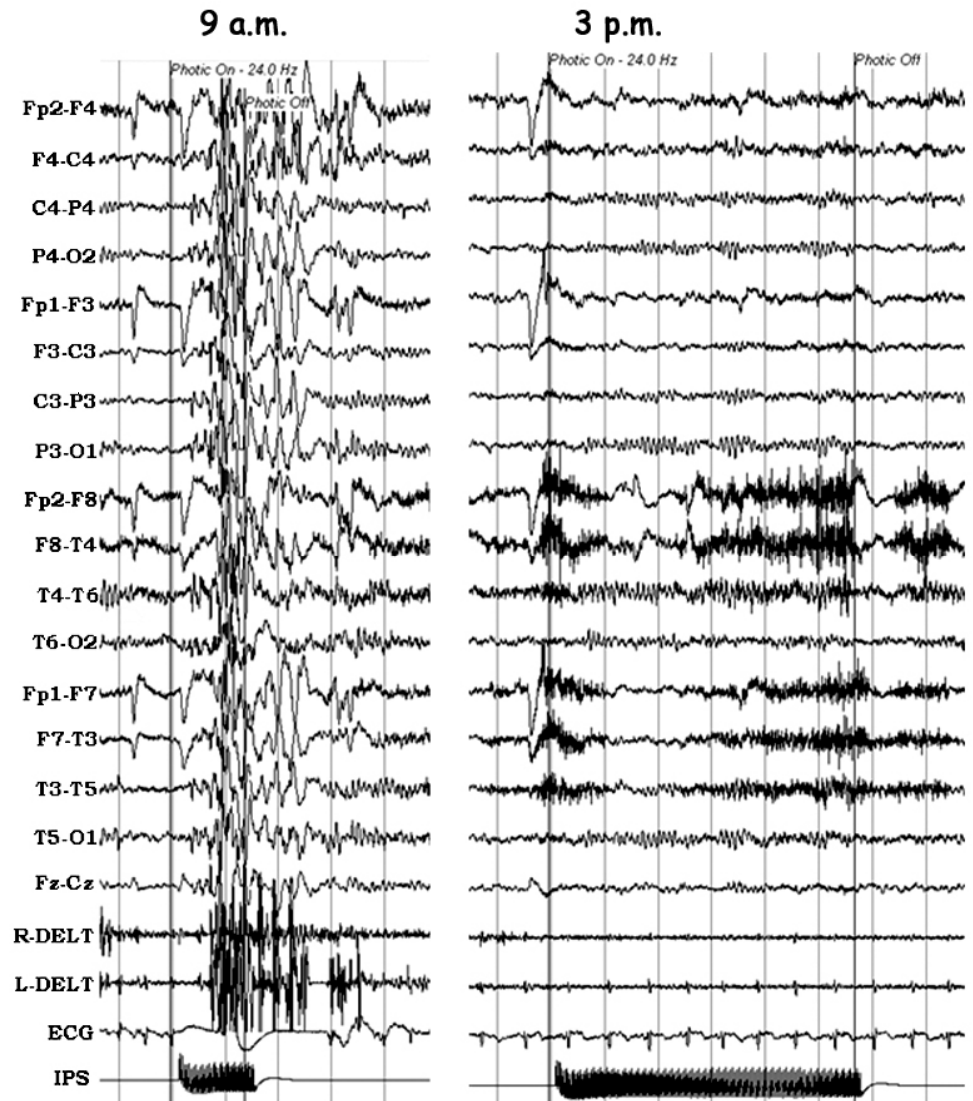
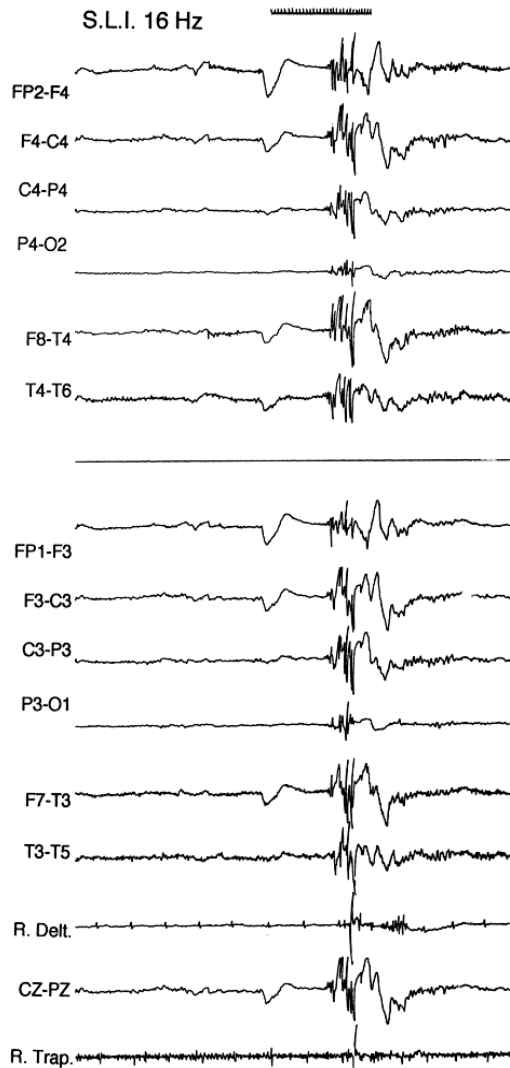


# EGI : EEG

- Une photosensibilité est fréquente.
- Une chronosensitivité est fréquente

Mat... E. 20  
16.04.1991  
C.H.R.U. Nice

75  $\mu$ V  
1 sec.



## Epilepsies Partielles

## Epilepsies Généralisées

10 ans

Epilepsie primaire de la lecture

Epilepsie-absences de l'adolescent

Epilepsies partielles familiales

Epilepsie myoclonique juvénile

## Epilepsies idiopathiques

Epilepsie partielle infantile à paroxysmes rolandiques

Epilepsie-absences de l'enfant

Epilepsie à crises Grand Mal du réveil

1 an

Epilepsie partielle infantile à paroxysmes occipitaux

Epilepsie myoclonique bénigne

1 mois

CNFB  
CNB

Syndrome de West

Syndromes topographiques : épilepsies temporales, frontales, centrales, occipitales, pariétales  
- symptomatiques  
- cryptogéniques

EMP

EEIP

Syndrome de Lennox -Gastaut

Epilepsie avec crises myoclo-no-astatiques

Syndrome de Kojewnikow de type 2 : encéphalite de Rasmussen

Epilepsie myoclonique sévère

Epilepsie avec absences myocloniques

Syndrome de Kojewnikow

Epilepsie avec pointes-ondes continues du sommeil

## Epilepsies non idiopathiques

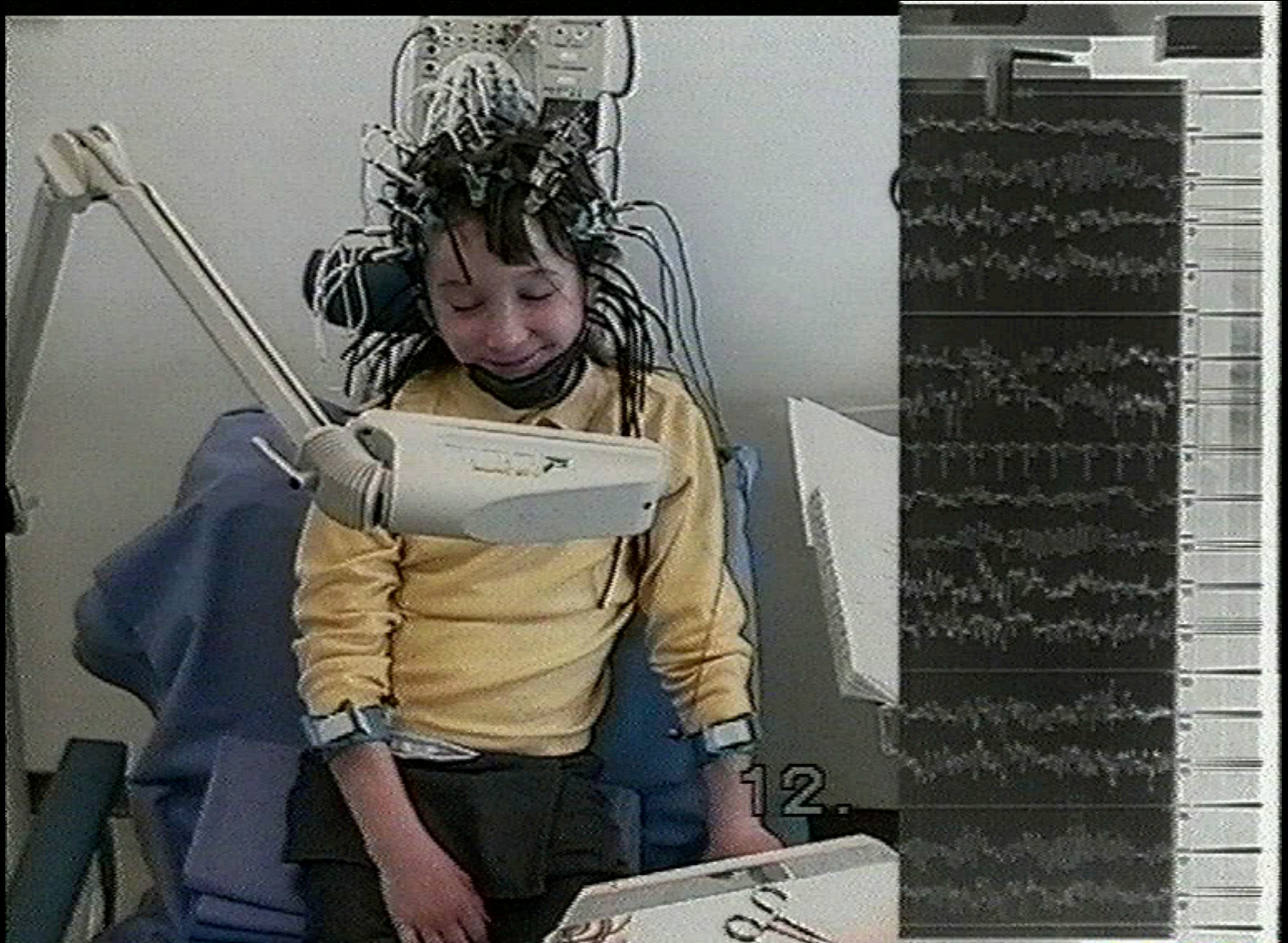
Syndrome de Landau-Kleffner

# L'épilepsie-absences

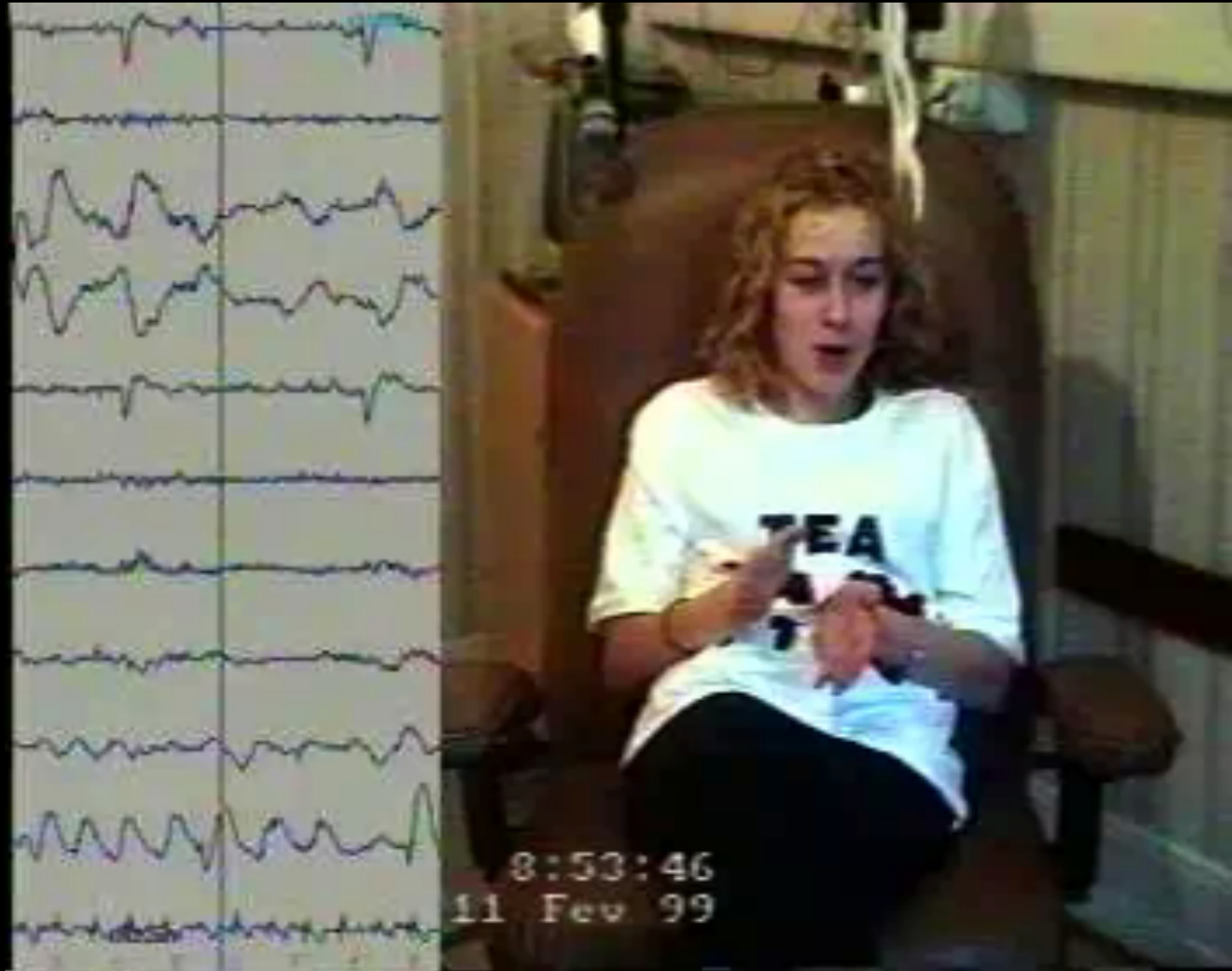
## Un modèle d'EGI : L'épilepsie-absences infantile

- Début dans **l'enfance** (5-10 ans)
- **Absences** typiques 100 %
- **Pycnoleptiques** ++
- Examens clinique et neuropsychologique **normaux**
- **EEG** :
  - AdF normale
  - PO rapides généralisées
  - Activation par le sommeil (privation)
  - Photosensibilité 30%
  - On enregistre facilement les absences
- Examens morphologiques **normaux** (lorsque réalisés)
- **Profil** de pharmacosensibilité (VPA, LTZ, ETH)
- **Pronostic** variable : guérison, persistance, transformation.

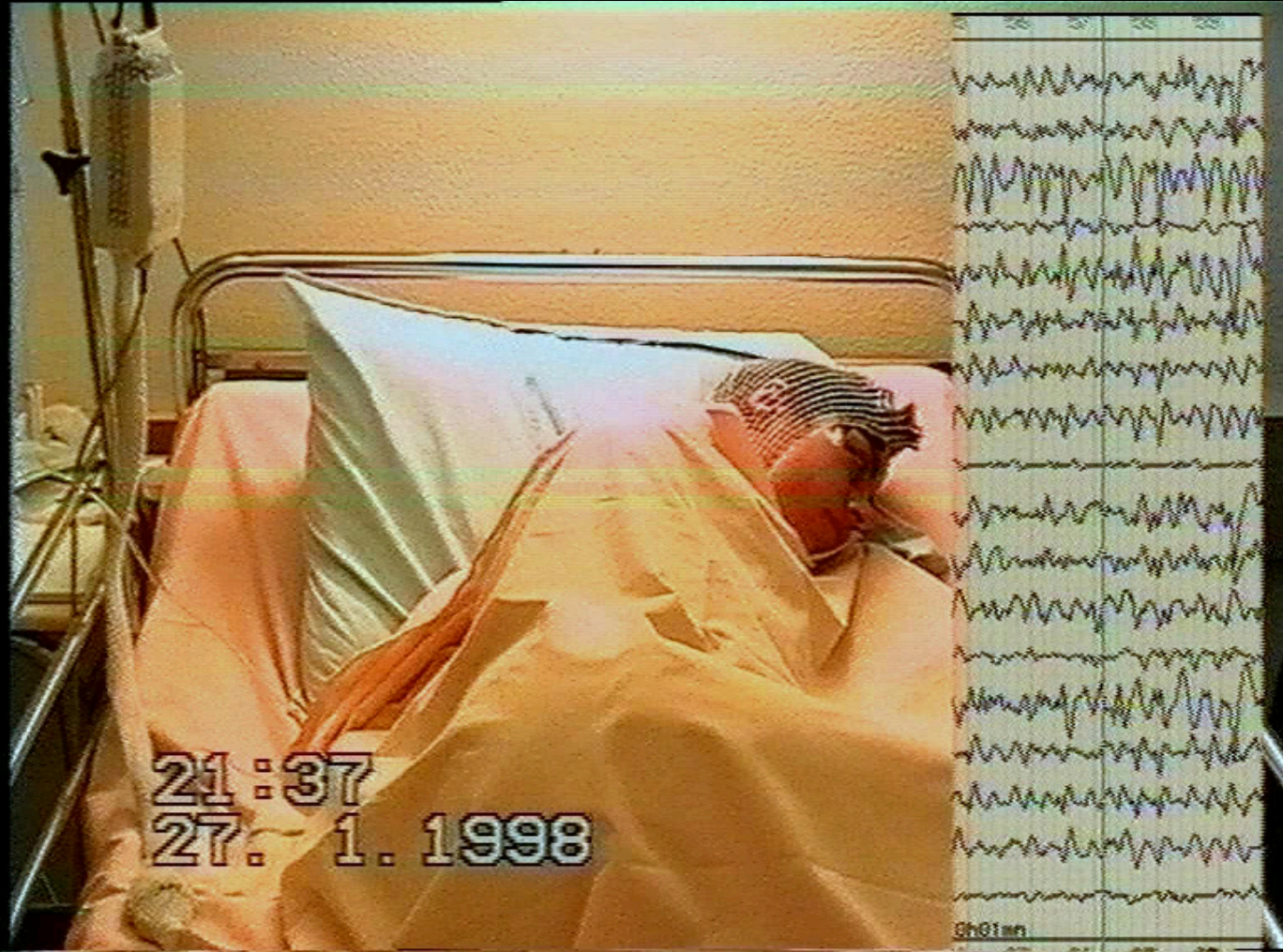
# Épilepsie-absences infantile



# Épilepsie-absences juvénile



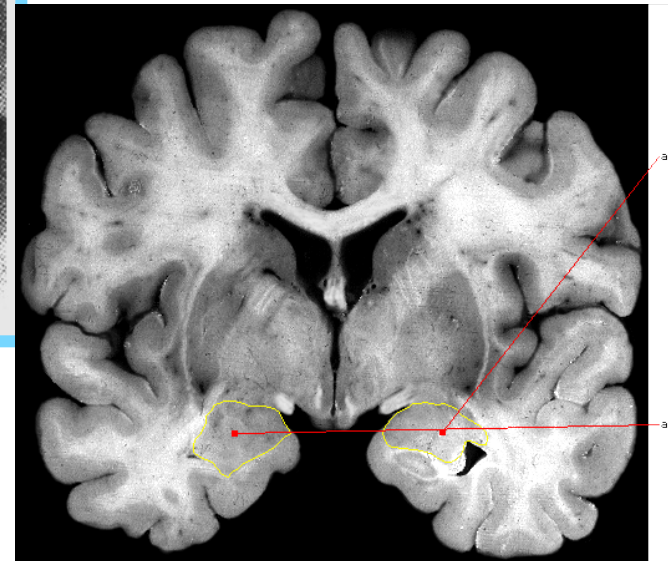
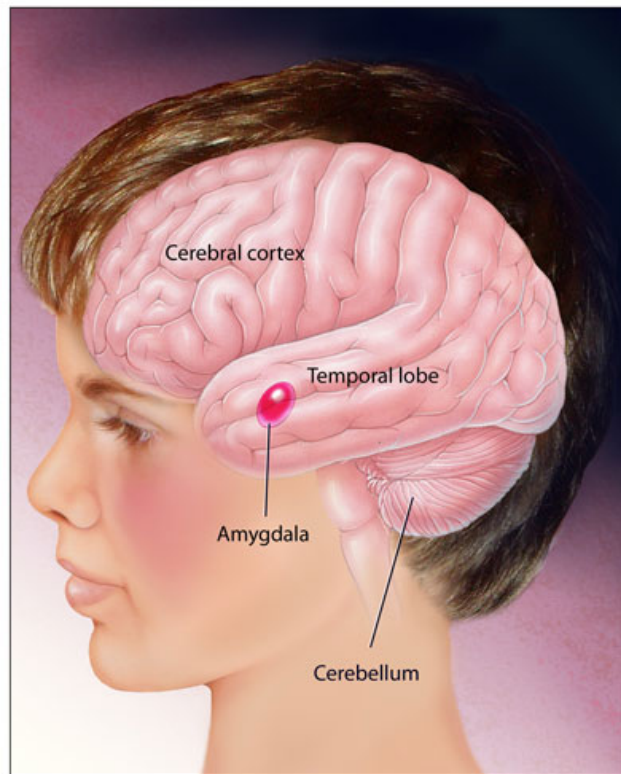
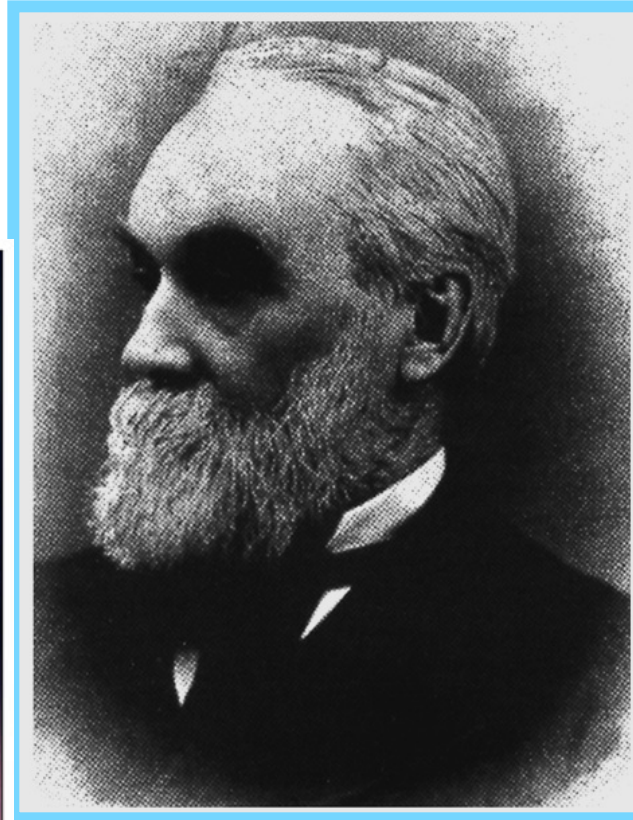
# Épilepsie-absences juvénile aggravée CBZ



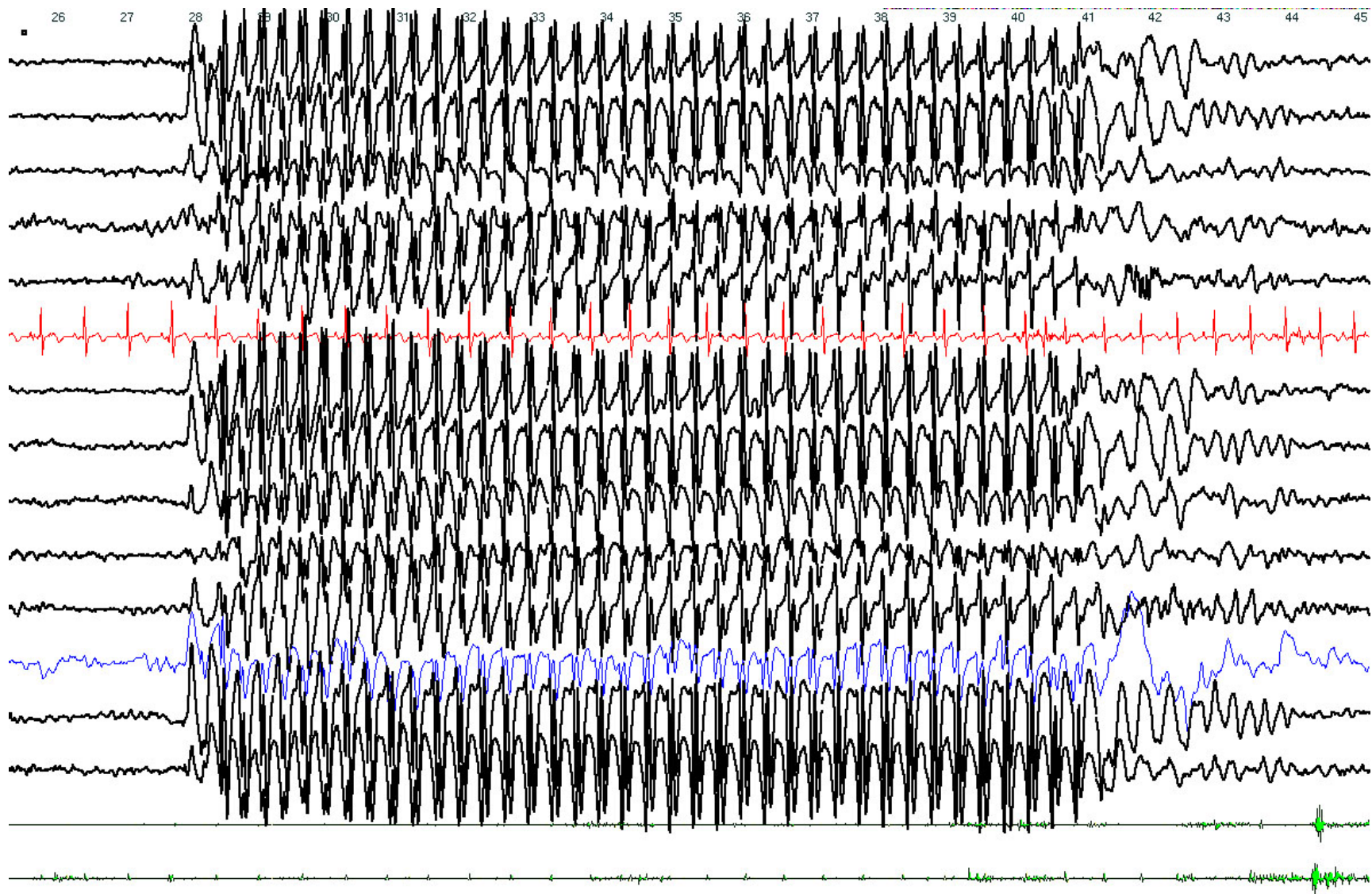
**Eabs : quels réseaux ?**

# J Hughling Jackson (1835-1911)

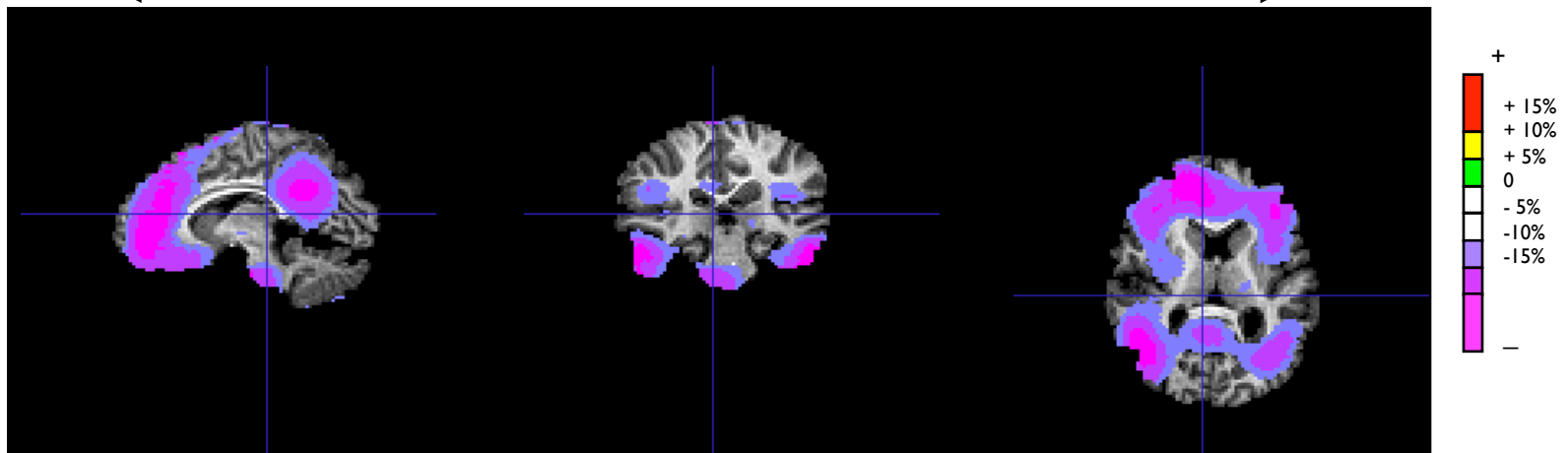
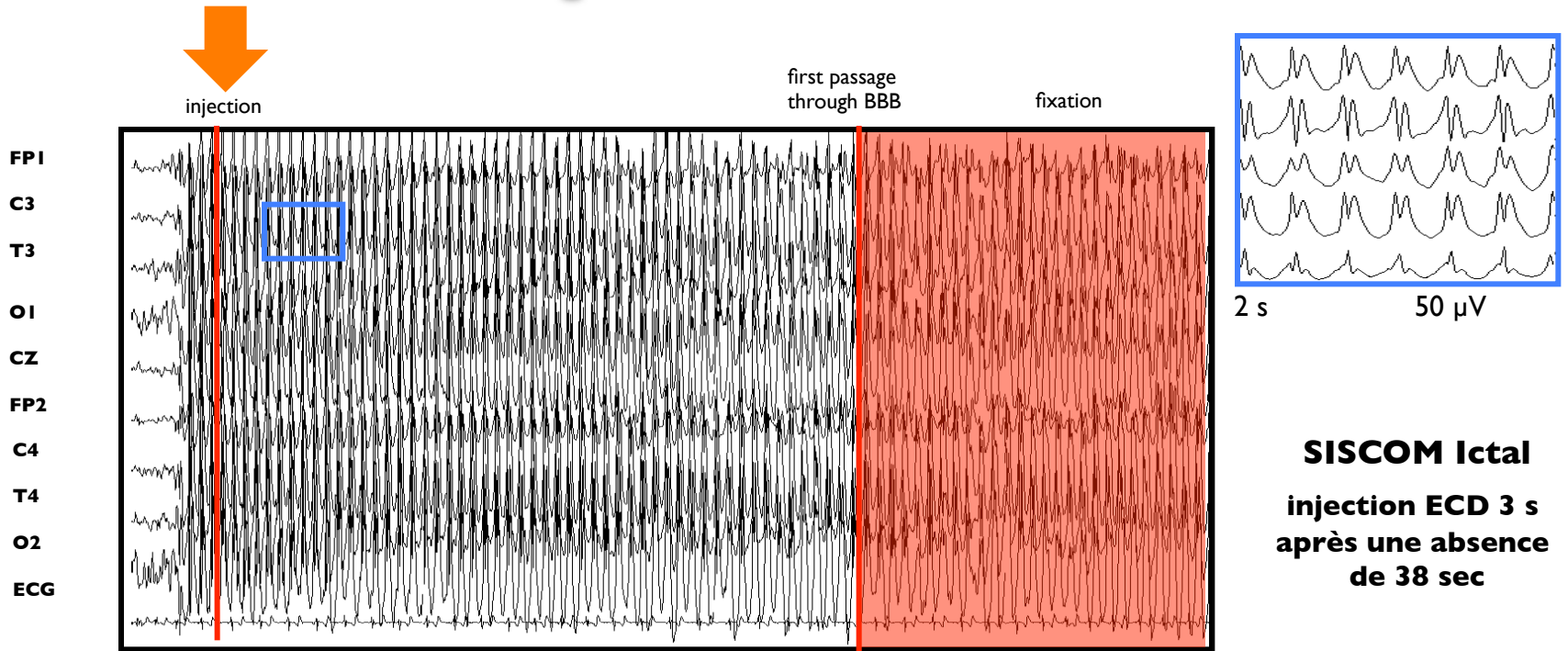
- Mise « hors de combat » des réseaux phylogéniquement les plus élaborés
- « Release » des centres plus archaïques, sous le contrôle des précédents



# EAbs : EEG ictal

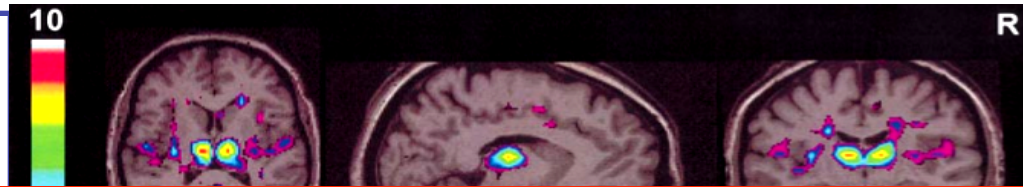


# Eabs : quels réseaux ?

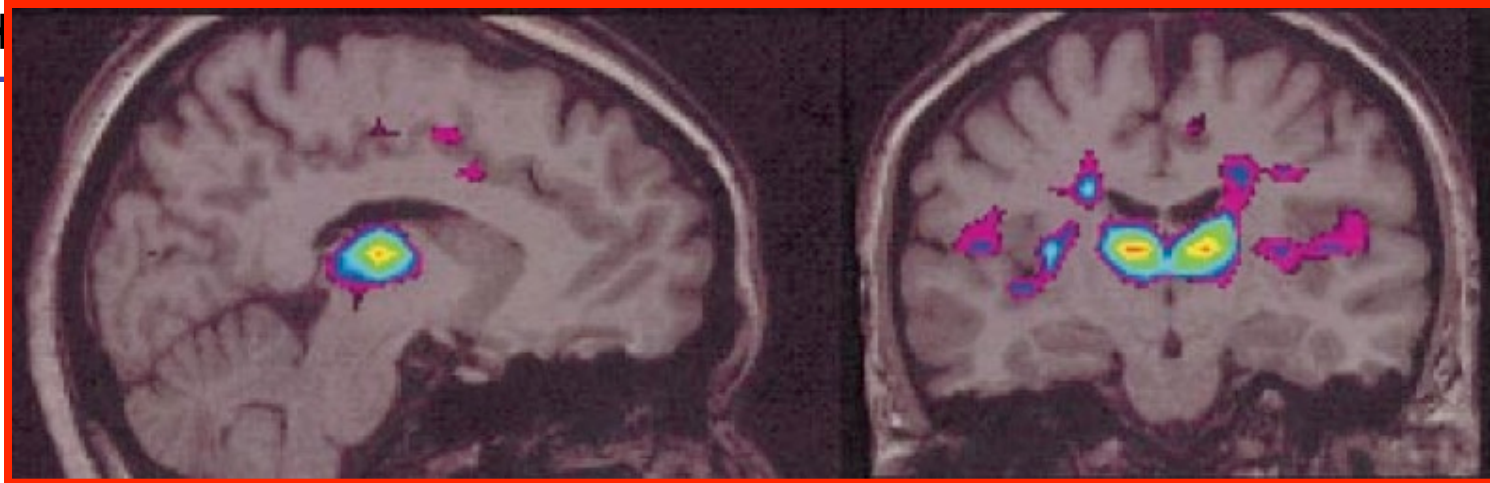


# Eabs : quels réseaux ?

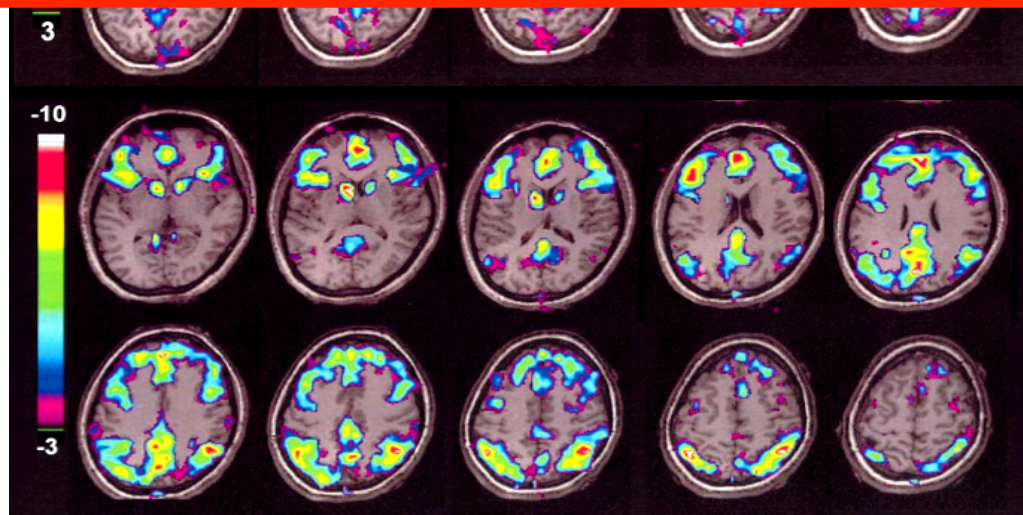
**fMRI**  
**14 pts**  
**EGI +**



FMRI activation thalamique



corticale



FMRI désactivation corticale

# Modèles pharmacologiques des EAbs

- Pénicilline i.v. chez le chat (Gloor)
- Pentylènetétrazole à faible dose chez le rat
- Gamma-hydroxybutyrate (GHB) chez le singe ou le rat (Snead)

# Strasbourg - 1981

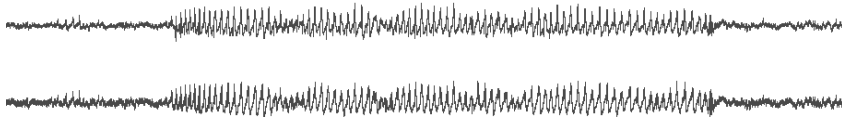
- Marguerite Vergnes, Any Boehrer, Antoine Depaulis
- Christian Marescaux, Gabriel Micheletti, Jean-Marie Warter
- Projet de modélisation de l'épilepsie méso-temporale...
- Elevage de rats Wistar "maison"
- Injections dans hippocampe/amygdale de kainate...
- EEG cortical et profond
- ..... 30% des rats contrôles présentent des décharges de pointes-ondes spontanées

# GAERS-WAG/Rij

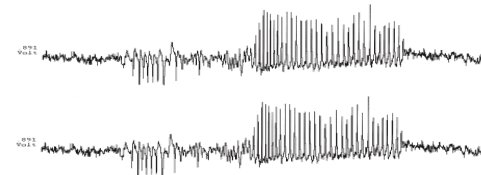
## GAERS



## WAG/Rij



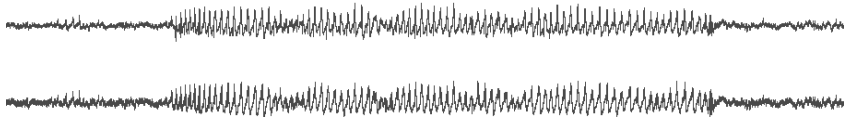
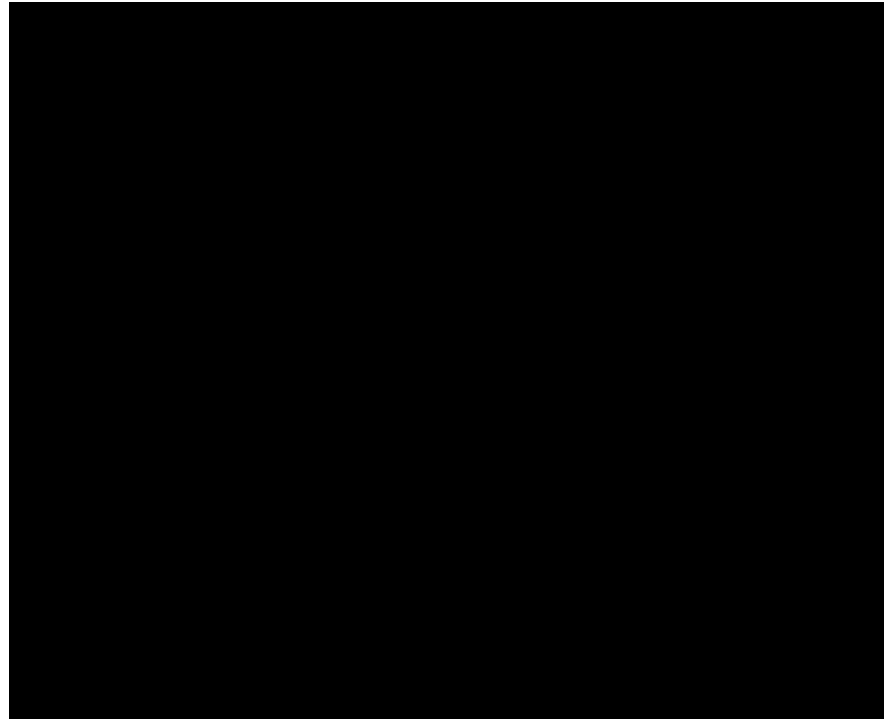
1s



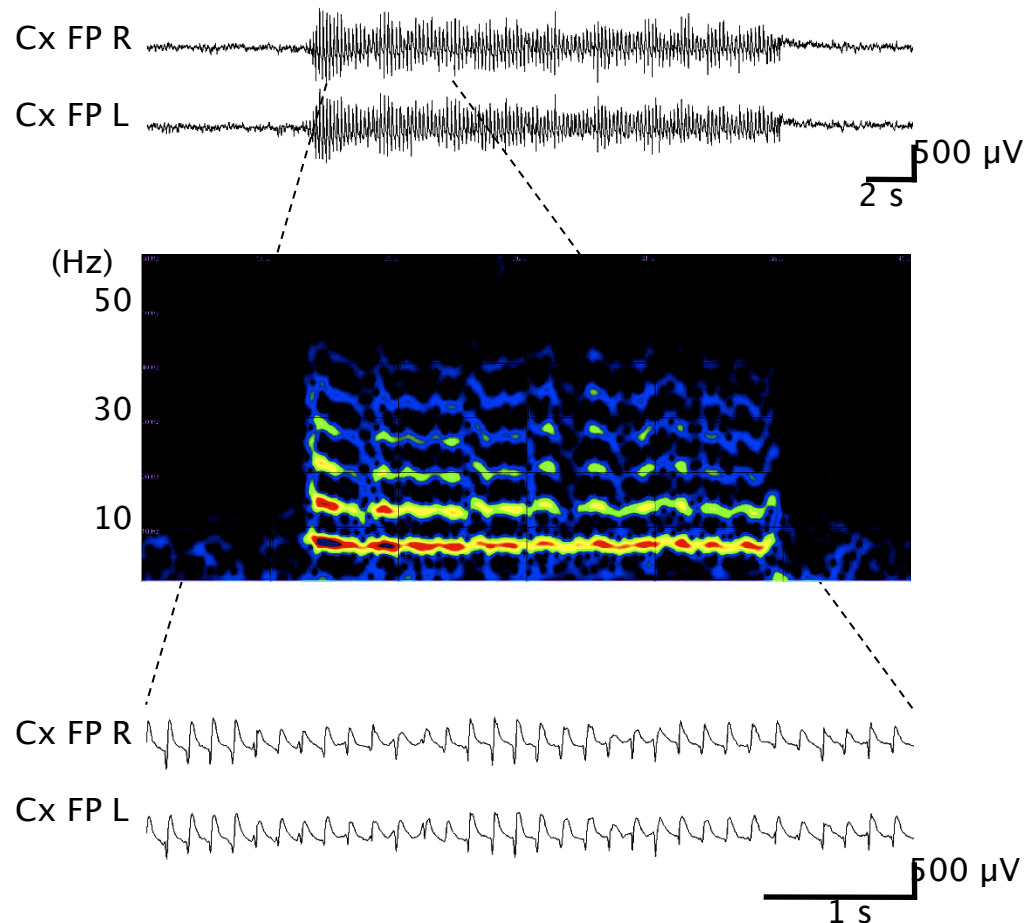
1s

# GAERS-WAG/Rij

## GAERS



# Décharges de pointe-ondes bilatérales et synchrones à 7-9 c/s



# Validation d'un modèle animal d'épilepsie

- **Isomorphisme** : similitude des symptômes cliniques et EEG
- **Prédictivité** : similitudes de la réactivité pharmacologique (+ et -)
- **Homologie** :
  - Génétique
  - Circuits nerveux

# Isomorphisme

- **Comportement**

- Arrêt comportemental
- Déconnexion avec l'environnement
- Myoclonies périodales

- **EEG**

- Décharges de pointes-ondes (7-9c/s, 25 s, 1/min)
- Bilatérales, synchrones, généralisées...
- Pas de dépression post-critique
- Survenue lors de veille calme
- Premières décharges vers P20-P30, pas de rémission

# Prédictivité

## Anti-épileptiques

## Homme

## GAERS

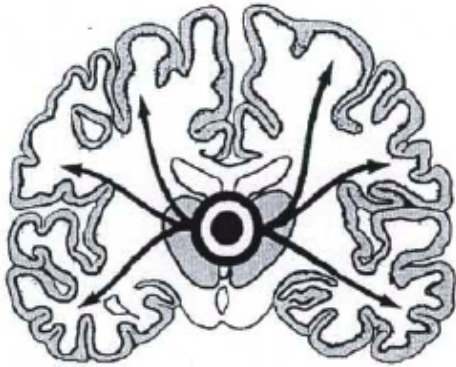
---

Benzodiazepine	Suppression	Suppression
Barbiturates	Effet biphasique	Effet biphasique
Valproate	Suppression	Suppression
Ethosuccimide	Suppression	Suppression
Triméthadione	Suppression	Suppression
Lamotrigine	Suppression	Pas d'effet
Carbamazepine	Aggravation	Aggravation
Phénytoin	Aggravation	Aggravation
Vigabatrin	Aggravation	Aggravation
Tiagabine	Aggravation	Aggravation
Gabapentine	Aggravation	Aggravation
Levetiracetam	Suppression	Suppression

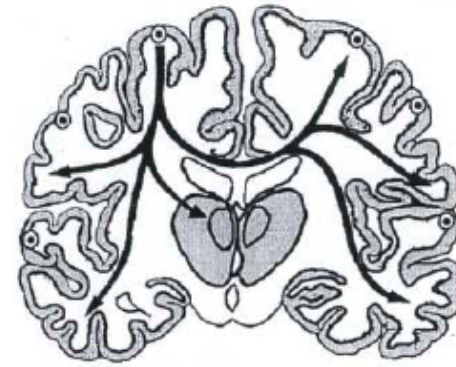
# Validité du modèle GAERS

	<b>Homme</b>	<b>GAERS</b>
Comportement	Interruption	Interruption
EEG	Pointe-onde	Pointe-onde
Etat de vigilance	Veille calme	Veille calme
Circuit	Cortex-thalamus	Cortex-thalamus
Génétique	Polygénique	Polygénique
Fréquence de DPO	3 Hz	7-11 Hz
Age de survenue	Maturation corticale	Fin maturation corticale
Régression	Fin maturation	Jamais

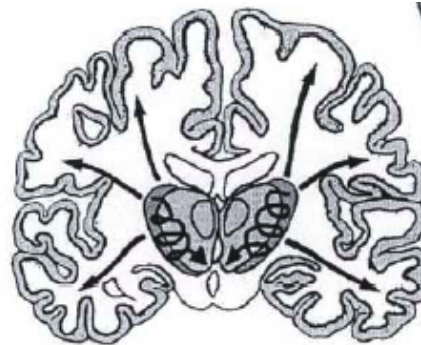
# Eabs : quels réseaux ?



Théorie centrencéphalique  
Penfield & Jasper, 1954



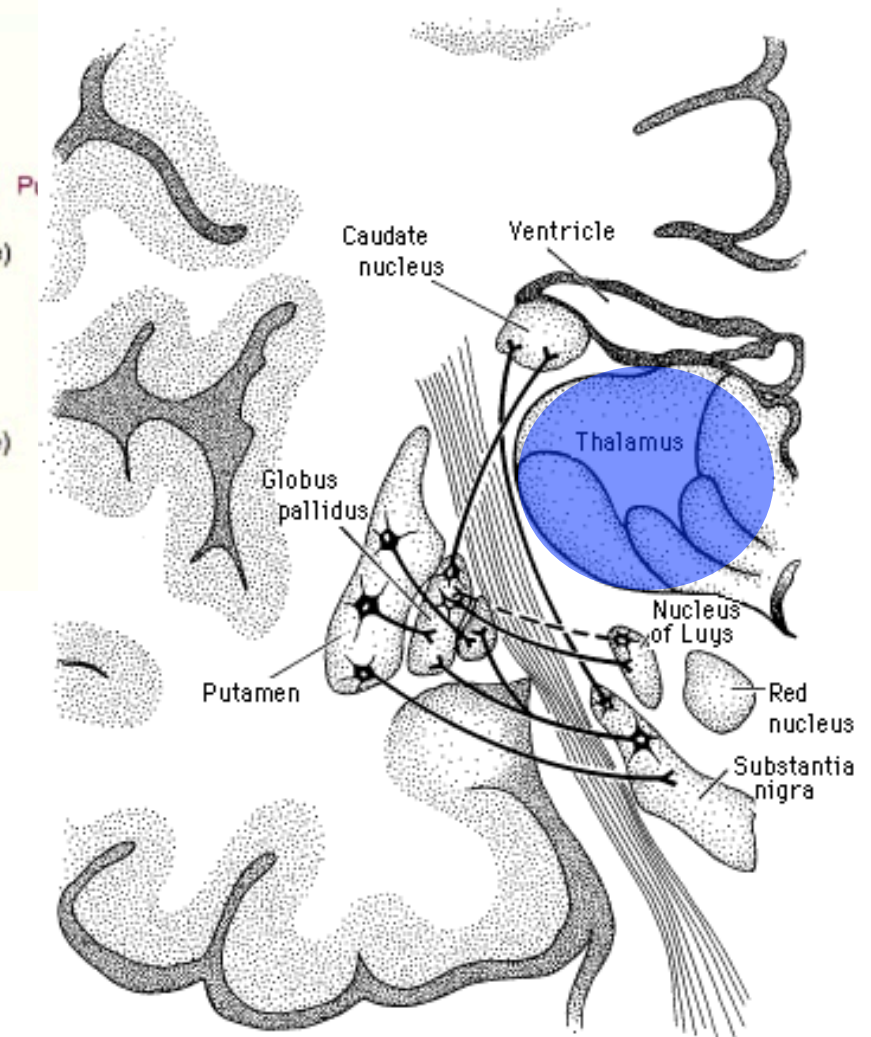
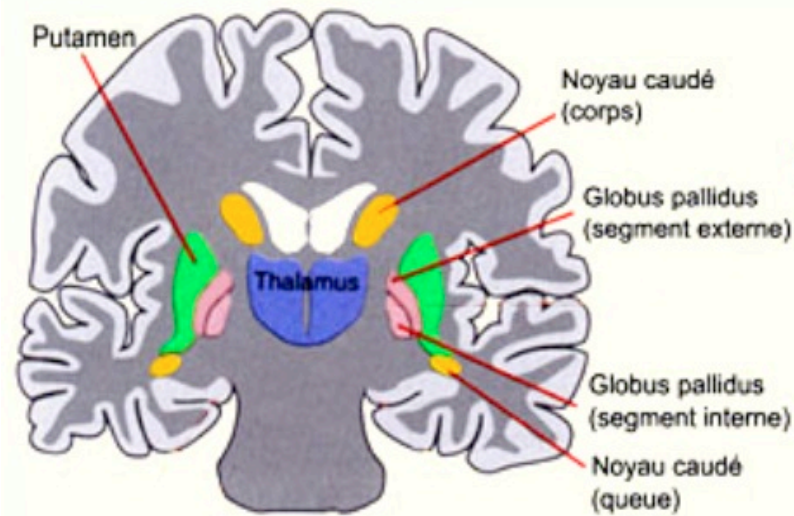
Théorie corticale  
Bancaud, 1969; Lüders et al., 1984



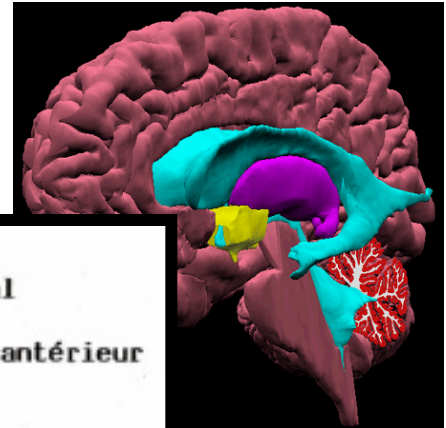
Thalamic Clock Theory

Théorie du pacemaker thalamique  
Buzsaki, 1991

# Eabs : quels réseaux ?



# Eabs : quels réseaux ?



Noyau Médian

Noyau latéral

Latéral dorsal

Latéral ventral  
(ici VL Postérieur  
ou VPL)

Réticulaire latéral

N° médial

Médial ventral

Médial dorsal

COUPE TRANSVERSALE  
VERTICALE

\*\* Noyaux médian et médial

\*\* Noyau antérieur

\* Noyau  
dorso-latéral

Antérieur

Intermédiaire ou  
latéral

\* Noyau  
ventro-  
latéral

Postérieur VPL

\*\* Noyaux latéraux

\*\* Noyau postérieur  
(pulvinar)

VUE POSTERO-LATERALE  
du THALAMUS DROIT

# Pas de DPO dans l'hippocampe ou l'amygdale chez le GAERS

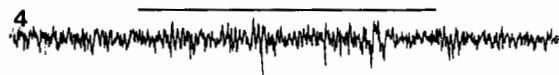
Cortex



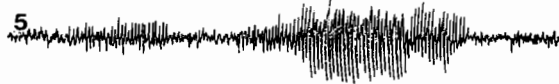
Cortex



Hipp



Po



VP



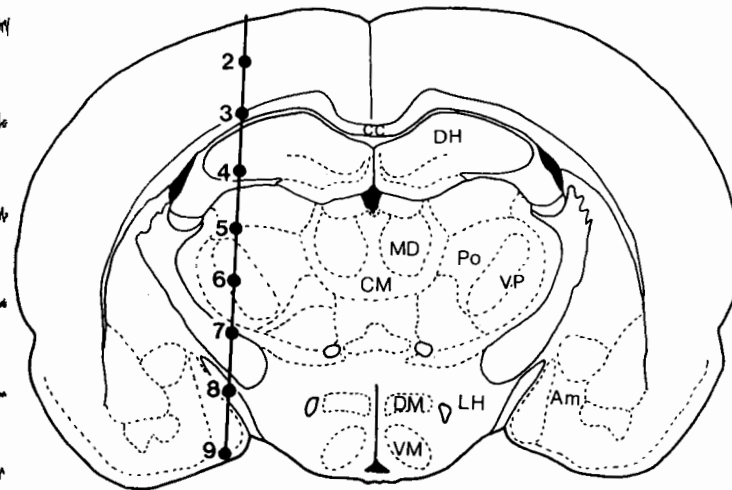
VP



Opt



Amy



# Les DPO débutent dans le noyau ventro-latéral du thalamus ?

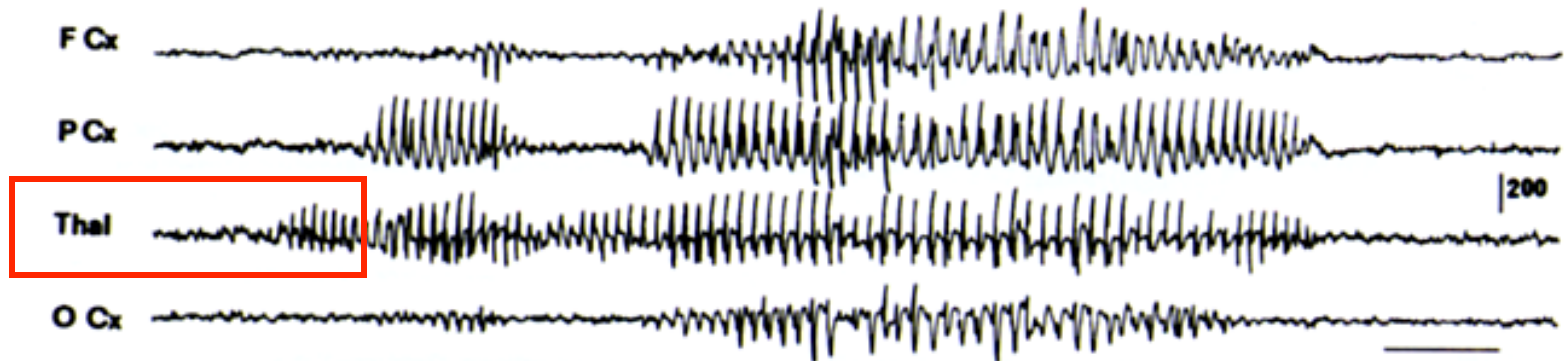
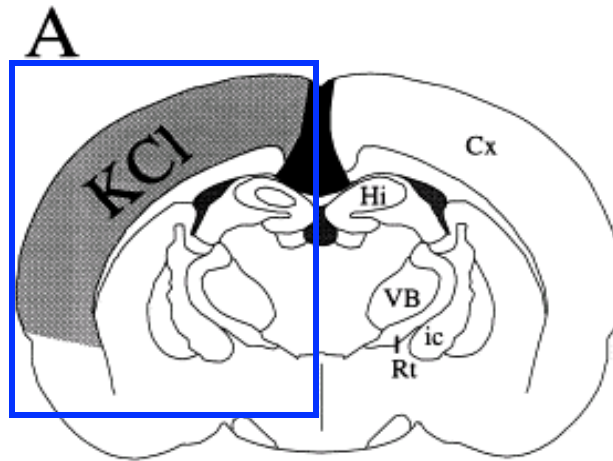


FIG. 1. Spike and wave discharges (SWD) recorded simultaneously with bipolar electrodes from ventrolateral–ventroposterior lateral thalamic nuclei (Thal) and from three cortical locations: frontal (FCx), parietal (PCx), and occipital (OCx). The thalamic SWD precedes the cortical SWD. Horizontal calibration 1 s. Vertical calibration in  $\mu\text{V}$ .

# Lésions corticales ou thalamiques chez le GAERS



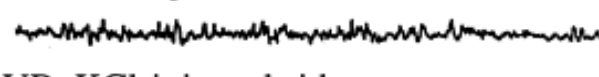
Cx, control side



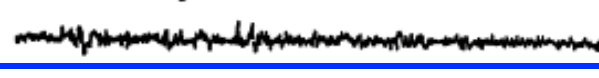
VB, control side



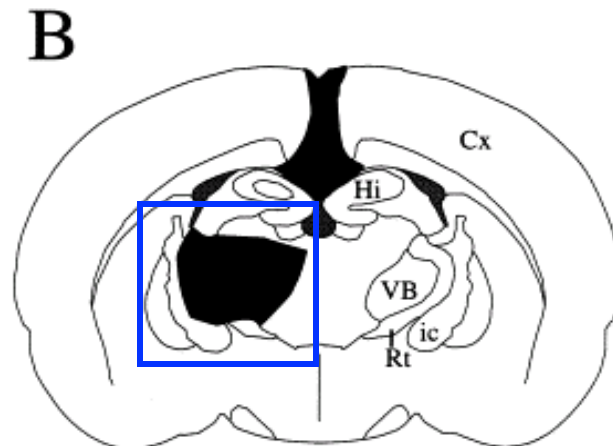
Cx, KCl-injected side



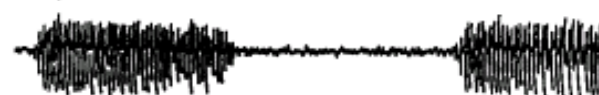
VB, KCl-injected side



┌ 200  $\mu$ V  
└ 1s



Cx, control side



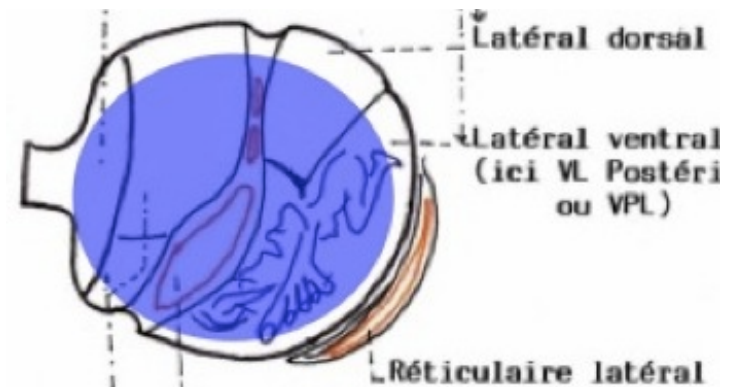
Cx, lesioned side



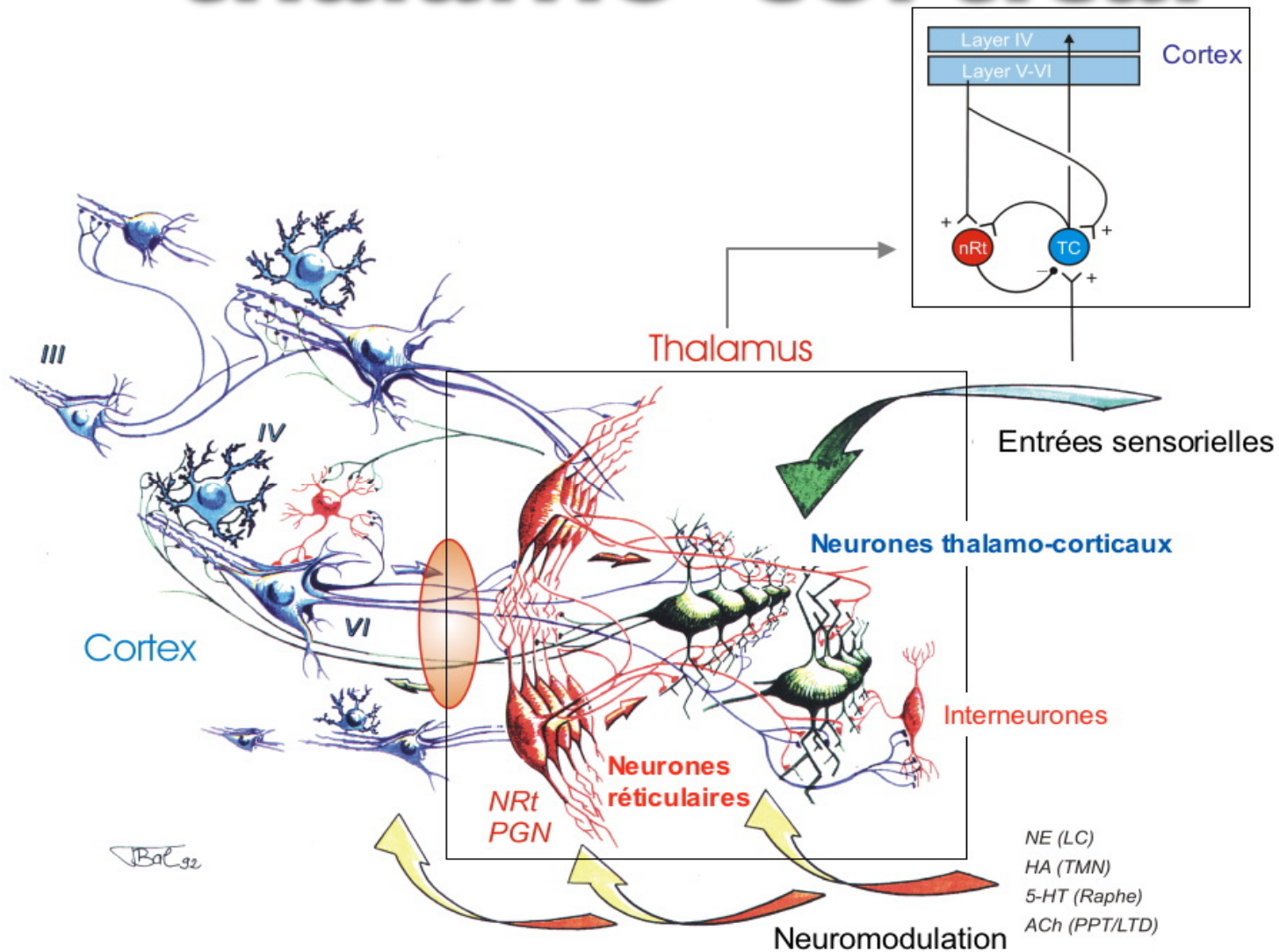
┌ 200  $\mu$ V  
└ 1s

# Lésions sélectives thalamiques chez le GAERS

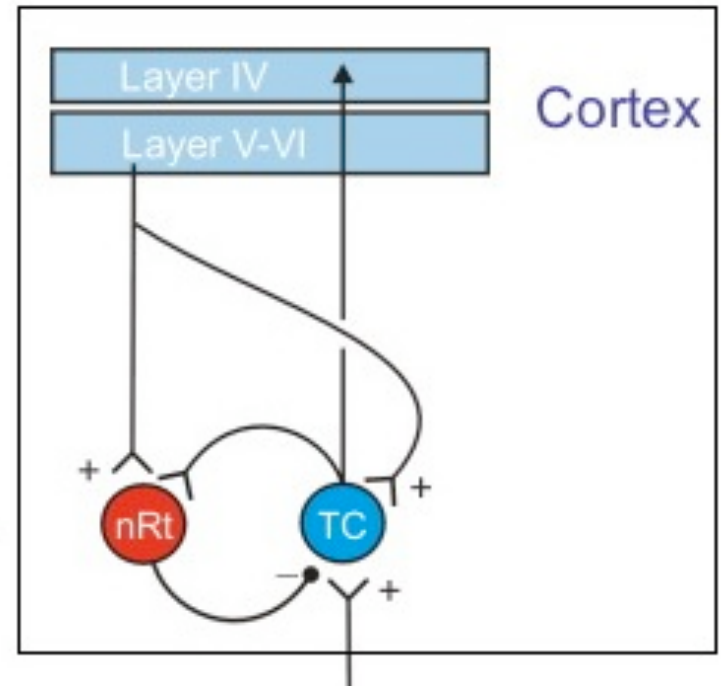
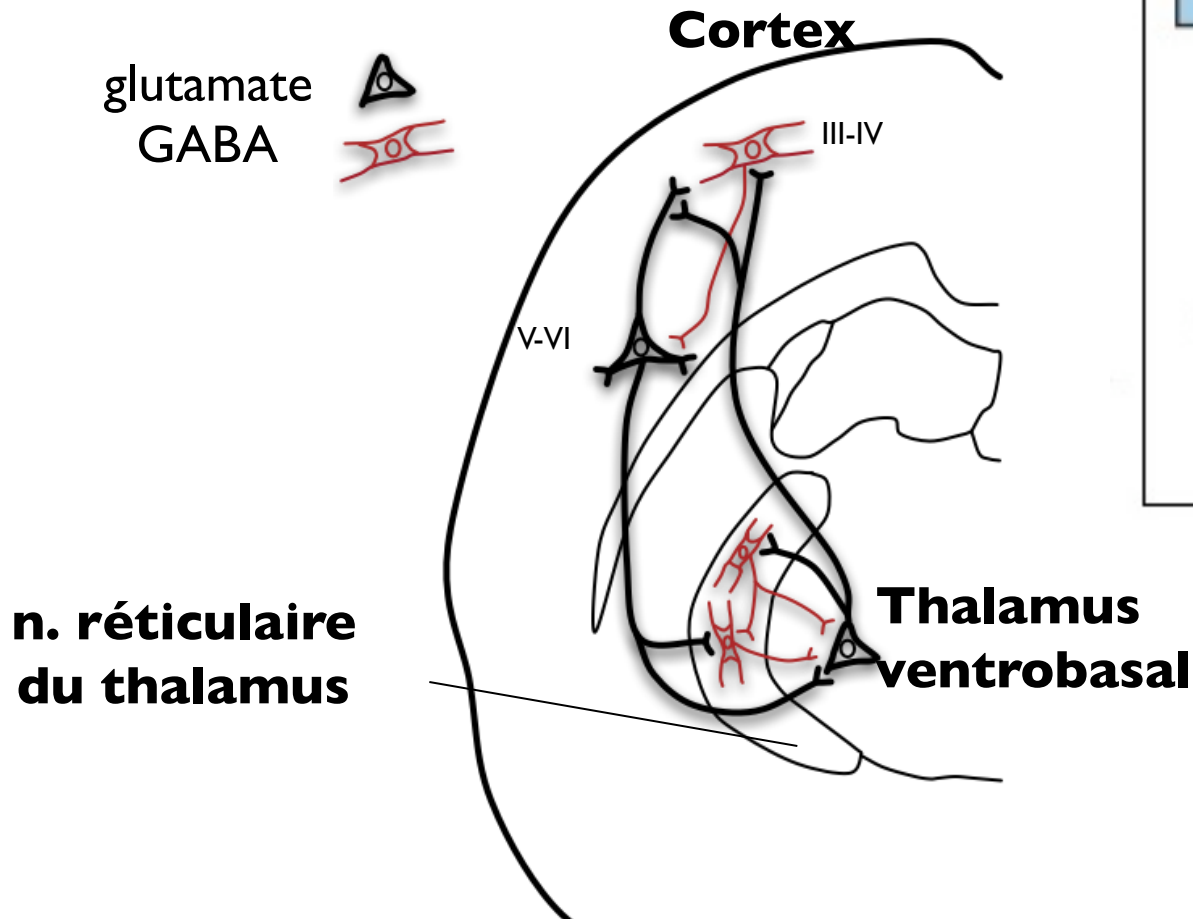
- Ablation ou « inactivation » **corticale** supprime les DPO dans le thalamus **latéral**
- Lésions bilatérales du thalamus antérieur, ventromédian, postérieur ou intralaminaire **sans effet** sur les DPO
- Lésion bilatérale large du thalamus **latéral** (n. relais et réticulaire) supprime les DPO
- Lésion sélective du n. réticulaire supprime les DPO



# Le circuit thalamo-cortical

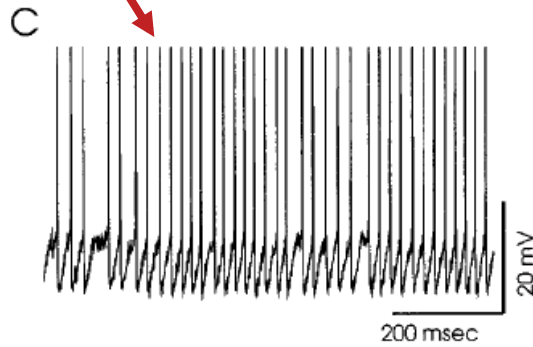
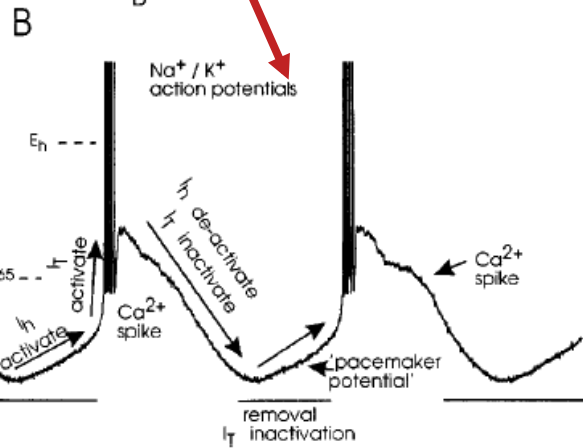
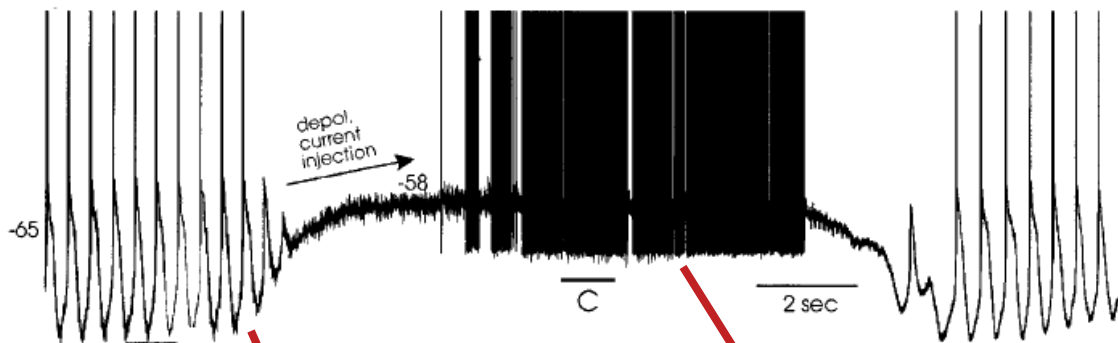


# Le circuit thalamo-cortical



# Modes de décharge des neurones thalamo-corticaux

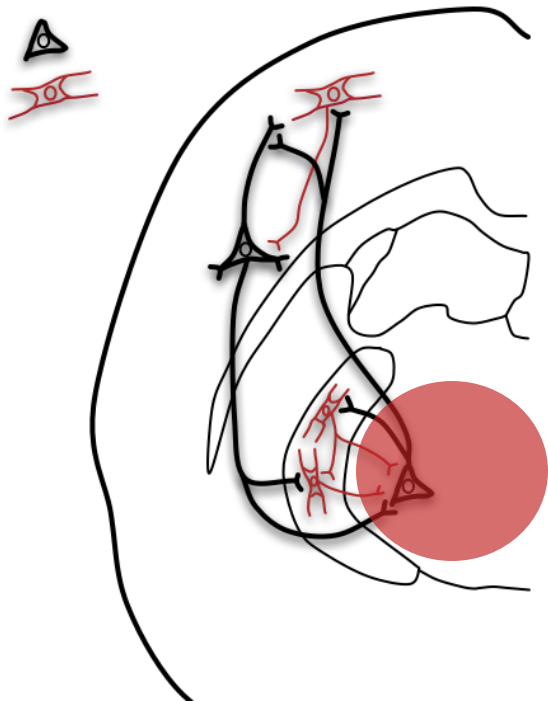
A Oscillatory mode      Tonic (single spike) mode      Oscillatory mode



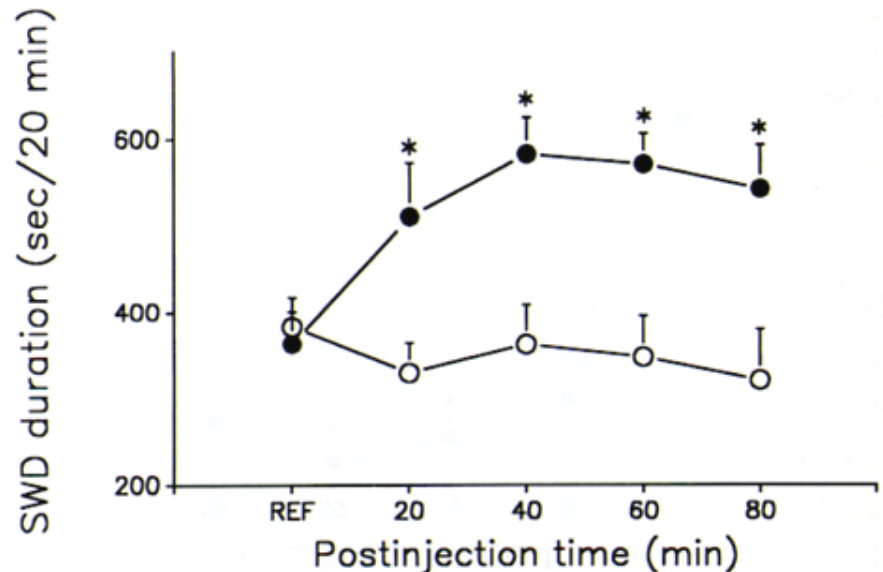
Thalamocortical Neurons Have Two Firing Modes

Mode tonique : veille  
Mode oscillatoire : sommeil

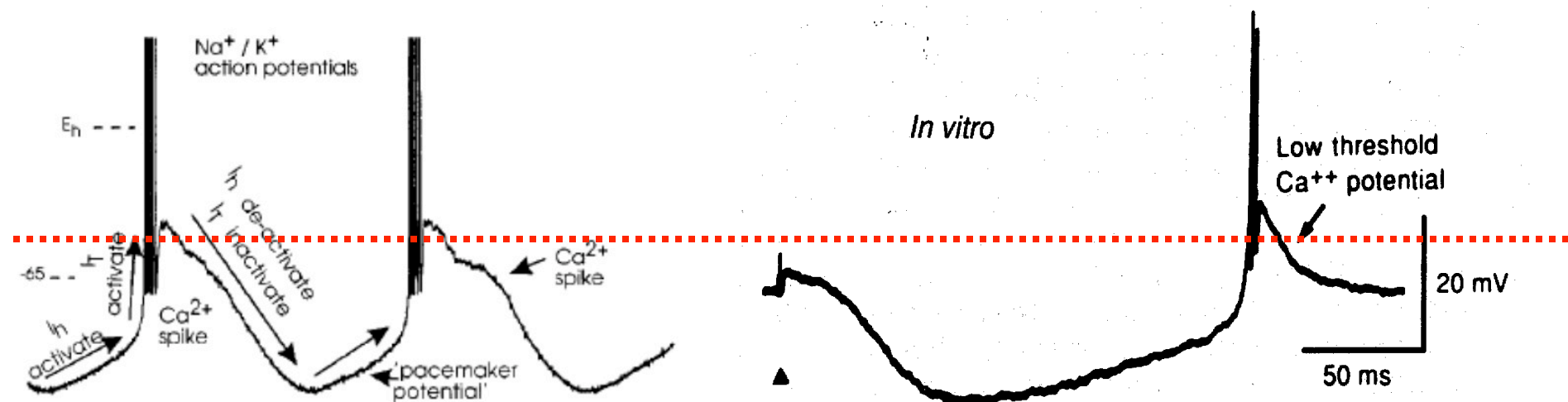
# L' injection d' un agoniste GABA dans le thalamus ventrobasal augmente les DPO



Muscimol (10 ng/côté)



# Dé-inactivation des canaux calcium à bas seuil par le GABA



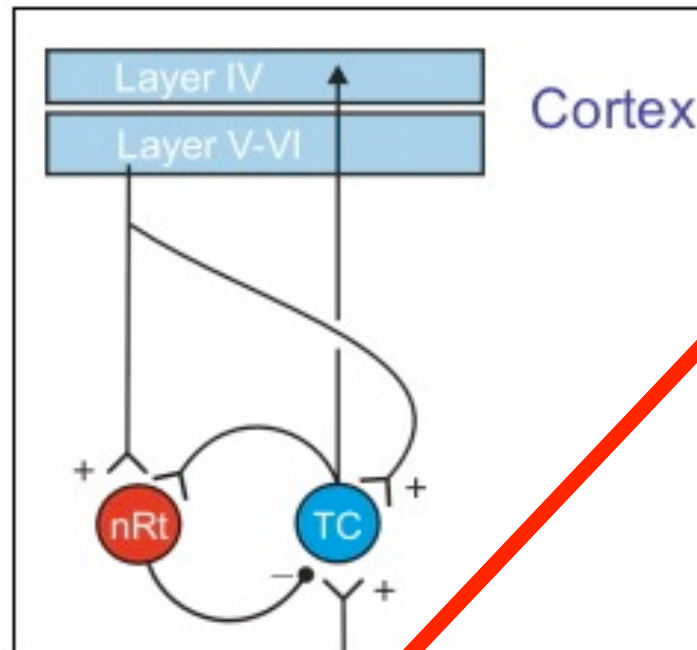
Le mode oscillatoire est GABA-dépendant

Hyperpolarisation GABAergique

Activation des canaux Ca<sup>++</sup> à bas seuil

# circuit thalamocortical : Activation GABA

Cortex

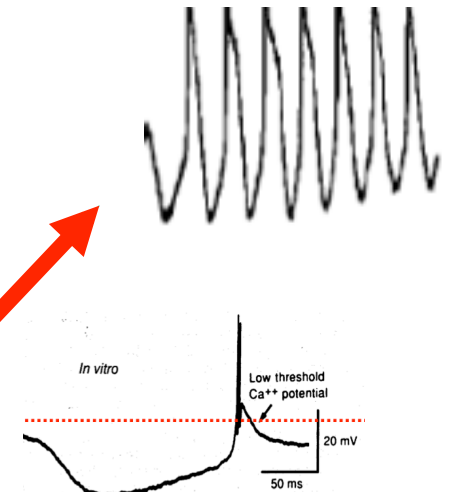


n. réticulaire  
du thalamus

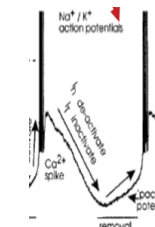
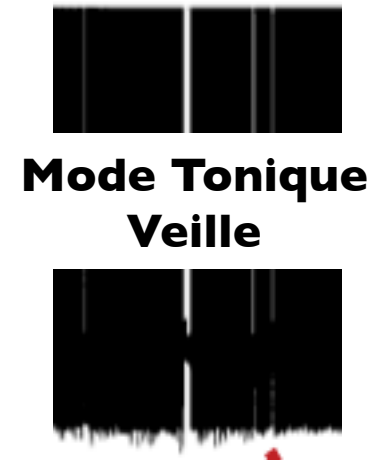
GABA B +++

Thalamus  
ventrobasal

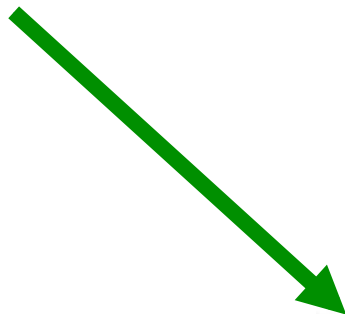
Mode oscillatoire  
Phasique  
sommeil



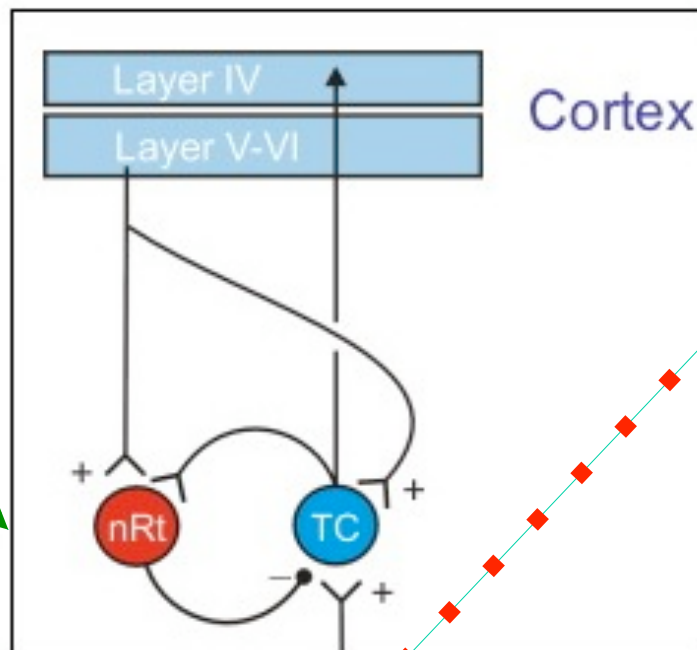
# circuit thalamocortical : désactivation GABA



DZP



Cortex



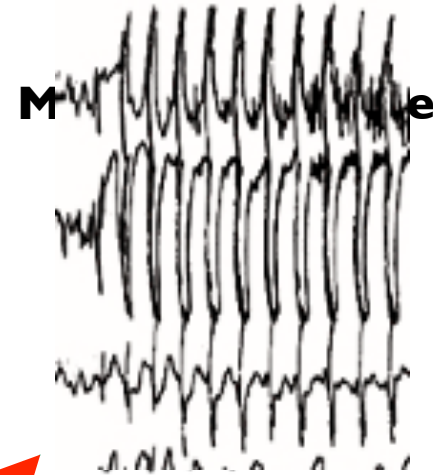
n. réticulaire  
du thalamus

GABA B ---

Thalamus  
ventrobasal

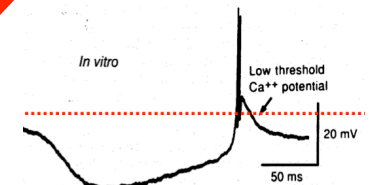
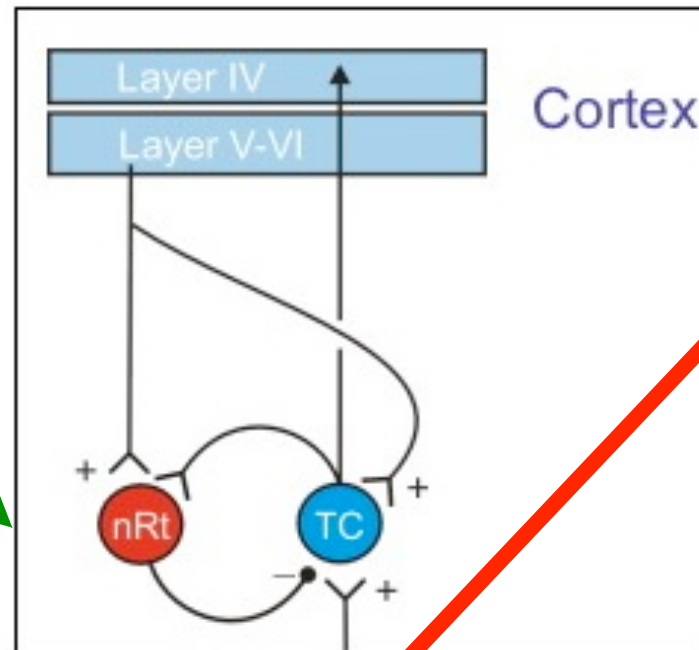
# circuit thalamocortical :

Activation transitoire veille :  
“absences”



Cortex

VGB  
TGB



? n. réticulaire  
du thalamus

? GABA B +++

Thalamus  
ventrobasal

# Rôle du thalamus dans les absences

- Générateur d'oscillations rythmiques
- Enregistrement de DPO chez le GAERS
- Intégrité indispensable aux DPO
- Noyau réticulaire : PM thalamus ventrobasal
- Augmentation du GABA extracellulaire chez les GAERS?
- Augmentation des récepteurs GABA ?

# La théorie du foyer cortical des absences

The Journal of Neuroscience, February 15, 2002, 22(4):1480–1495

## Cortical Focus Drives Widespread Corticothalamic Networks during Spontaneous Absence Seizures in Rats

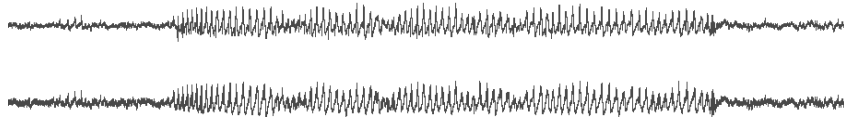
Hanneke K. M. Meeren,<sup>1,2</sup> Jan Pieter M. Pijn,<sup>3†</sup> Egidius L. J. M. Van Luijtelaar,<sup>1</sup> Anton M. L. Coenen,<sup>1</sup> and Fernando H. Lopes da Silva<sup>3,4</sup>

*<sup>1</sup>Department of Comparative and Physiological Psychology, Nijmegen Institute of Cognition and Information, University of Nijmegen, 6500 HE Nijmegen, The Netherlands, <sup>2</sup>Centre for Magnetoencephalography, Vrije Universiteit Medical Centre, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands, <sup>3</sup>Dutch Epilepsy Clinics Foundation, Location "Meer en Bosch," 2100 AA Heemstede, The Netherlands, and <sup>4</sup>Section Neurobiology, Swammerdam Institute of Life Sciences, University of Amsterdam, 1090 GB Amsterdam, The Netherlands*

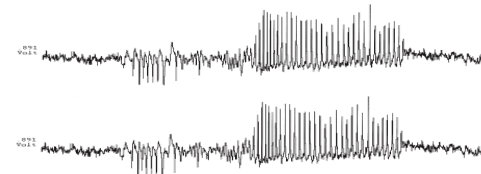
# Le cousin hollandais : le rat Wistar Albino Glaxo/ Rijswijk

**GAERS**

**WAG/Rij**

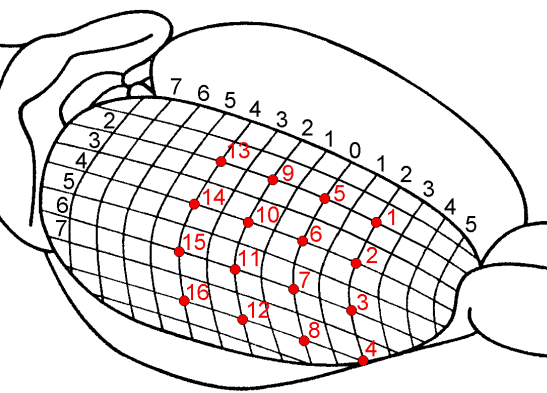


1s

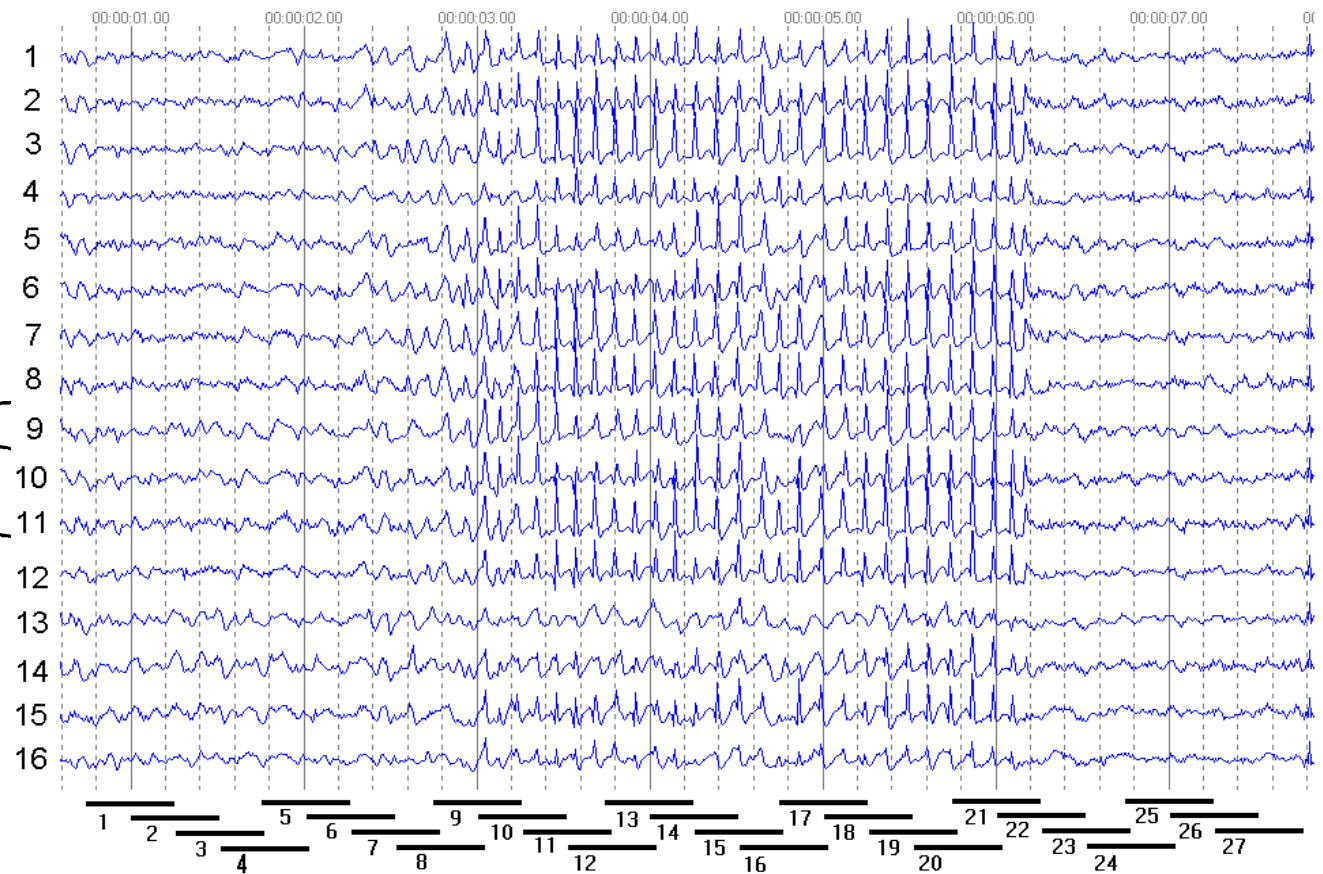


1s

# EEG multisite cortical chez le WAG/Rij



**Cortex Wag/Rij**





# Conclusions

- GAERS = modèle validé d' épilepsie-absences
- Rôle des circuits cortico-thalamiques dans la génération de décharges de pointes-ondes
- Cortex somato-sensoriel pérional = “foyer” des décharges de pointes-ondes