

UE Physiologie et biologie des systèmes intégrés : Réseaux épileptogènes en clinique humaine (P. THOMAS)

Ce cours sera l'interface entre la recherche fondamentale, la recherche appliquée et la clinique. On prendra comme modèle une pathologie neurologique : « l'épilepsie-absence ».

Dans la 1ere partie du cours, on traitera des épilepsies, dans la 2eme partie du cours nous verrons quelles ont été les avancées fondamentales qui ont permis de comprendre, en partie du moins, le mécanisme de ces maladies.

I/ Les épilepsies humaines

Diapo 2 : L'épilepsie humaine est la maladie neurologique chronique la plus fréquente. Il s'agit d'un ensemble de maladies différentes (une cinquantaine) caractérisées par une répétition de crises d'épilepsie.

Ces épilepsies sont de causes, de nature et de pronostic variables, mais le noyau moteur commun reste la répétition de crises.

Ces crises d'épilepsie résultent d'un trouble de l'activité électrique au niveau du cortex cérébral.

Physiologiquement, les neurones du cortex cérébral sont responsables des activités supérieures du cerveau, ou de la motricité, se comportent de manière isolée. Si l'on implante une électrode dans le cortex d'un être humain ou d'un animal, on ne peut enregistrer qu'une structure chaotique, sans véritable organisation. Si l'on schématise à l'extrême, chaque neurone a une activité propre.

Dans le cadre des épilepsies, et sous l'influence de divers facteurs, il y aura une synchronisation, d'une partie plus ou moins importante de ces neurones corticaux. Ces neurones sont organisés en ensembles anatomo-fonctionnels, et ces organisations comportent le cortex mais également les structures sous-corticales (noyaux gris centraux, structures d'association...).

Lors d'une crise d'épilepsie, l'anomalie fondamentale consiste en une synchronisation d'un groupe plus ou moins particulier et étendu de neurones.

La résultante est la crise d'épilepsie avec un trouble de l'activité électrique du cerveau. La phénoménologie de la crise d'épilepsie est très variable selon les cas. Il existe un grand nombre de variétés avec des manifestations motrices sensibles, sensorielles et psychiques. Il s'agit d'un phénomène biologique et on appréhende actuellement l'expression clinique de ces épilepsies comme la désorganisation de réseaux physiologiques.

Lorsque l'on marche, on ne pense pas à marcher, il y a des réseaux, qui automatiquement, vont impliquer la motricité sans y penser, ces réseaux sont dits « semi-conscients ». La désorganisation de ces réseaux va entraîner des manifestations pathologiques d'expression variable.

Diapo 3 : *La neurologie est une discipline essentiellement clinique, le rêve de tout neurologue est de trouver la lésion responsable de la pathologie, qu'elle se situe dans le SNC ou le SNP.*

La base de la neurologie repose sur la méthode anatomo-clinique, on étudie la clinique neurologique et l'on en infère une localisation dans le SN. Le mot clé est « clinique », qui étymologiquement signifie « dans un lit », les patients hospitalisés seront examinés « au lit » car ils ont des symptômes permanents, ce qui permet d'appréhender facilement la pathologie.

Diapo 4 : Dans le cas des épilepsies, dans la majorité des cas (99,99%) et la plupart du temps, le patient ne présente aucun signe, les crises sont transitoires.

Cette méthode anatomo-clinique est plus complexe, les phénomènes étant transitoires, et vont échapper à une analyse permanente.

Le diagnostic d'épilepsie repose sur quatre critères :

- les crises doivent être paroxystiques : à début et fin brusques
- les phénomènes doivent être de durée brève : de quelques secondes à quelques minutes, au-delà, cela n'est plus une crise d'épilepsie
- les crises doivent se répéter de manière stéréotypée chez un même patient, il peut y avoir des crises très complexes, mais l'enchaînement de ces symptômes se fera de manière stéréotypée d'une crise à l'autre chez un même patient
- Par ailleurs, elle obéit aux lois de l'anatomie et de la physiologie du SNC, d'où la présence d'une progression et d'une dynamique logiques.

On en déduit que l'épilepsie est une maladie de désorganisation de réseaux, qui sont habituellement fonctionnels et qui seront désorganisés par une activité électrique anormale.

Diapo 5 : Si l'on regarde la classification des différents types d'épilepsie, sans détailler, on relève trois classes, deux en pratique : les crises focales ou partielles, et les crises généralisées.

Diapo 6 : Les crises partielles sont plus faciles à comprendre, il y a une zone du cerveau qui présente une activité électrique anormale qui s'exprime de temps en temps par une crise d'épilepsie. Il suffit de regarder la sémiologie, directement ou décrite par un témoin, pour en déduire la localisation cérébrale. Les progrès de la médecine ont permis de déduire que le point de départ de l'épilepsie est situé près de la lésion.

Diapo 9 : Lors de crises partielles, on peut s'aider de l'anatomie et de la neurophysiologie afin de savoir quelles zones du cerveau sont impliquées.

Sur la vidéo, on peut voir une crise motrice, qui va débiter au niveau des membres inférieurs, avec une localisation progressivement vers le membre inférieur droit, puis vers la racine de la cuisse, le flanc et enfin le membre supérieur, le sujet étant toujours conscient, puis la crise disparaît.

En s'aidant de la neuro-anatomie du cerveau, on sait que la zone motrice gauche (zone pré-rolandique) sera impliquée, au niveau de la scissure inter-hémisphérique, sur l'homunculus de Penfield, la motricité du membre inférieur correspond à cette zone, de plus la proximité de cette zone avec le corps calleux explique les difficultés d'établir la latéralisation au début de la crise.

Diapo 6 : Les crises généralisées sont à la fois plus simples et plus compliquées, il en existe que quelques types, dont les épilepsies de type absences, qu'on développera. Ces crises généralisées sont définies par défaut, par rapport aux crises partielles. Si une crise n'est pas partielle et que ses manifestations, ne sont évocatrices d'une localisation particulière du cerveau, on rentre dans le cadre des crises généralisées.

Ce cours développera les épilepsies absences, où par définition, la symptomatologie clinique décrite repose sur une altération isolée de la conscience. Les sujets présentent lors de ces crises, une suspension de la conscience. Si l'on regarde la définition plus précise des crises généralisées, on se rend compte que cela n'est pas satisfaisant en terme de localisation cérébrale de la lésion. En effet, la décharge paroxystique est propagée aux 2 hémisphères, elle semble intéresser simultanément l'ensemble du cortex cérébral, et les caractéristiques cliniques ne les rattachent pas à des crises focales. En terme de physiopathologie ce n'est pas satisfaisant.

Comment faire pour aller plus loin et mettre en évidence les réseaux et mécanismes impliqués ?

Diapo 7 : Il existe plusieurs types de crises généralisées, la plus connue, étant la crise tonico-clonique, qui se manifeste de manière spectaculaire : le patient peut crier, mais a, en fait, déjà perdu conscience. Sur la phénoménologie des crises, il n'y a pas de localisation particulière évidente, les manifestations motrices sont bilatérales et symétriques, le trouble neurologique semble intéresser l'ensemble du cerveau.

Diapo 8 : Les absences sont un autre type d'épilepsies généralisées, la symptomatologie est complètement différente : le patient interrompt son activité, il est absent, et ne répond pas aux tentatives d'interaction, il n'y a aucune manifestation motrice, il existe d'autres manifestations que la simple altération de la conscience (en particulier des secousses au niveau des yeux), au bout de quelques secondes le sujet reprend son activité. Si l'on demande au patient de faire un compte répétitif (à l'aide d'un objet), au cours de la crise, il poursuivra son activité mais avec des erreurs, l'altération de la conscience n'est pas complète.

Cela pose un certain problème puisqu'entre les deux types d'épilepsies généralisées, il y a une grande différence, et donc une implication de réseaux différents.

L'implication des réseaux et la localisation des zones concernées par les crises est ainsi plus difficile à établir.

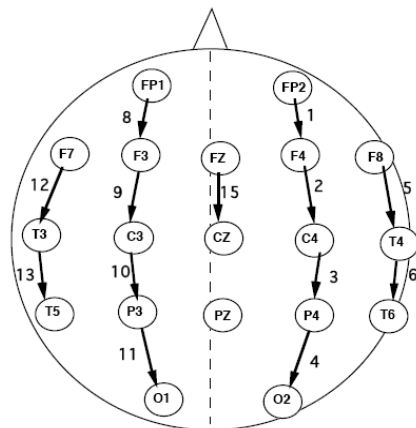
Diapo 10 : Les travaux de Penfield, effectués sur des patients épileptiques avec des cortex exposés reposaient sur des électrocorticographies et des tests de stimulation, pour mettre en évidence l'origine des crises d'épilepsies, c'est grâce à ces démarches qu'a été établie la somatotopie des crises épileptiques.

Pour expliquer les crises généralisées, qui démarraient de tous les zones du cerveau en même temps, deux grandes théories ont été avancées :

- La théorie dite « centrencéphalique » : qui stipule qu'il y aurait des systèmes sous-corticaux, comme les noyaux gris centraux, qui synchroniseraient les activités pathologiques et les projeteraient sur les deux hémisphères. Bien que très séduisante, cette théorie était, au moment de sa sortie, très conceptuelle et difficile à prouver
- Plusieurs années plus tard, a été avancée la théorie « corticale » des épilepsies généralisées, qui postulait que les crises provenaient du cortex, et que les voies de synchronisation entre les deux hémisphères, notamment, au niveau de la région frontale, étaient très rapides, et permettait le passage rapide d'un hémisphère à un autre, avec synchronisation. Bien entendu les structures sous-corticales et le corps calleux tiennent également une place importante mais moindre comparée au cortex.

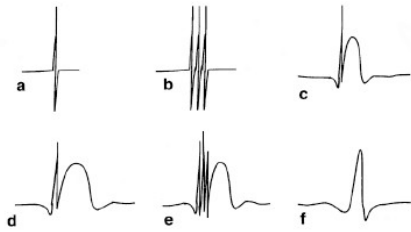
Maintenant, on sait que les deux théories sont toutes les deux valables.

Comment savoir où se situe l'origine de la crise épileptique ?

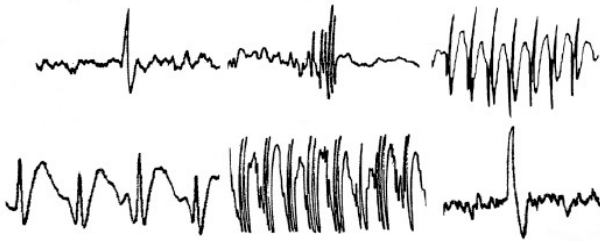


- 1 - 4 : 4 EEG supérieures D
- 5 - 6 : 2 EEG temporales D
- 7 : 1 muscle ou 1 Oculo
- 8 - 11 : 4 EEG supérieures G
- 12-13 : 2 EEG temporales G
- 14 : 1 muscle ou 1 EKG
- 15 : 1 vertex EEG
- 16 : 1 muscle

On peut essayer d'enregistrer cette activité électrique anormale à l'aide de l'électroencéphalogramme à l'aide de différentes électrodes, qui sont disposés selon des montages standardisés et qui permettent de mesurer soit de manière ictale (pendant les crises) soit inter-ictale (entre les crises) et donc de prouver qu'il y a des activités anormales au niveau du cerveau.

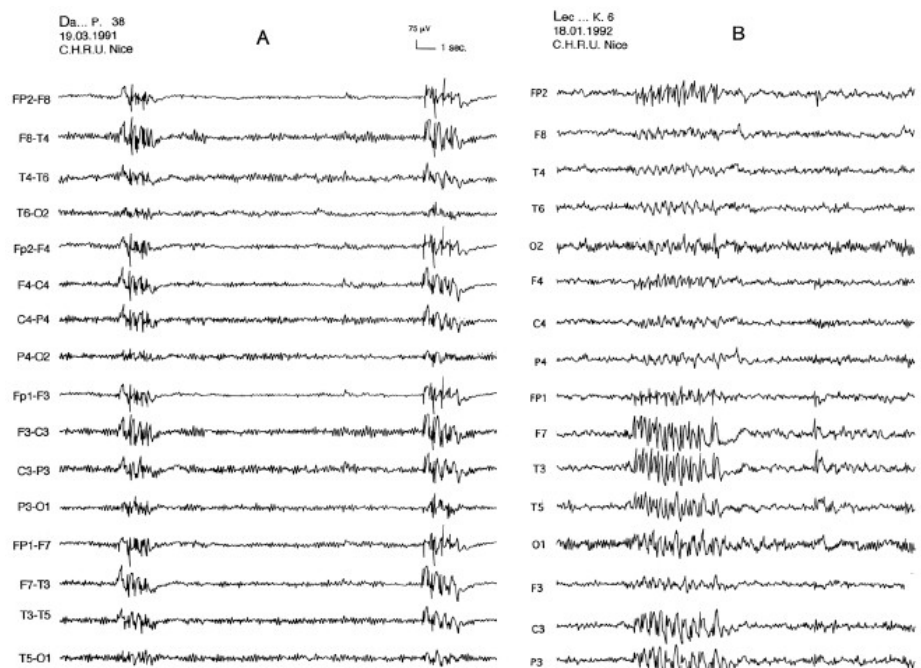


Il existe des anomalies électriques traduisant cette hypersynchronie pathologique, et qui s'expriment sous forme de pointes (a), de poly-pointes (b), ou de poly-pointes-ondes (e), et qui sont plus ou moins spécifiques des EEG des patients épileptiques de façon inconstantes.



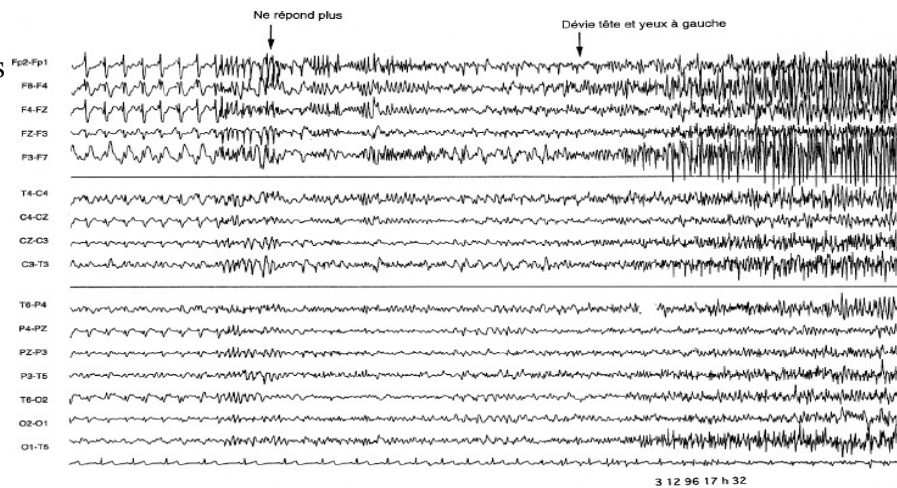
L'EEG A correspond à une épilepsie généralisée, l'EEG B correspond à une épilepsie partielle. Les lignes FP2-F8 à P4-O2 (les 8 premières) correspondent à l'hémisphère droit, les 8 dernières à l'hémisphère gauche.

On n'arrive pas à résoudre le problème, en effet, dans le cas des épilepsies généralisées, on remarque qu'il y a des anomalies bilatérales et synchrones, l'EEG ne répond pas à la question.



Pour les épilepsies partielles, sur F7-T3, on a un foyer d'activité électrique anormal, vraisemblablement, la localisation de la lésion se situe entre F7 et T3, c'est à dire, dans la région temporale antérieure gauche.

En enregistrant l'activité électrique pendant les crises (ce qui est difficile, compte tenu du fait que les crises ne durent que quelques minutes au maximum, et peuvent être très espacées) on n'obtient pas plus d'informations, ni de délais significatifs d'un hémisphère à l'autre, donc l'EEG ne peut résoudre notre problème.



Les progrès de l'informatique, qui ont permis de développer, la lecture de l'EEG, notamment en permettant de dérouler le tracé ne permettent pas de résoudre le problème des épilepsies généralisées. Ce qui était prévisible puisque l'EEG permet de mesurer l'activité électrique de quelques mm de cortex, ce qui laisse de côté l'ensemble des structures sous-corticales.

Il a été formulé comme hypothèse, que dans le cas des épilepsies généralisées, on allait retrouver des lésions cérébrales bilatérales, qui expliqueraient les crises.

Diapo 20 : L'épilepsie regroupe une cinquantaine de pathologies, dont la classification n'est pas à apprendre. Schématiquement on distingue :

- les épilepsies liées à des lésions, qui vont modifier l'environnement électrique et biochimique du cerveau
- et les épilepsies non-liées à des lésions, mais plutôt à des facteurs génétiques non spécifiques → épilepsies idiopathiques.



Pour les épilepsies focales, il y a très souvent des lésions qui expliquent à la fois, la sémiologie des crises et la localisation de l'épilepsie.

Sur la photo, on peut voir que l'épilepsie est liée à une masse tumorale au niveau du pôle temporal gauche, qui explique des crises issues du lobe temporal.

Mais dans les épilepsies généralisées les plus pures, celles qui sont les modèles d'étude, il n'y a pas de lésions visibles à l'IRM.

A la base de cette absence de lésion a été promu le terme d'idiopathique, avec dans ce contexte, la notion de génétique, mais non héréditaire, avec une prédisposition génétique réelle ou présumée.

Ces maladies ne vont pas se transmettre sur un mode mendélien, on retrouve, parfois, parmi les antécédents de ces patients des ATCD familiaux.

Ces patients sont sains, leurs IRM et tests sont normaux, mise à part la survenue de ces crises. La neuro-radiologie ne permet pas d'expliquer la phénoménologie des crises et l'étiologie de ces manifestations.

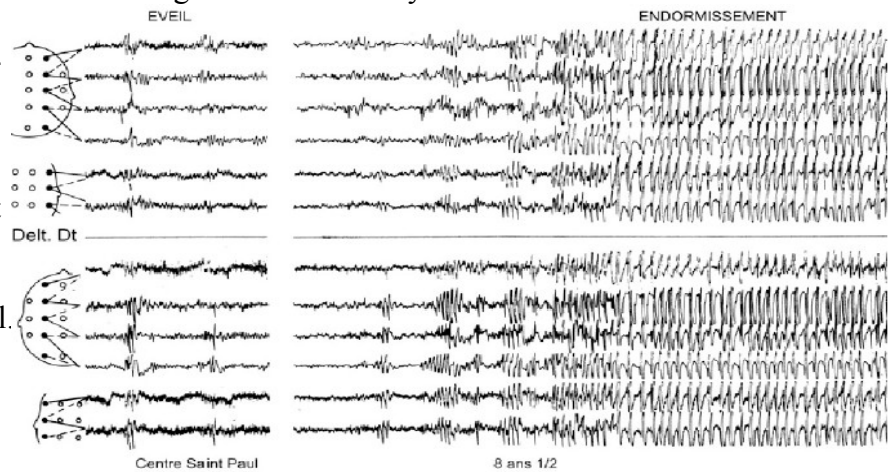
Diapo : 21 La classification des épilepsies peut être représentée ainsi, les chercheurs se sont attardés à rechercher des formes d'épilepsies très pures, avec un seul type de crises, très stéréotypées et

reproductibles, ce groupe correspond aux épilepsies idiopathiques. Et on reste dans la recherche des réseaux impliqués dans les épilepsies généralisées. Ce groupe est en haut et à droite, il y a deux syndromes : l'épilepsie-absence de l'enfant et l'épilepsie-absence de l'adolescent qui peuvent nous intéresser à étudier.

Diapo 23 : Les épilepsies généralisées idiopathiques renvoient :

- à une notion de prédisposition génétique,
- à des crises généralisées qui surviennent à la veille et parfois à l'éveil,
- avec soit des grandes crises tonico-cloniques, ou des absences
- ces sujets sont sains la plupart du temps
- et sont sensibles à certains médicaments, mais pas à d'autres : ils répondent bien à l'acide valproïque (ou le valproate de sodium, commercialisé sous le nom de Dépakine®) qui est le traitement de fond. D'autres médicaments aggravent la maladie.
- sur l'EEG, il y a toujours ces décharges bilatérales et synchrones.

Les crises surviennent à la veille, mais les activités inter-critiques sont activées par le sommeil. Ainsi, lorsque l'on suspecte une épilepsie idiopathique, et que l'EEG est normal, on fait dormir les gens, pour vérifier si il n'y a pas une activation au sommeil.



Lors du sommeil, on peut comparer le cerveau à un ordinateur qui se mettrait en veille, il faut envisager des mécanismes de synchronisation de la vigilance, qui sont bilatéraux, avec implication des structures sous-corticales. Les anomalies sont activées par le sommeil, mais les crises surviennent à l'éveil, et plus précisément au réveil, il semble qu'il y ait lors de ces crises une implication des mécanismes de synchronisation de la vigilance, et donc ce n'est pas le cortex, mais les noyaux gris centraux, le tronc cérébral...

De plus, une partie des ces patients (5-10%) présentent une photo-sensibilité, les lumières intermittentes vont déclencher des anomalies à l'EEG, ou des crises. Ainsi, il y a interférence entre deux réseaux, puisque lorsque l'on envoie des lumières intermittentes, il y a une implication du cortex visuel. Or ce dernier est très connecté aux structures sous-corticales, et on a donc, un indice supplémentaire de l'implication des structures sous-corticales et donc de synchronisation dans ce type d'épilepsie.

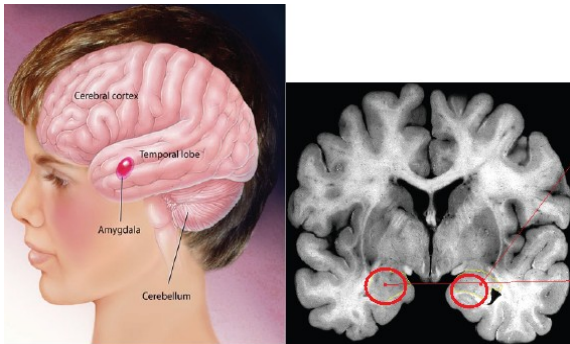
II/ L'épilepsie-absence

Diapos 27-28 : L' épilepsie-absence est une maladie qui se caractérise par la répétition d'absence, elles débutent dans l'enfance, tous ces enfants font des absences typiques. Elles sont souvent dites « pycnoleptiques », c'est à dire qu'elles sont très fréquentes au début de la maladie (jusqu'à plusieurs centaines par jour, ce qui interpelle les proches), l'examen clinique et neuro-psychologique est normal, les examens neuro-radiologiques aussi et l'EEG montre toujours des anomalies bilatérales, symétriques et synchrones, à type de pointes/polypointes/polypointes-ondes.

Diapos 29-31 : Alors si on regarde les patients, on se rend compte que les patients présentent une rupture isolée du contact avec l'environnement. De plus, on peut voir des signes supplémentaires, qui aident au diagnostic.

Le patient ne répond plus au technicien, le regard est « perdu », mais lorsque la décharge s'arrête sur l'EEG, le patient répond, de plus le patient se met à « mâchonner » comme si il mâchonnait du chewing-gum. Les absences peuvent être favorisées par l'hyperventilation, on fait, donc, souffler le patient.

L'épilepsie-absence : quels réseaux?



Rien qu'en regardant les patients, on se doute que la désorganisation cérébrale est partielle et parcellaire. En effet pour produire un mâchonnement inconscient, il faut désorganiser une structure du système limbique : le noyau amygdalien., c'est un noyau conservé dans la phylogenèse, depuis les reptiles, et qui sert aux activités de mastication. La désorganisation de ce noyau, par une décharge, produit un simulacre de comportement, qui se manifeste par un petit mâchonnement.

Dans le cadre de cette désorganisation du noyau amygdalien, il s'agit d'épilepsies unilatérales qui touchent le système limbique, → des épilepsies partielles, or on est dans le cadre d'épilepsies généralisées.

Comment une décharge généralisée peut entrainer des symptômes typiques d'une désorganisation d'une partie qui est réputée être impliquée dans une des formes les plus fréquentes d'épilepsies partielles ?

Il y a une théorie avancée par Jackson, un neurologue célèbre du XIX^e, qui stipule qu'il existe une hiérarchisation des centres neurologiques : schématiquement, le tronc cérébral sert aux activités les plus élémentaires, le système limbique est le centre des émotions, et le cortex sert aux activités mentales supérieures.

Selon la théorie de Jackson, il y a une loi commune dans le système nerveux, qui avance que lorsqu'il y a une mise « hors de combat » des réseaux les plus élaborés, il y a une expression des centres plus archaïques, qui sont sous le contrôle des réseaux élaborés.

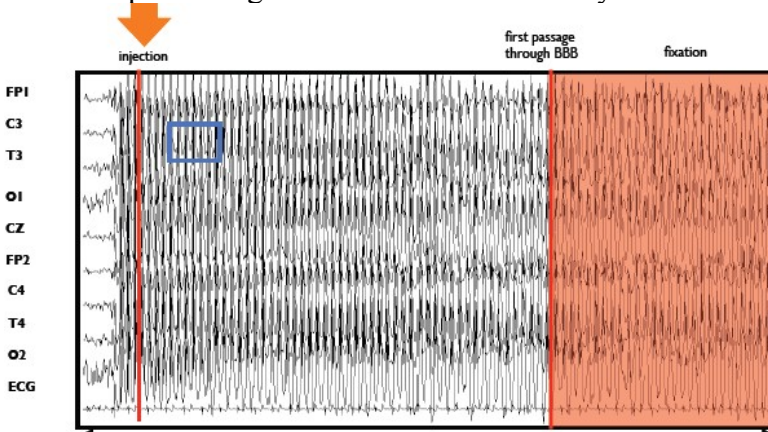
Ainsi, en cas de confusion (qui est une perturbation du cortex), il y a l'expression de comportements plus archaïques (sujet hagard, ou désinhibé...).

Dans les épilepsies-absences, il y a vraisemblablement, une interaction au niveau des centres supérieurs, mais pas de tout le cerveau. Et cette altération corticale supérieure permet le *release* d'activités plus archaïques, comme le mâchonnement sous le contrôle du noyau amygdalien. Mais tout cela relève de l'intuition clinique, il faudra maintenant le prouver.

Dans les épilepsies généralisées, il est certain que le cortex est impliqué, mais à des degrés divers et selon des réseaux variables selon les cas.

Comment aller plus loin ? Puisque l'on n'a toujours pas répondu à notre question.

On peut explorer l'activité métabolique du cerveau, en évaluant, selon divers états physiologiques ou pathologiques, la consommation de glucose+O₂. Pour mettre en évidence, des zones où l'activité métabolique est augmentée et en inférer une dysfonction.

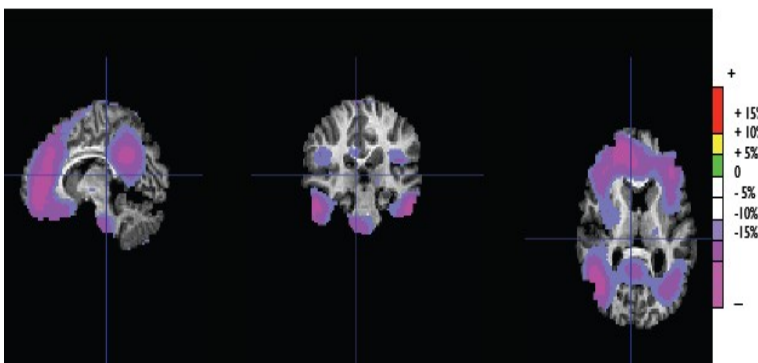


On prend un sujet qui fait des absences, on lui fait un EEG, et lorsque le sujet commence à faire une absence on lui injecte un produit radioactif (HMPAO ou de l'ECD) et on lui fait un SPECT, le marqueur radioactif va passer la barrière hémato-encéphalique et va se fixer au niveau de la glie.

Il va permettre d'évaluer, schématiquement, la modification de la vascularisation cérébrale, et l'on en infère l'activité métabolique.

Pour que cela fonctionne, il faut que le radiopharmaceutique atteigne le cerveau pendant l'absence, (en 25-30 secondes), ainsi, si les absences sont trop courtes, l'examen ne sert à rien.

Cela a quand même pu être fait, mais même lorsque l'on injecte l'ECD dès la première seconde de la décharge, il doit passer dans le système veineux, puis artériel, puis la BHE, et enfin il peut se fixer, donc la période entre le début de la décharge et la fixation du radiopharmaceutique est perdue.



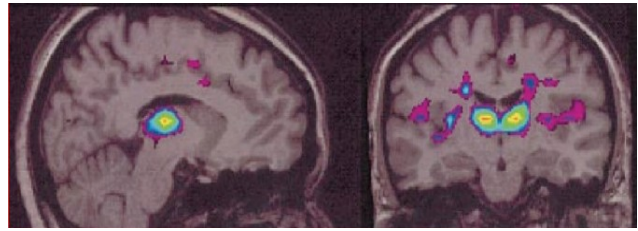
On obtient, par addition de nombreuses séries d'images chez plusieurs patients, une hypervascularisation transitoire, bilatérale, grossièrement synchrones et symétriques, et sans pouvoir résoudre le problème initial, on ne peut pas localiser la lésion.

Le SISCOM (Subtracted Ictal-interictal Spect COregistered to Mri) est obtenu par soustraction des SPECT à l'IRM pour augmenter la sensibilité, mais ne donne rien de nouveau.

L'IRM fonctionnelle, permet également d'évaluer l'activité métabolique, de manière quasi-directe par mesure de la concentration en désoxy-hémoglobine.

Une publication de 2004 (*Aghakani et al.*) a montré que lors des épilepsies-absences, ce qui était complexe (le patient doit rester dans l'IRM, et faire l'absence dans l'IRM, de plus les capteurs de l'EEG sont métalliques, ce qui pose encore d'autres problèmes).

On voit ainsi, qu'il y a une modification diffuse du cortex, soit dans le sens d'une activation ou d'une inactivation, mais on voit, pour la première fois, que les noyaux du thalamus sont hyperactifs. C'est le premier indice expérimental humain, qu'il y a une implication dans les zones sous-corticales.



Vraisemblablement, le cortex et le thalamus sont tous les deux impliqués dans les absences.

Un modèle animal pour l'épilepsie-absence : le rat GAERS

On peut aller plus loin, en s'aidant de modèles animaux. Il en existe un en particulier pour les épilepsies-absences.

Diapos 38-39 : En 1981, un neurologue, Christian Marescaux, qui travaillait sur les épilepsies temporales partielles, avait individualisé des rats Wistar, qui avaient les vibrisses qui tremblaient. Marescaux avait remarqué que lorsque les vibrisses des rats tremblaient, les rats ne bougeaient plus, puis quand les vibrisses arrêtaient de trembler, les rats revenaient à la normale. Et donc finalement, ils ont trouvé après croisement génétiques, une souche qui fait spontanément des absences. (Genetic Absence Epilepsy Rats of Strasbourg).

Diapos 40 : « Les crises d'absence chez le rat GAERS se manifestent par des décharges pointes-ondes bilatérales et synchrones, qui surviennent spontanément et de façon récurrente sur le tracé cortical. Pendant ces décharges, les rats restent immobiles, et présentent certaines clonies de la face, et une légère baisse du tonus des muscles du cou. »

L'observation de ces rats a ainsi permis de mettre en évidence l'existence d'un modèle animal pour les épilepsies-absences.

Diapo 41 : Par rapport aux épilepsies-absences humaines, y a-t-il des différences marquées qui permettent une étude de comparaison entre les deux pathologies ? Chez l'Homme, les décharges sont à 3 cycles/s alors que chez le rat c'est un peu plus rapide, c'est à 9 cycle/s chez le rat, mais d'un point de vue phénoménologique les crises se ressemblent beaucoup.

Diapo 42 : Pour valider un modèle animal, il faut remplir trois critères :

- l'isomorphisme, c'est à dire la similitude des symptômes cliniques et paracliniques (EEG)
- la prédictivité : la similitude de la réactivité pharmacologique
- et l'homologie qui concerne les implications génétiques.

Diapo 43 : Pour l'isomorphisme, le comportement est analogue, il y a une déconnexion du sujet avec l'environnement, et des secousses au niveau de la face. Sur l'EEG, la seule différence entre les deux modèles, repose sur la fréquence de l'activité (9Hz chez le rat, 3 chez l'Homme).

De plus, chez l'Homme l'épilepsie-absence devient de plus en plus rare avec l'âge, jusqu'à la guérison, mais pas chez le rat.

Diapo 44 : La prédictivité pharmacologique est pratiquement identique.

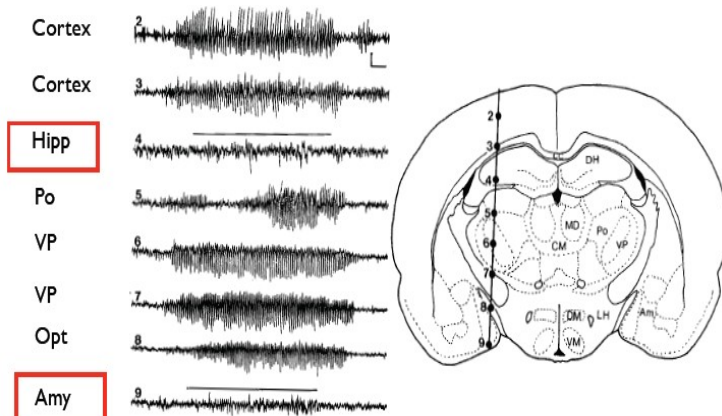
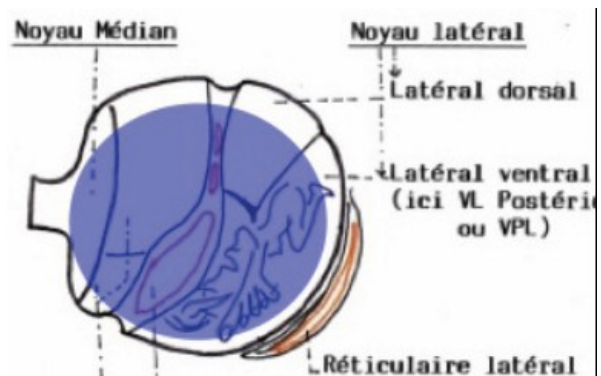
Lors de l'épilepsie-absence, certains antiépileptiques seront efficaces mais d'autres seront aggravants, et globalement on retrouve le même profil chez le rat.

Le chef de file des antiépileptiques efficaces est le valproate, l'éthosuximide est également très efficace chez l'Homme et chez le rat GAERS, mais la carbamazépine aggrave les épilepsies-absences chez l'Homme et le rat. Ainsi la prédictivité est très bonne.

Diapo 45 : → Ainsi, le modèle GAERS est excellent.

Pour pouvoir comprendre le modèle animal, il faut s'intéresser aux structures sous-corticales, d'après la publication d'Aghakani, il y a un hypermétabolisme des noyaux du thalamus pendant les crises.

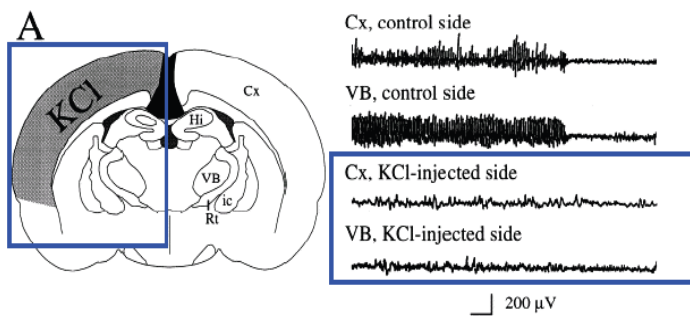
Le thalamus est une structure jouant un rôle majeur dans plusieurs systèmes, notamment sensitif, mais également dans la motivation, mais également les systèmes de régulation veille/sommeil. L'anatomie du thalamus est très complexe, et comprend plusieurs dizaines de noyaux, et il y a une structure anatomique appelée le noyaux réticulaire, appendu au thalamus, mais anatomiquement distinct. C'est ce que l'on appelle les noyaux réticulaires latéraux du thalamus.



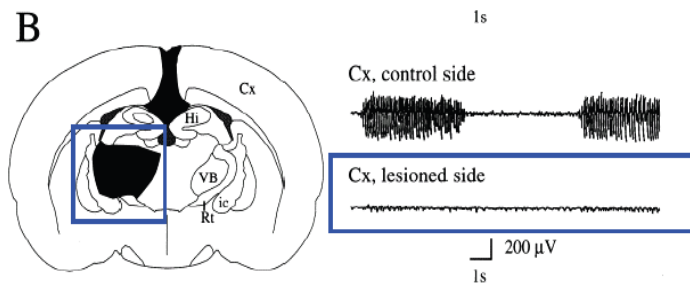
L'équipe de Strasbourg a pris des rats GAERS, et a fait des études expérimentales, en implantant dans le thalamus des électrodes, et a attendu que le rat faisait des absences. Ainsi on s'est aperçu que les décharges de pointes-ondes n'apparaissaient pas de partout dans le cerveau, mais au niveau du cortex et du thalamus, mais pas dans le système limbique (amygdale et hippocampe) ce qui renforce la théorie du *release* de Jackson.

Il y a confirmation par le modèle animal, que dans le cadre des épilepsies-absences, toutes les zones ne sont pas impliquées au même niveau.

Diapo 50 : Des mesures ont été également effectuées afin de voir si les décharges dans le thalamus étaient plus précoces que dans le cortex, permettant d'en déduire l'origine, mais les résultats sont contradictoires d'une étude à l'autre.



Des expériences de destruction ont été menées, d'abord une destruction unilatérale du cortex cérébral, avec du KCl, sans oublier de couper les connexions inter-hémisphériques. La destruction unilatérale du cortex entraîne une abolition des décharges au niveau du cortex et du thalamus, mais de l'autre côté on note la présence d'une héli-absence.

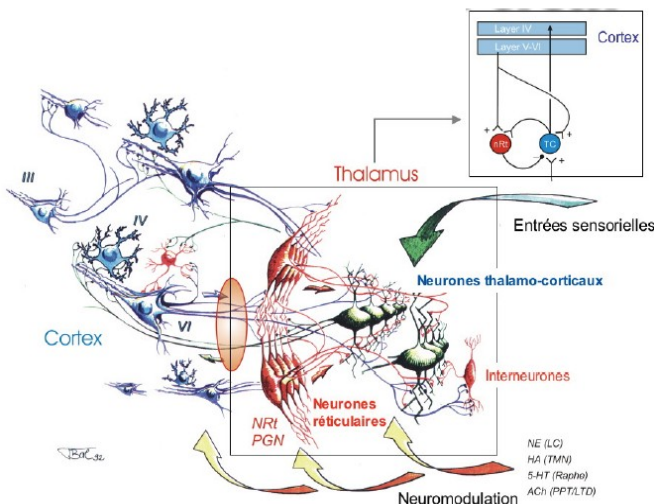


Lors de destructions étendues du thalamus, avec séparation des deux hémisphères, on note une disparition des activités pointes-ondes au niveau du cortex du même côté, mais pas de l'autre.

Diapo 52 : D'autres expériences ont été effectuées, en détruisant le thalamus de manière graduelle, permettent de mettre en évidence qu'il suffit d'enlever sélectivement le noyau réticulaire pour obtenir les mêmes effets qu'une destruction complète du thalamus.

Même si l'ablation du thalamus n'est pas envisageable, puisque l'épilepsie est une maladie relativement bénigne, le modèle expérimental du rat GAERS est utile dans la compréhension des phénomènes.

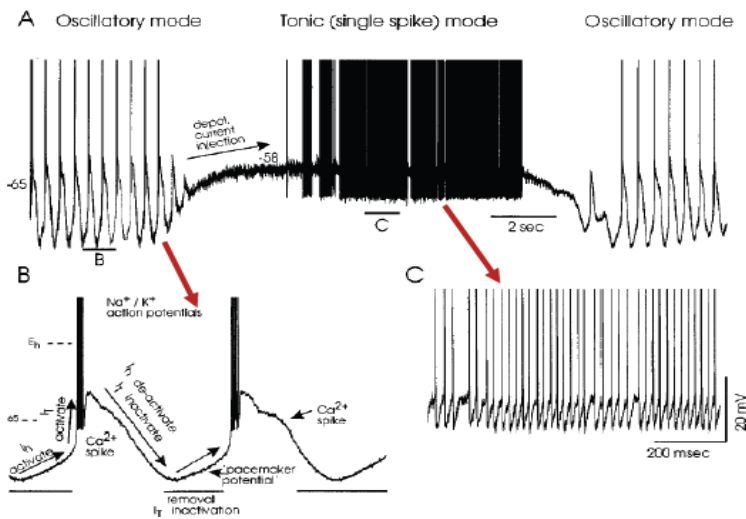
Le circuit thalamocortical



Diapos 53-54 : Dans les absences, il y a un dysfonctionnement de la boucle thalamocortical, qui correspond à un grand système qui part du thalamus et qui se projette sur la couche IV du cortex, par des voies excitatrices utilisant comme neurotransmetteur, le glutamate. Cette boucle thalamocortical projette surtout vers l'avant, au niveau des régions frontales, et est commandée par les couches V et VI par l'intermédiaire du noyau réticulaire, qui est inhibiteur du thalamus lui-même.

Il existe une boucle de rétroaction simple, qui fait que la couche V et la couche VI sont à la fois excitatrices du thalamus et excitatrices du noyau réticulaire du thalamus.

Le noyau réticulaire est riche en un autre neurotransmetteur : le GABA qui est plutôt inhibiteur.

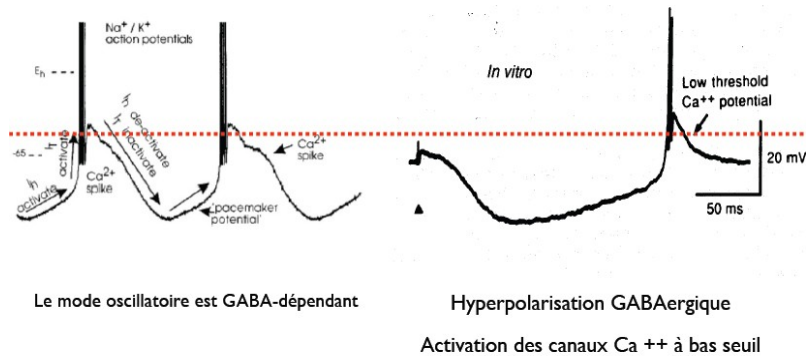


Des chercheurs ont placé des micro-électrodes dans les noyaux thalamocorticaux. Selon les différents états du patient on obtient des résultats différents. Il y a deux modes de fonctionnement physiologiques :

- un mode oscillatoire, avec des potentiels d'actions de faible fréquence
- un mode tonique, où les PA auront une fréquence plus importante.

Diapo 56 : Expérimentalement, si l'on injecte dans le thalamus du GABA, les rats GAERS auront beaucoup plus d'absences.

Diapo 57 : Si l'on effectue une hyperpolarisation GABAergique des neurones thalamocorticaux, cela va activer les canaux calciques à bas seuil, et va diminuer le seuil d'activation du potentiel d'action. On pense que le noyau réticulaire du thalamus commande les passages entre le mode phasique et le mode tonique des neurones thalamocorticaux. Le mode oscillatoire (phasique) est activé physiologiquement lors de l'endormissement.



Diapo 58 : Ce système thalamocortical, qui projette très largement sur le cortex, joue le rôle de système de transition entre la veille et le sommeil. Lorsque le noyau réticulaire produit beaucoup de GABA, il force le système thalamocortical à agir, selon un mode phasique, à ralentir.

Diapo 59 : Lorsqu'il y a un déficit GABAergique du noyau réticulaire (phase de veille), c'est-à-dire une diminution de sa concentration en GABA, les neurones thalamocorticaux vont fonctionner plutôt selon un mode tonique.

Diapo 60 : Ainsi dans les épilepsies-absences, une anomalie génétique, soit de la concentration, soit du nombre de récepteurs GABAergiques, au niveau du noyau réticulaire, permet de mettre le système en mode phasique, y compris pendant les phases de veille. Et lorsqu'il se met à fonctionner en mode phasique, il y a une absence, avec une irruption dans un état de conscience préservé, d'une altération de la conscience.

Diapo 61 : C'est un mécanisme fonctionnellement dévoyé et sous-tendu par des facteurs génétiques, qui se situe, vraisemblablement, au niveau du noyau réticulaire du thalamus et qui fait que la boucle thalamocorticale est normalement activée par des phénomènes d'éveil, mais lors des absences, elle est parasitée par des afflux GABAergiques qui font qu'elles se mettent à dysfonctionner en pleine veille, et entraînant ces décharges de pointes-ondes.

De nombreux arguments expérimentaux confirment cette hypothèse, en particulier les agonistes GABAergiques antiépileptiques comme le Vigabatrin et le Tiagabine qui sont de puissants antiépileptiques, qui marchent dans tous les types d'épilepsies, sauf les absences. Et on sait que ces molécules sont des activateurs importants du noyau réticulaire. Il y a également les benzodiazépines qui vont forcer le système dans l'autre sens et entraîner une déplétion en GABA, or ce sont des molécules qui sont de très bon antiépileptiques d'urgence.

En conclusion, grâce au modèle expérimental des rats GAERS, on a pu mettre en évidence le rôle du thalamus dans les absences, qui est générateur d'oscillations rythmiques, que l'on peut enregistrer sous forme de décharges pointes-ondes chez le rat GAERS.

Le noyau réticulaire est le pace-maker du système, et dans les épilepsies-absences, il y a vraisemblablement un trouble au niveau du neuromédiateur qui est sous-tendu par des facteurs génétiques, soit au niveau des récepteurs au GABA, soit par augmentation du GABA extracellulaire.

Permettant ainsi, de mettre en évidence le rôle des structures sous-corticales dans la génération des décharges de pointes-ondes.

Diapos 62-63 : De plus, la destruction du cortex chez les rats GAERS, entraîne une abolition de décharges.

On sait que pour la génération des absences, il faut également, un foyer cortical.

Le foyer cortical : modèle animal WAG/Rij

Il faut un dysfonctionnement au niveau de la boucle thalamocorticale, médié par le GABA, sous-tendu par des facteurs génétiques, mais également un point de départ cortical, au niveau du cortex, des décharges de pointes-ondes.

Diapos 64-65 : Cela a été prouvé chez le rat WAG-Rij, qui présente une dysfonction plutôt corticale. Ou du moins une zone d'instabilité corticale qui génère des décharges de pointes-ondes, près de la région de la face.

Mais les sujets présentant des absences doivent avoir une double anomalie génétique, à la fois une susceptibilité corticale, et la dysfonction de la boucle thalamocorticale.

Conclusion

Diapo 66 : En conclusion, on a pu prouver dans l'épilepsie-absence qu'il y a une implication des circuits sous-corticaux, dans la génération des anomalies EEG et cliniques, ce qui a été possible par l'étude de modèles animaux, et il s'agit du seul modèle validé, les autres étant moins sûres.