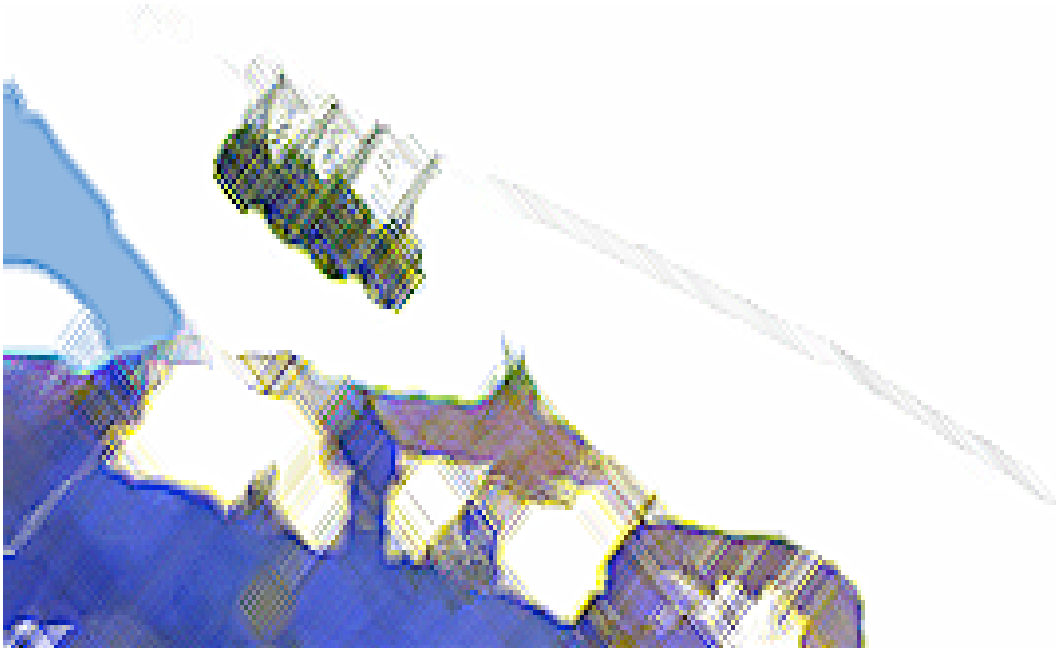


Réseaux épileptogènes des épilepsies humaines: le modèle des épilepsie-absences



Pr 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 cerveau
- 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

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)

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

I. 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 rattache 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 intéresse **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 partielle



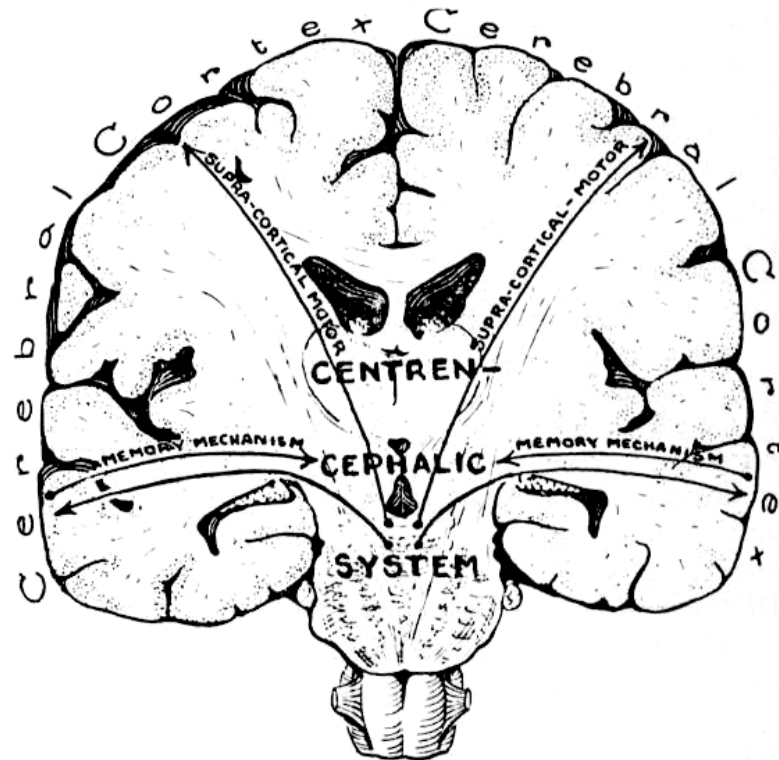
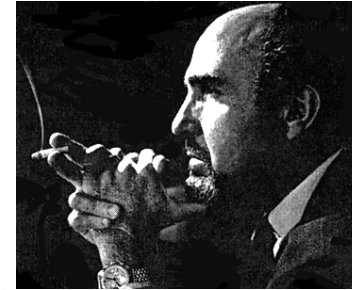
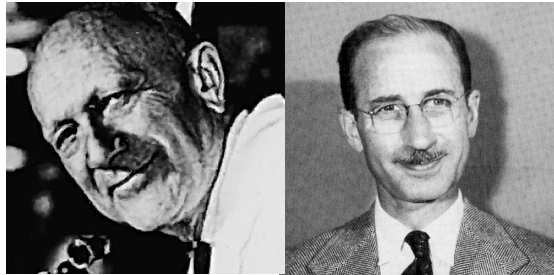
Epilepsies humaines

Penfield et Jasper 1972

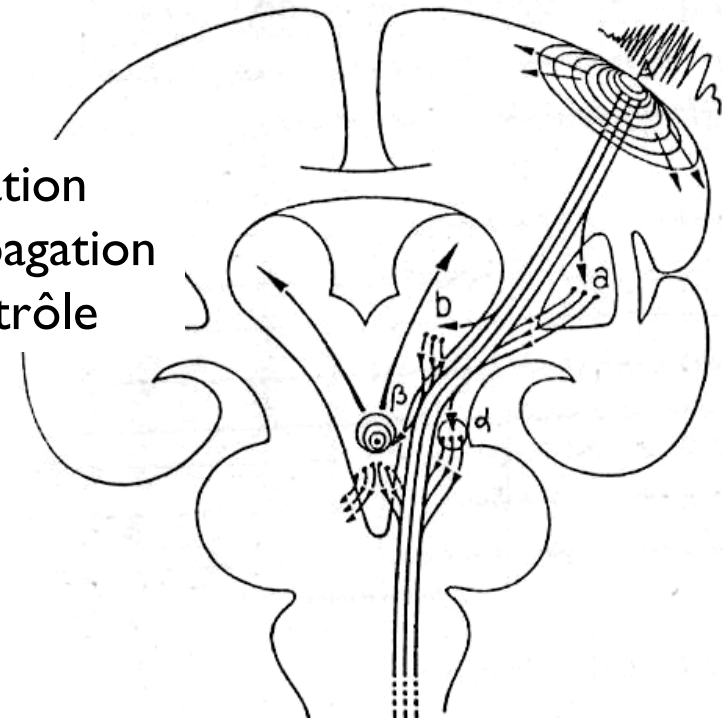
Gastaut et Broughton 1972

1954

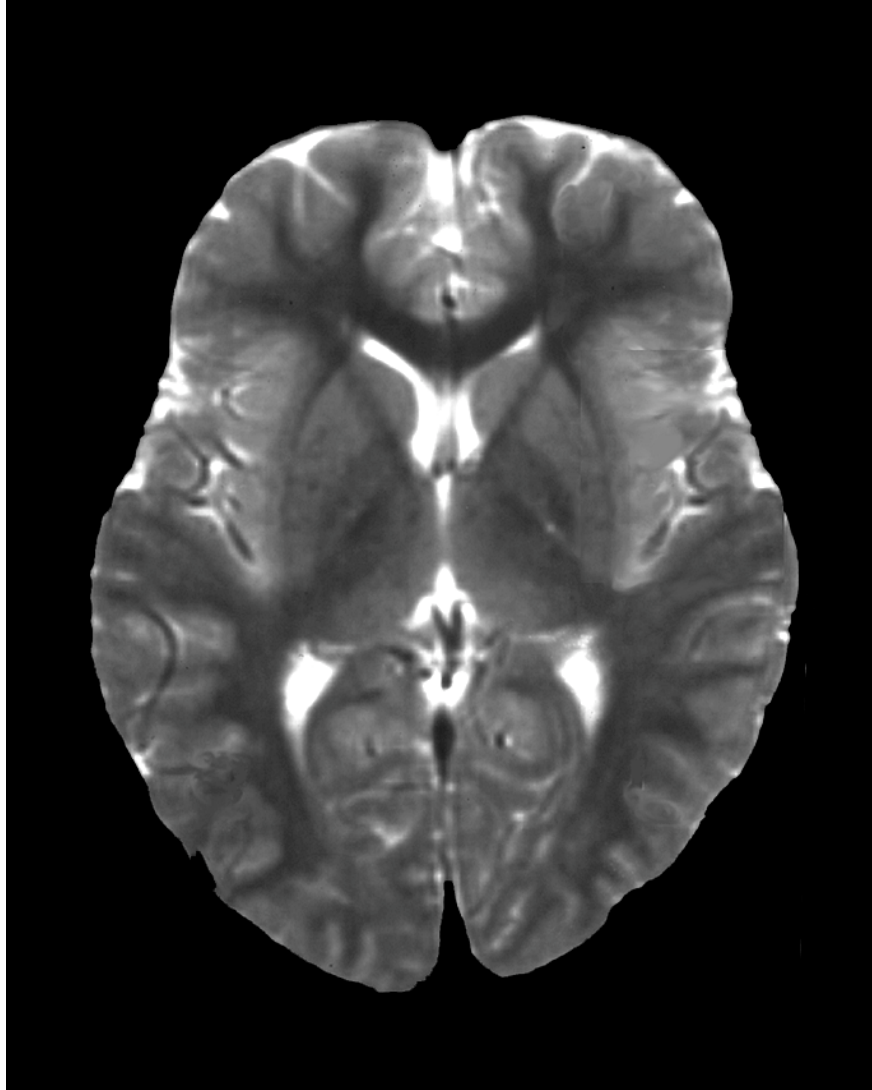
Epilepsy and the
Functional Anatomy
of the Human Brain



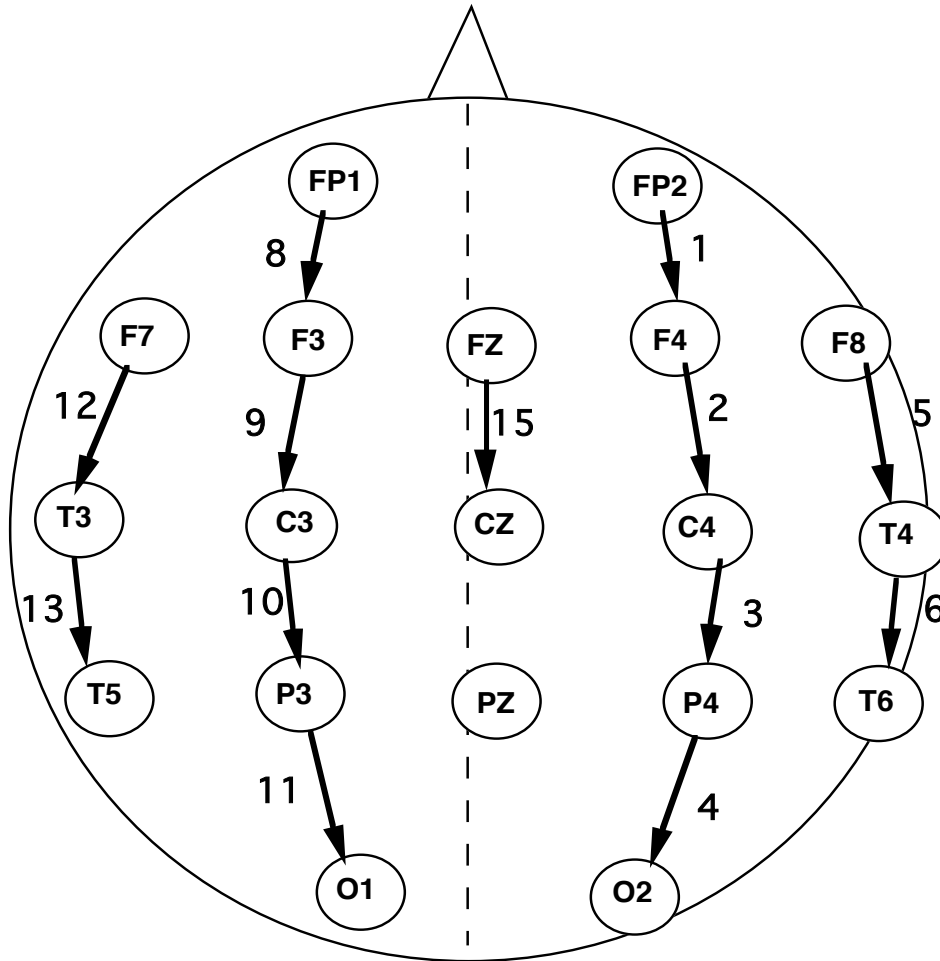
Initiation
Propagation
Contrôle



Epilepsies humaines

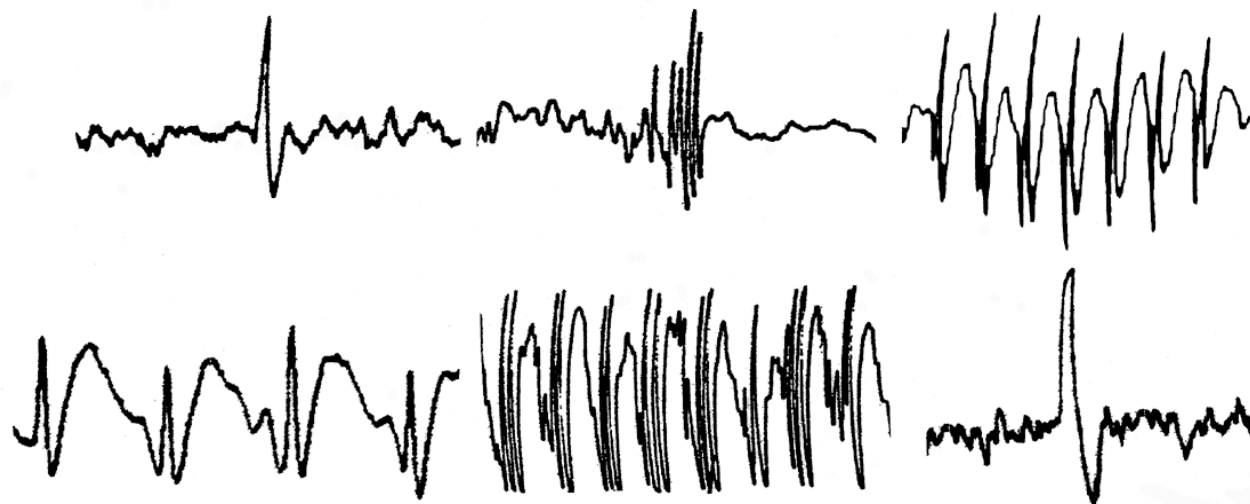
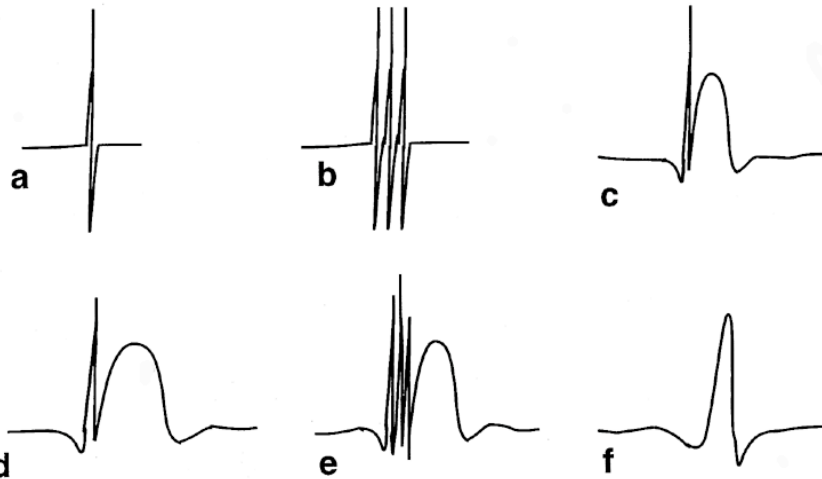


EEG



- 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

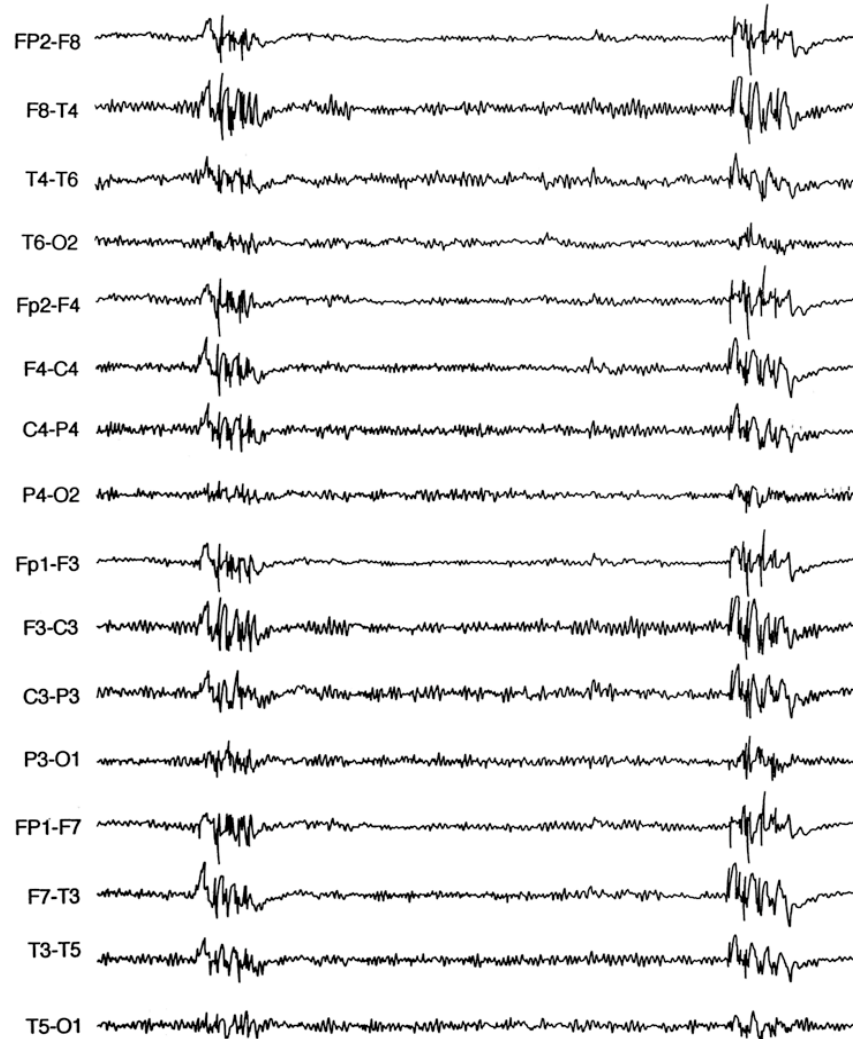


Épilepsies : EEG interictal

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

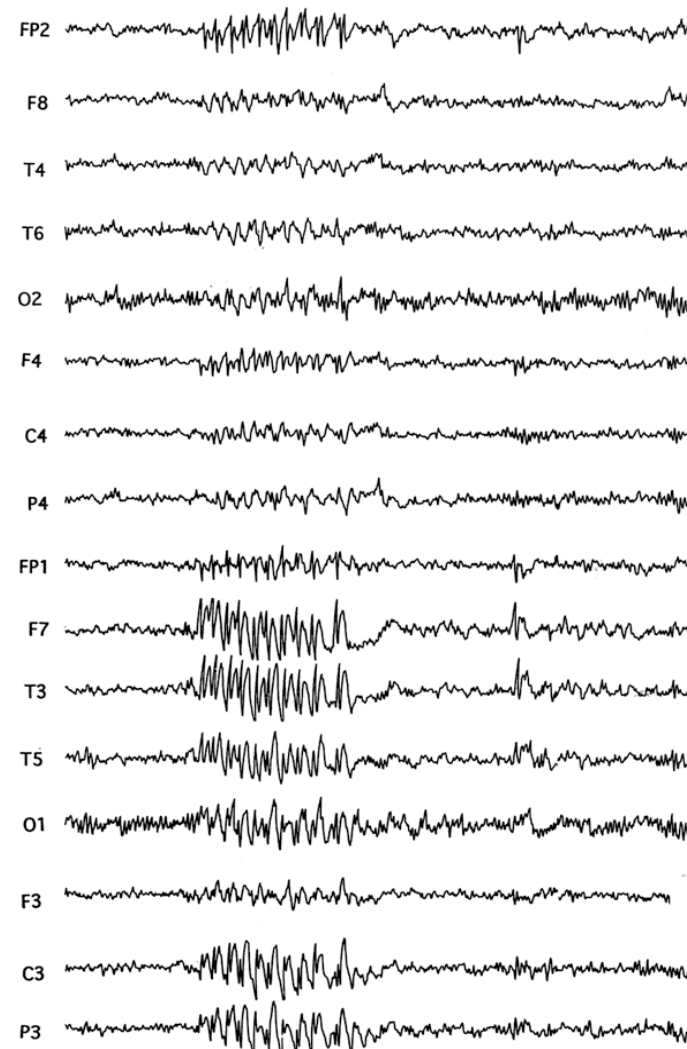
A

75 μ V
└ 1 sec.

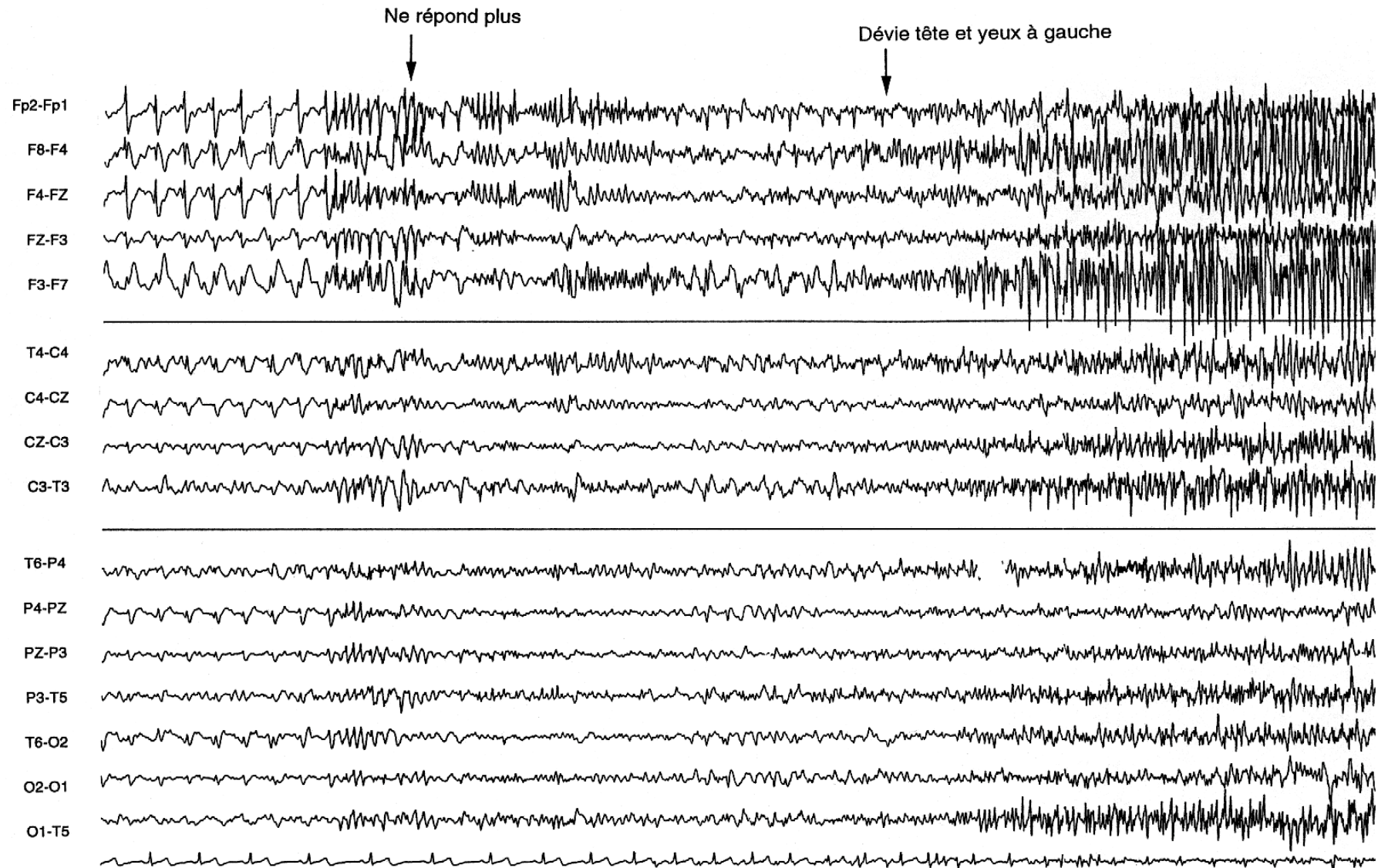


Lec ... K. 6
18.01.1992
C.H.R.U. Nice

B

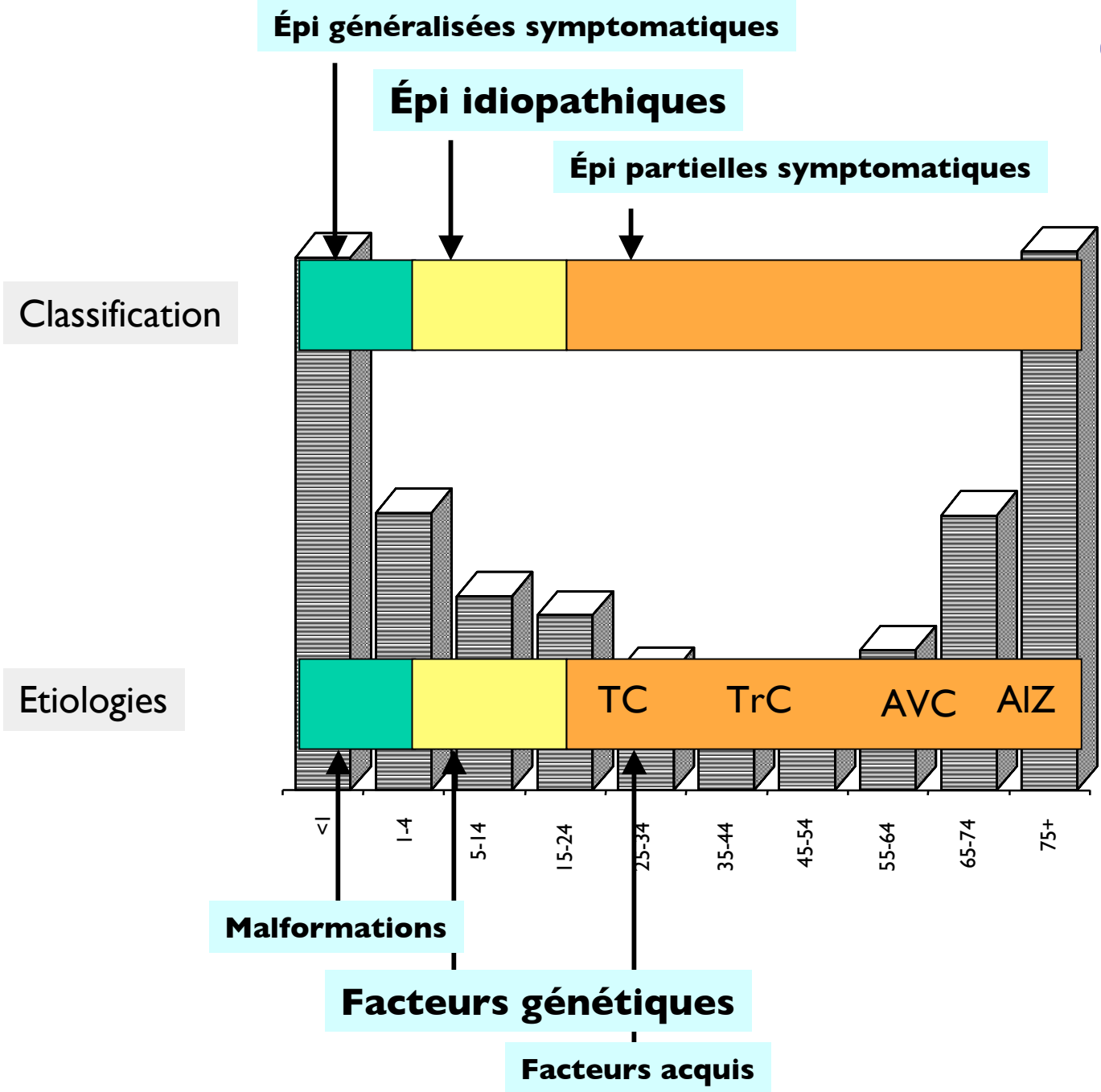


Épilepsies : EEG ictal



3 12 96 17 h 32

Causes



Epilepsies humaines

Classification Syndromique des Epilepsies, 1989

Idiopathique : Génétique

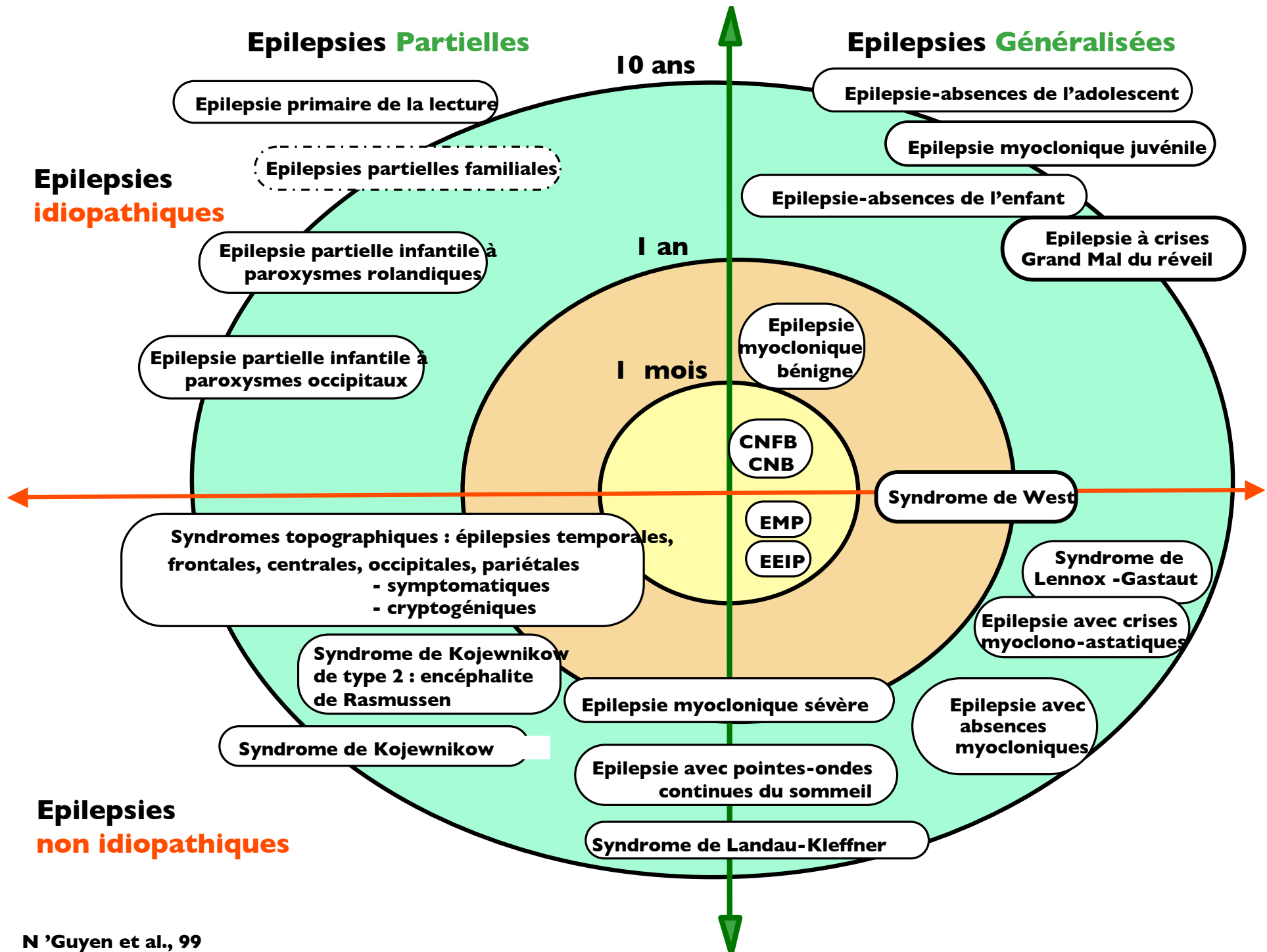
- Predisposition génétique réelle ou présumée
- Etat neurologique normal
- Neuroradiologie normale

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 »



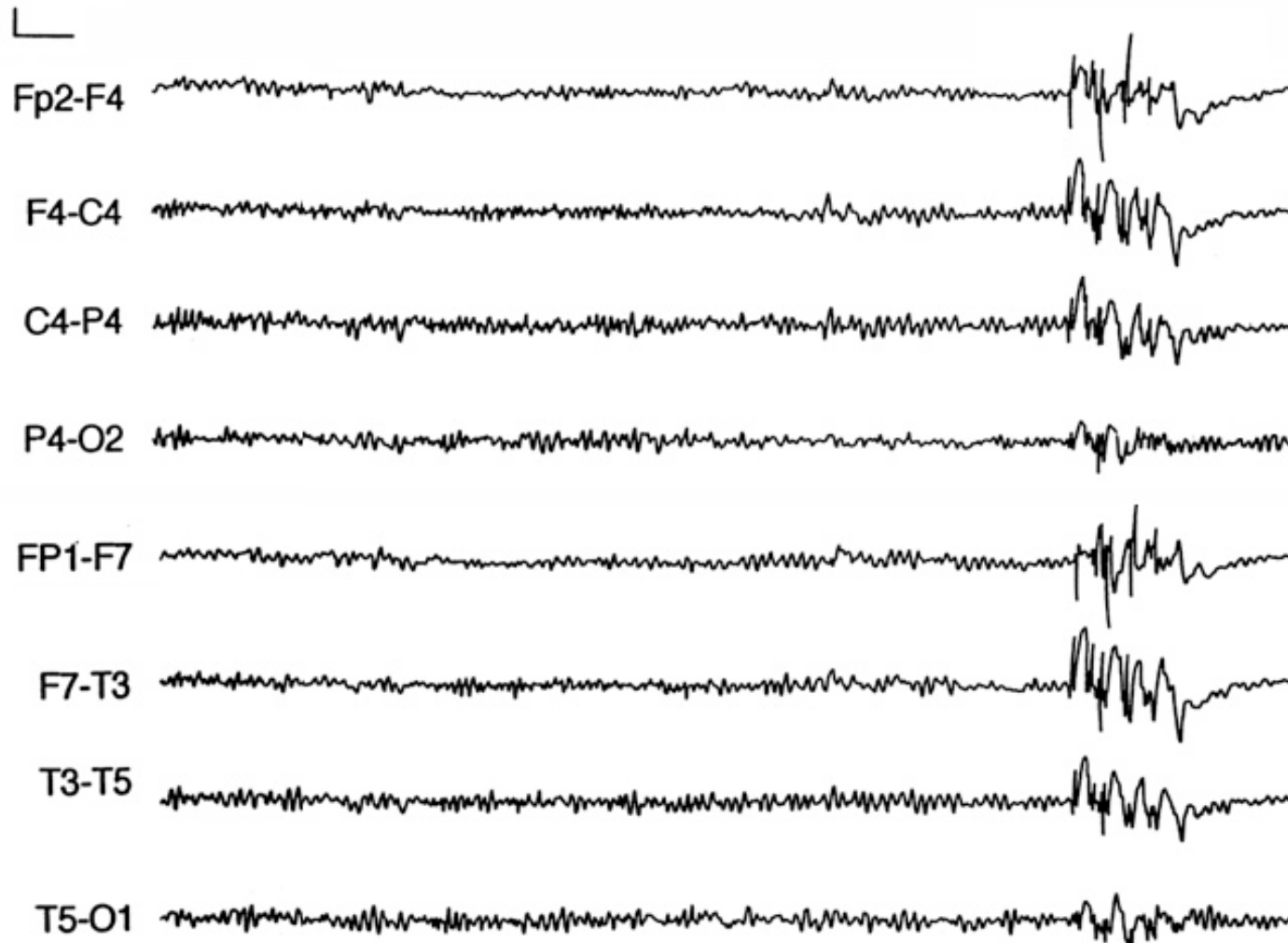
Épilepsies idiopathiques

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

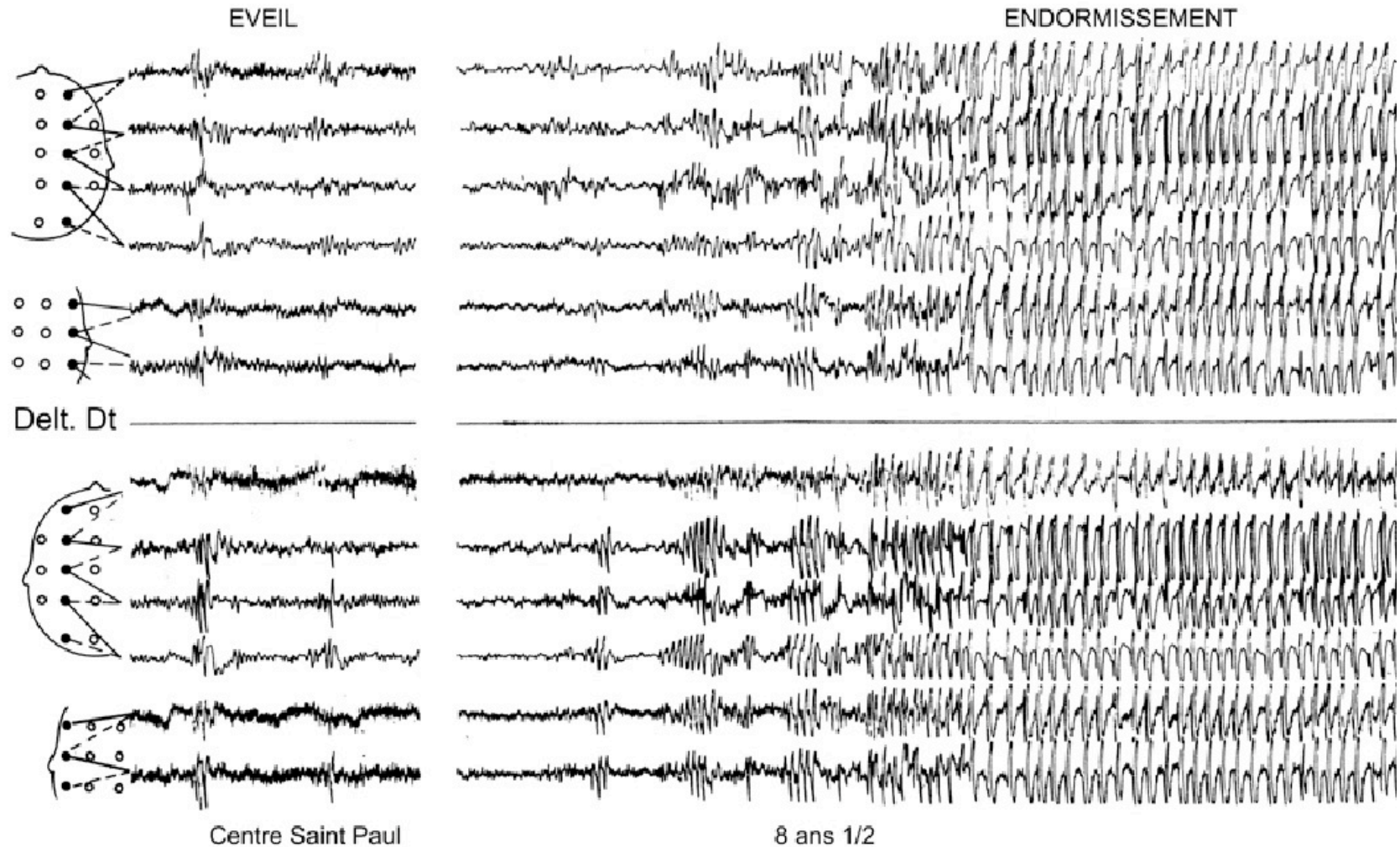
EGI : EEG

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



EGI : EEG

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

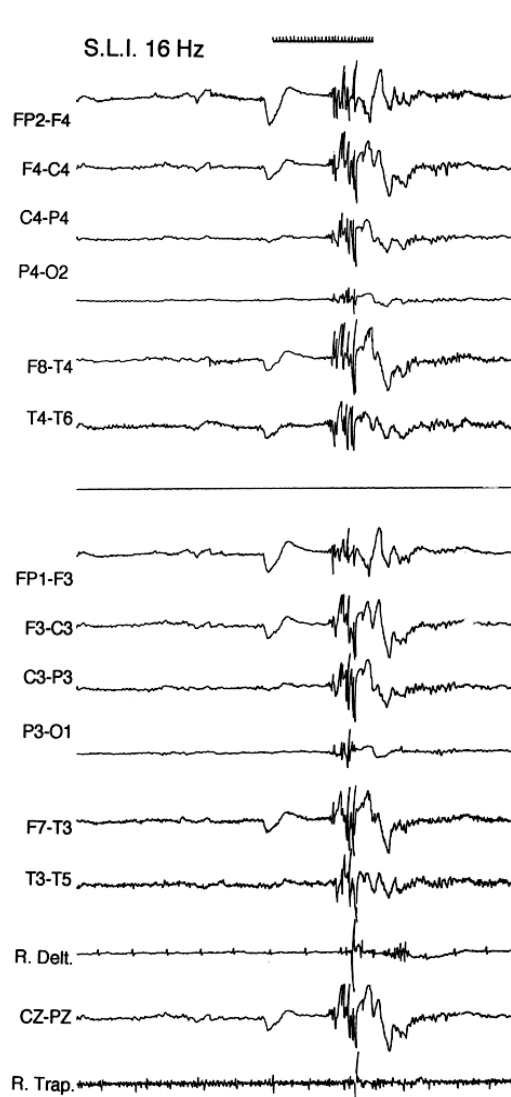


EGI : EEG

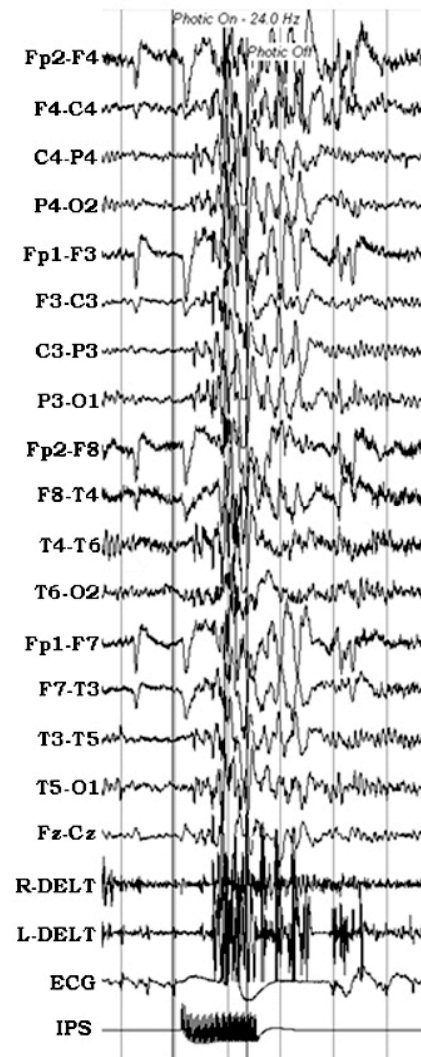
- Une photosensibilité est fréquente.
- Une chronosensitivité est fréquente

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

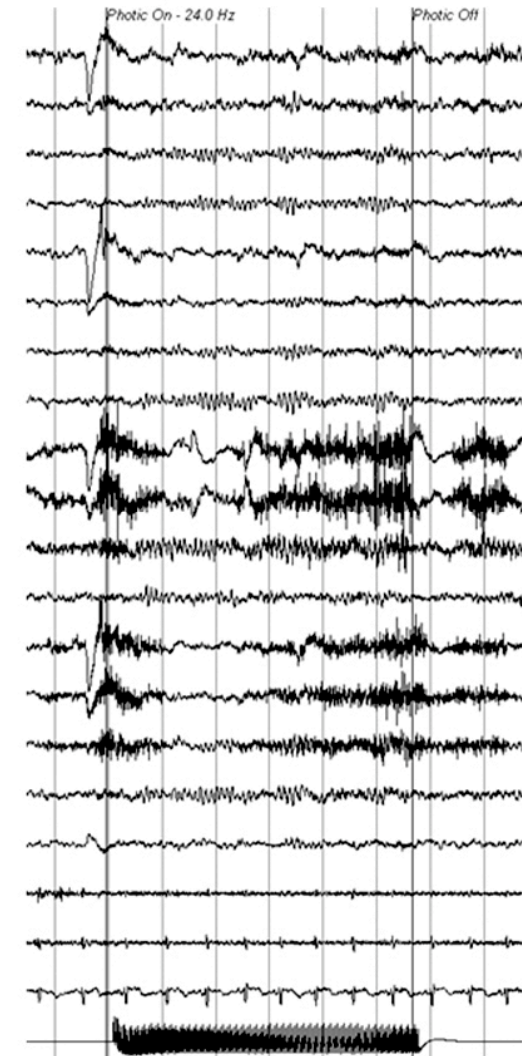
75 μ V
1 sec.



9 a.m.



3 p.m.

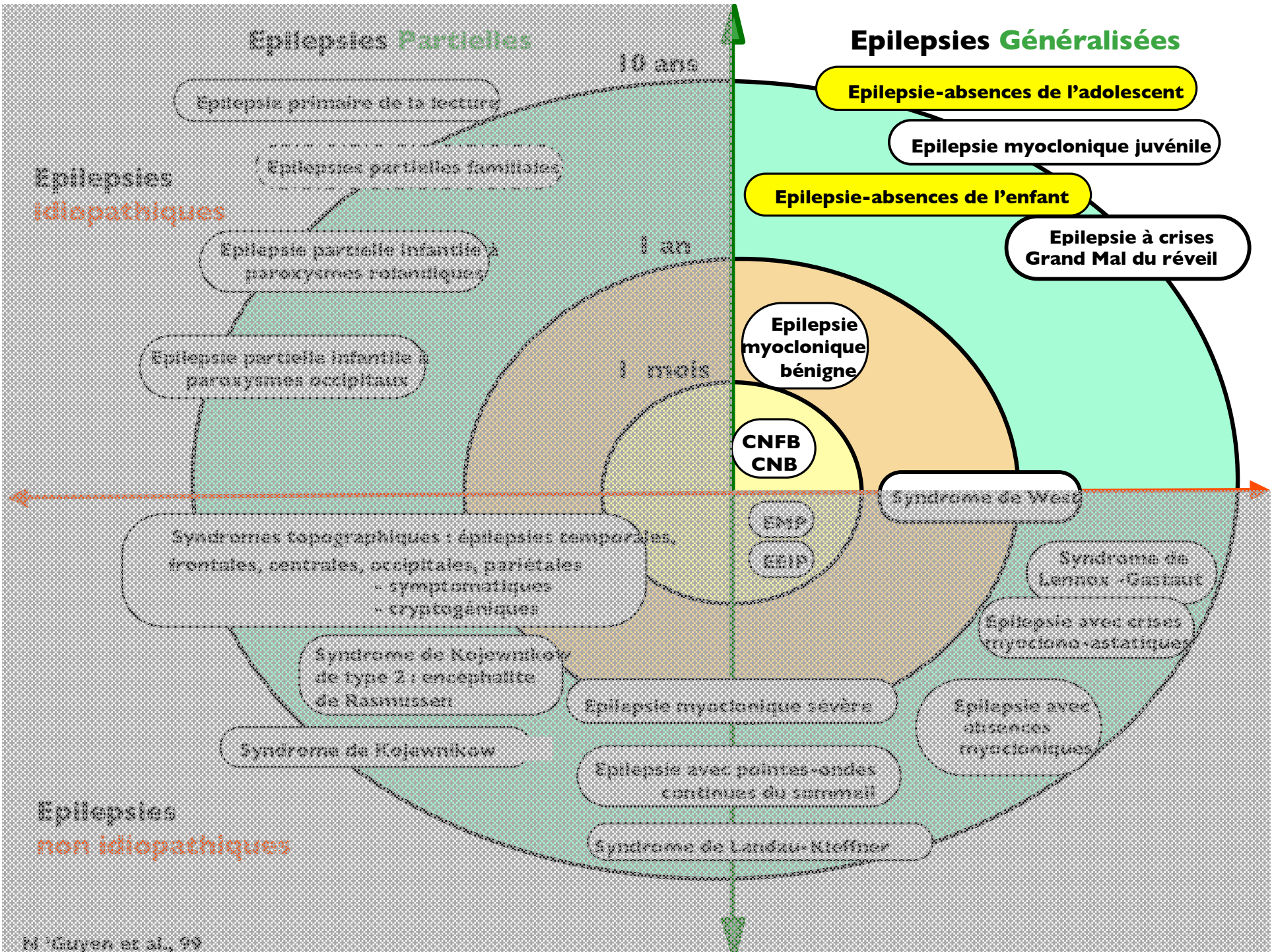


Epilepsies Partielles

Epilepsies Généralisées

Epilepsies idiopathiques

Epilepsies non idiopathiques

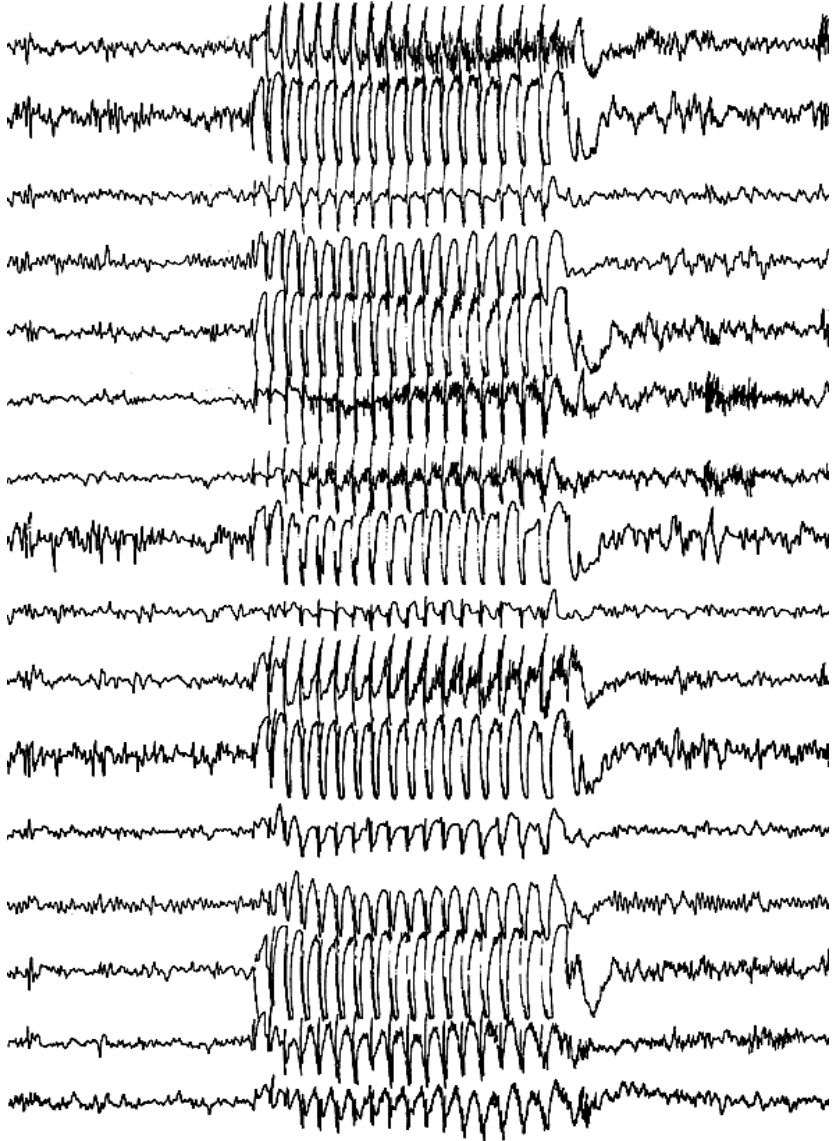


L'épilepsie-absences

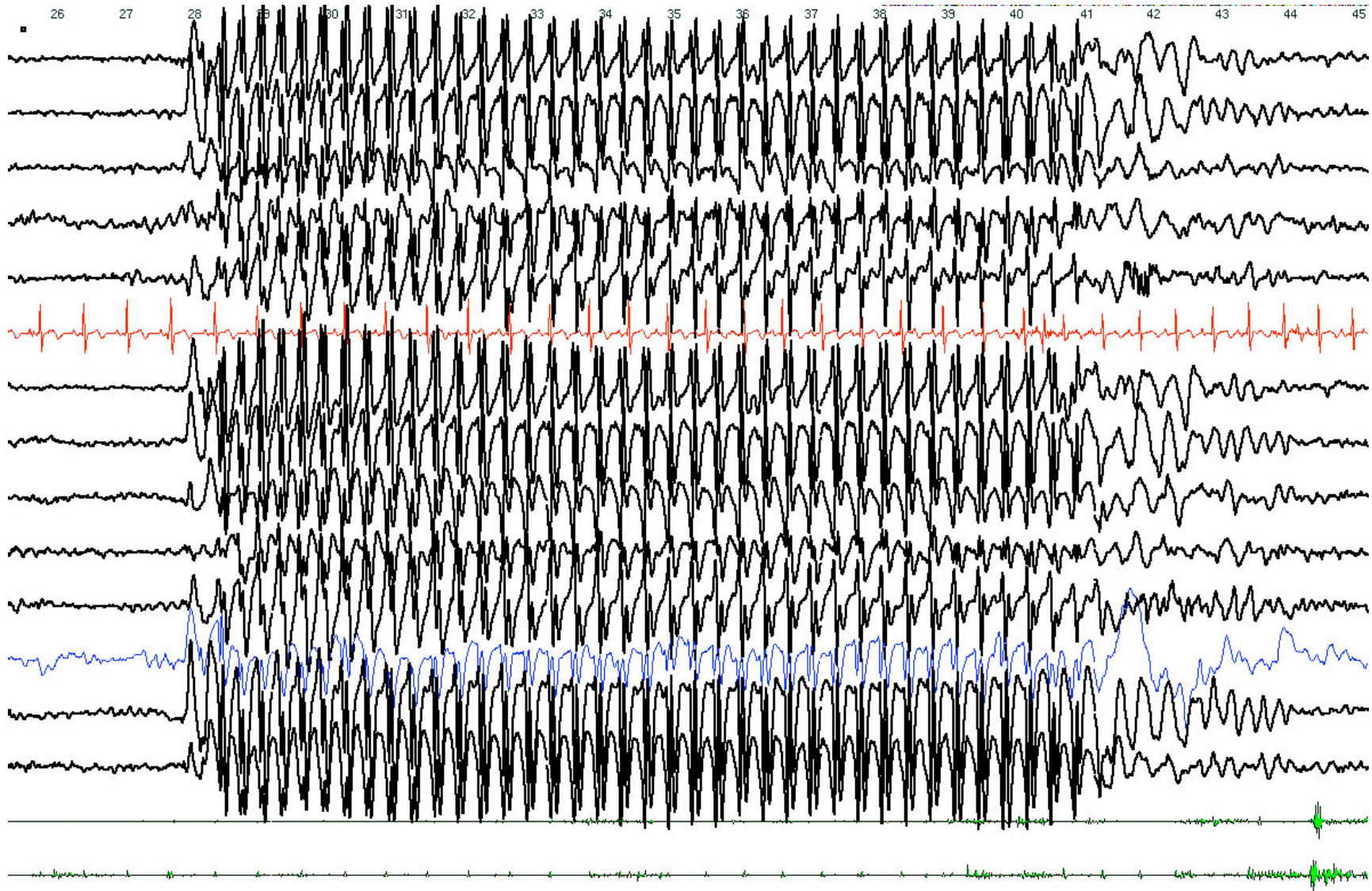
Un modèle d'EGI : L'épilepsie-absences infantile

- 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.

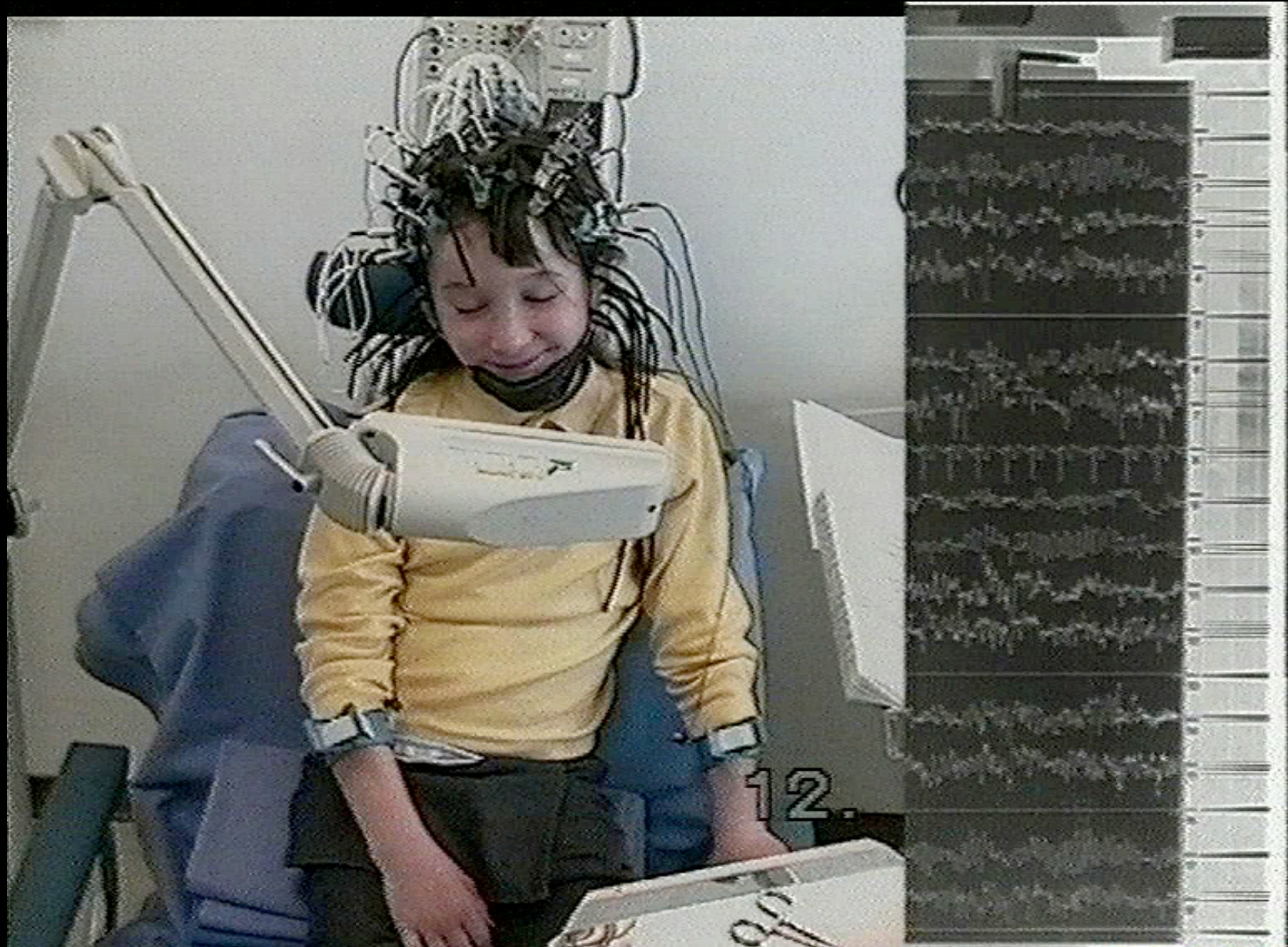
EAbs : EEG ictal



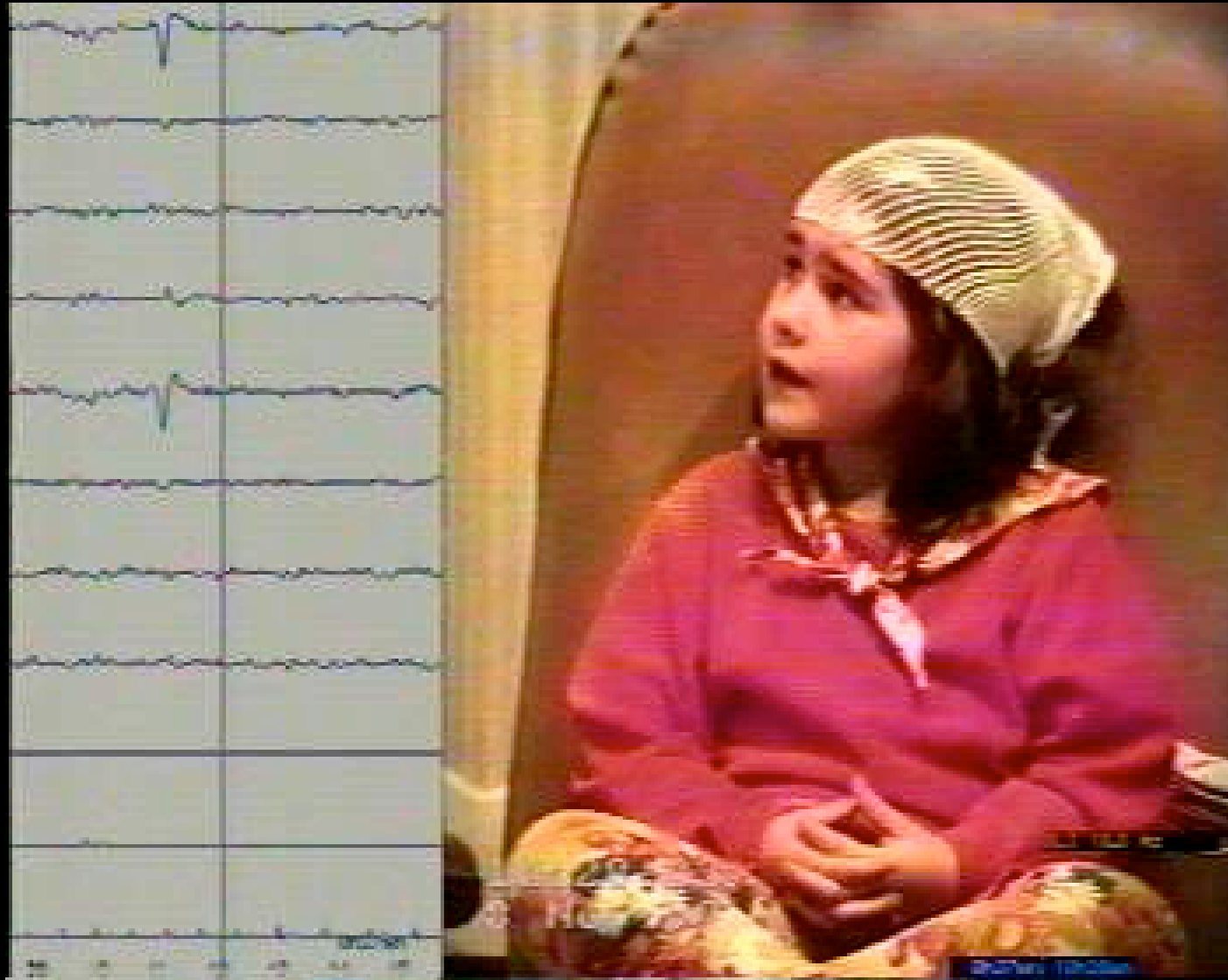
EAbs : EEG ictal



Épilepsie-absences infantile



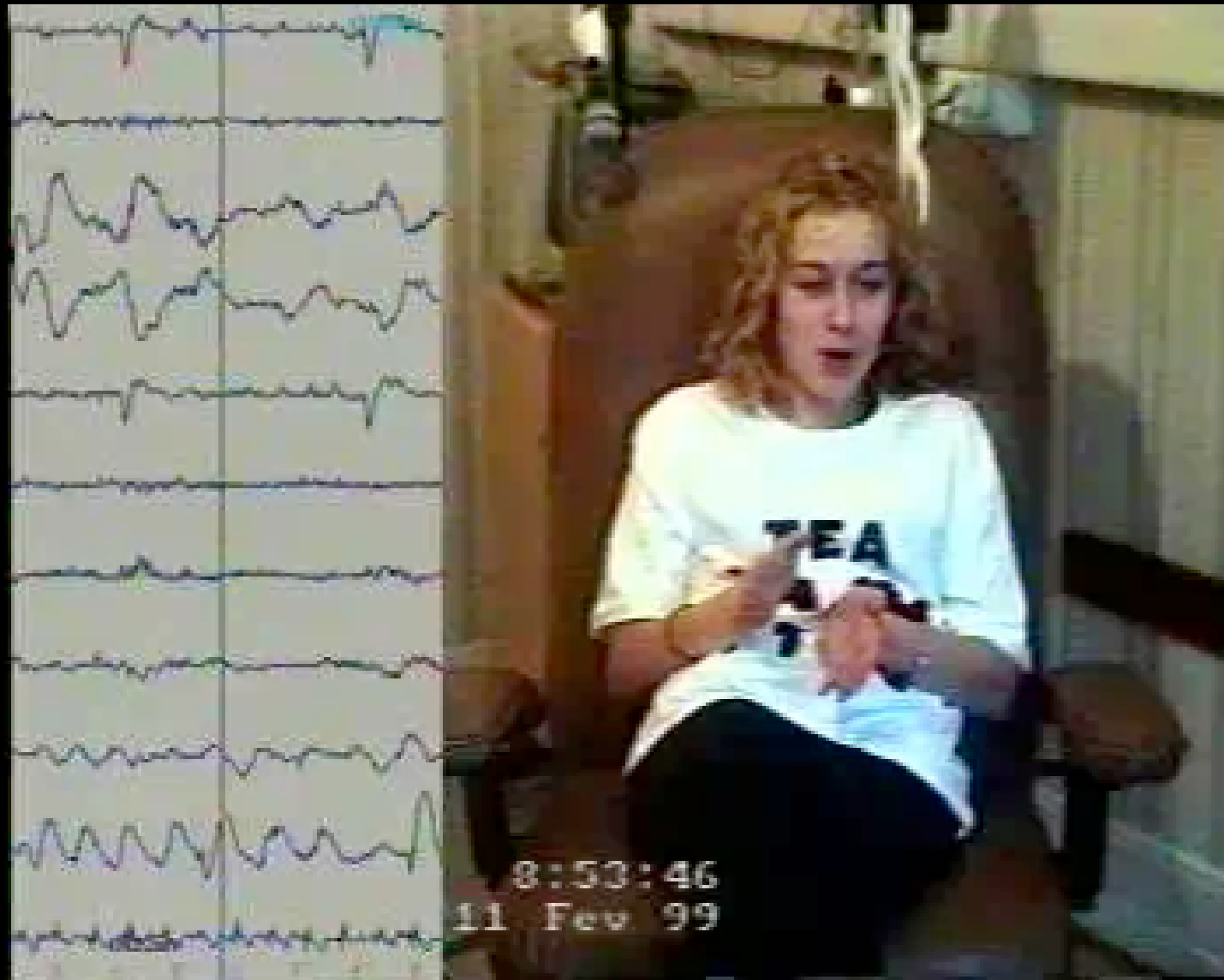
Épilepsie-absences infantile



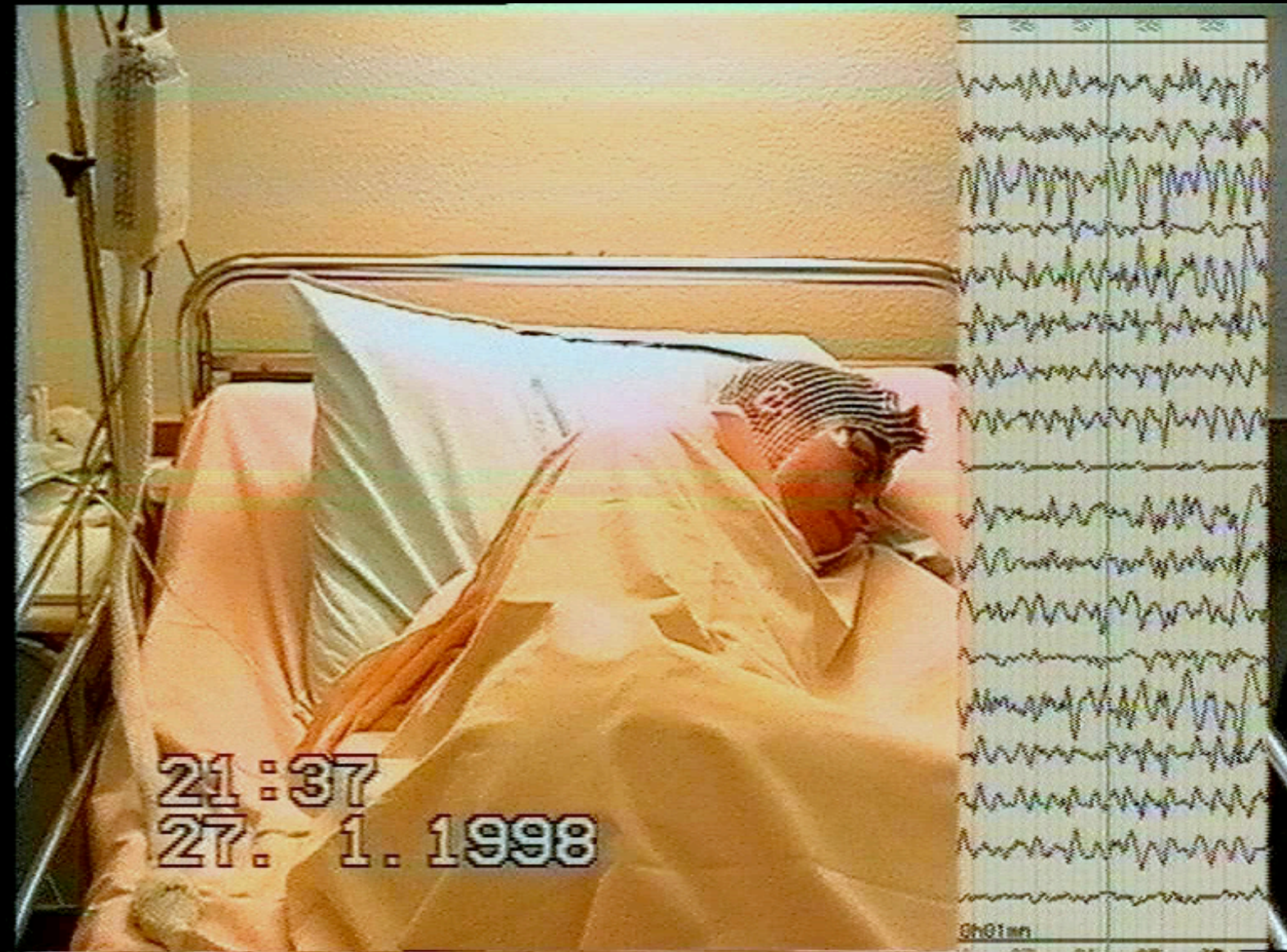
Épilepsie-absences juvénile



Épilepsie-absences juvénile

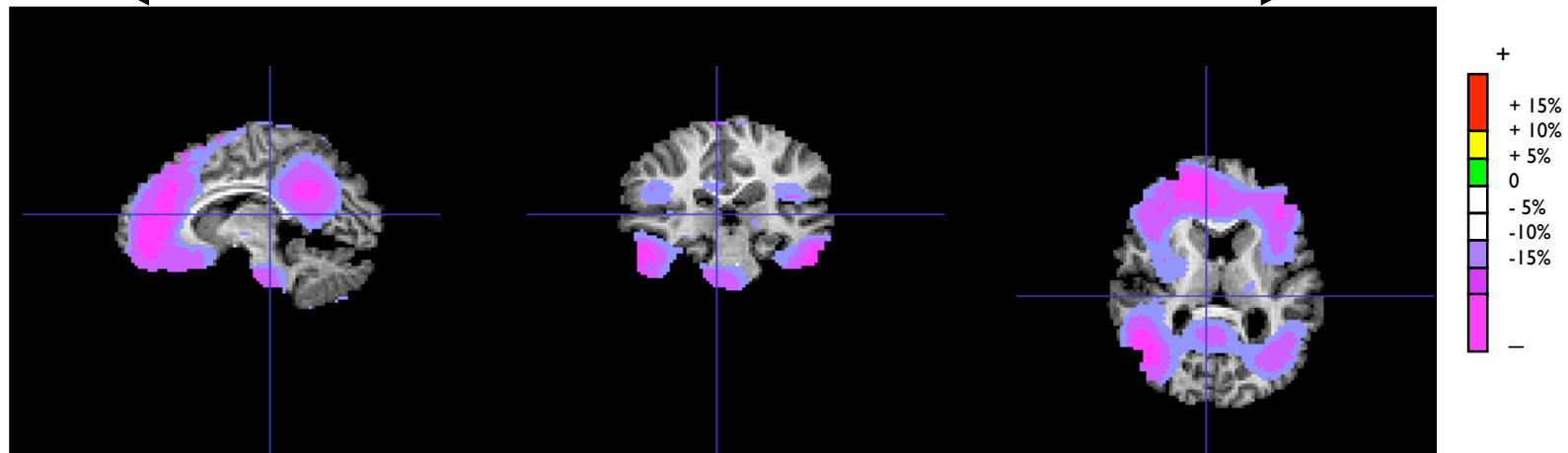
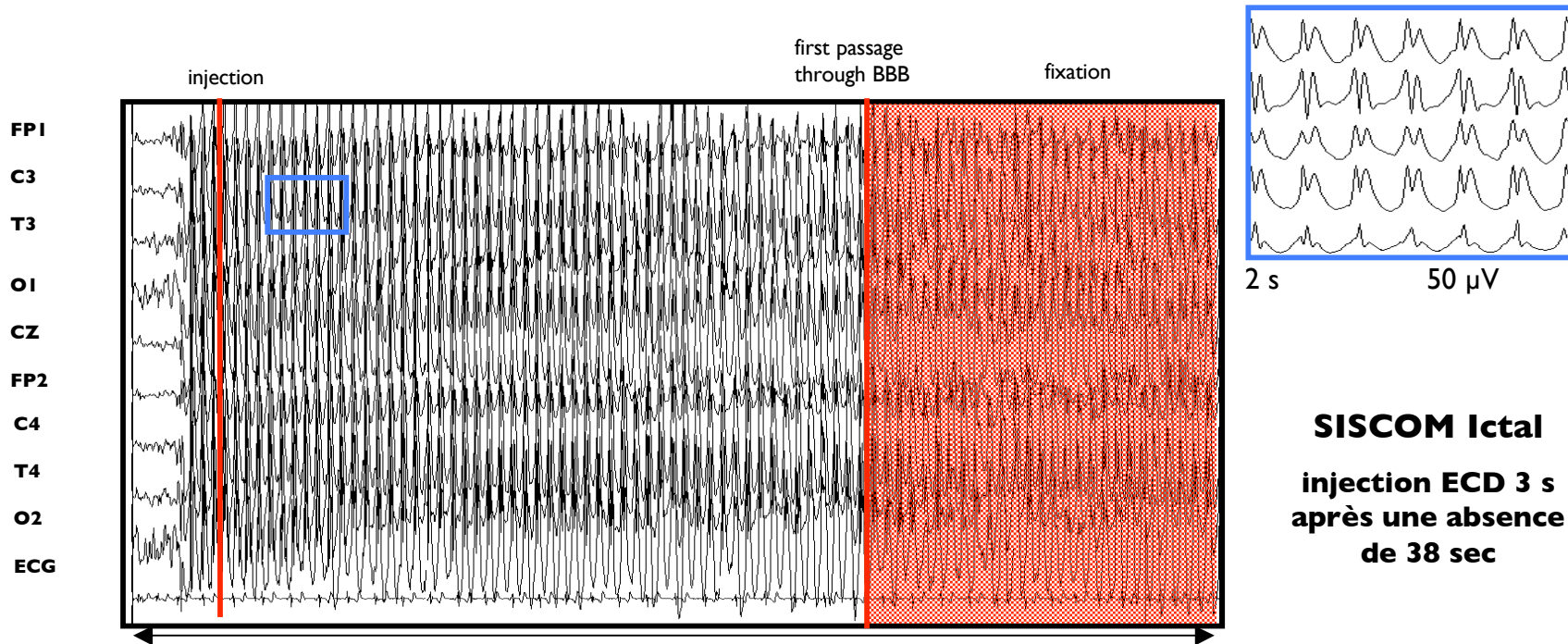


Épilepsie-absences juvénile aggravée CBZ

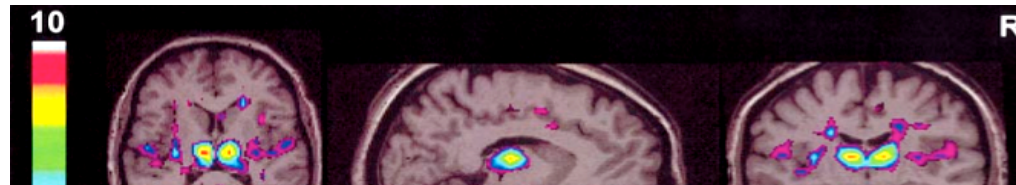


Eabs : quels réseaux ?

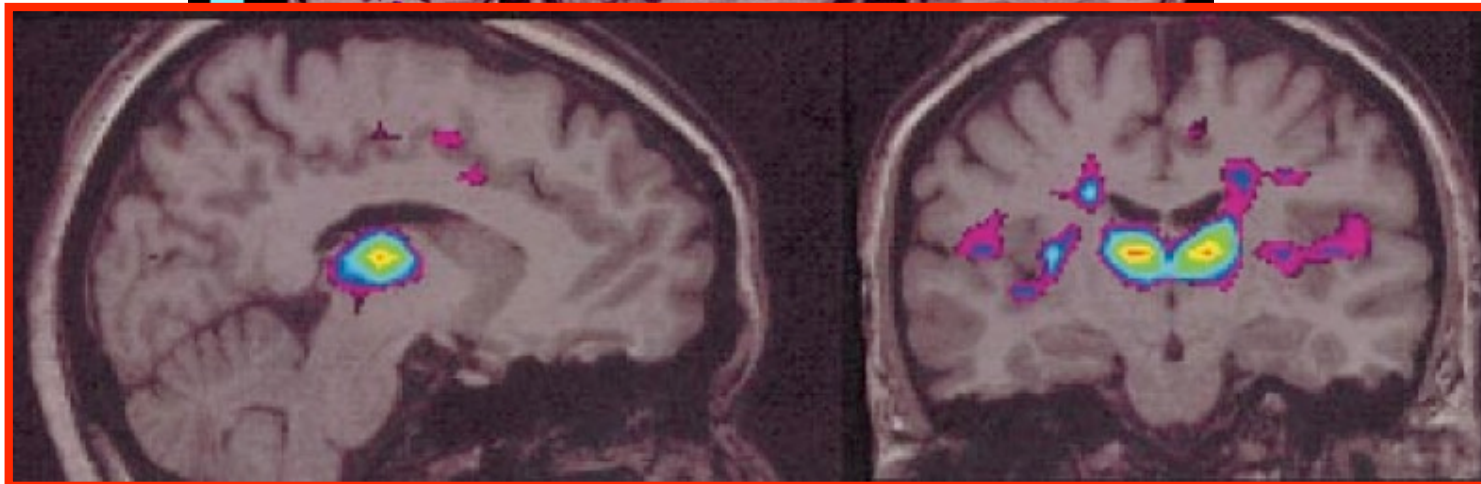
Eabs : quels réseaux ?



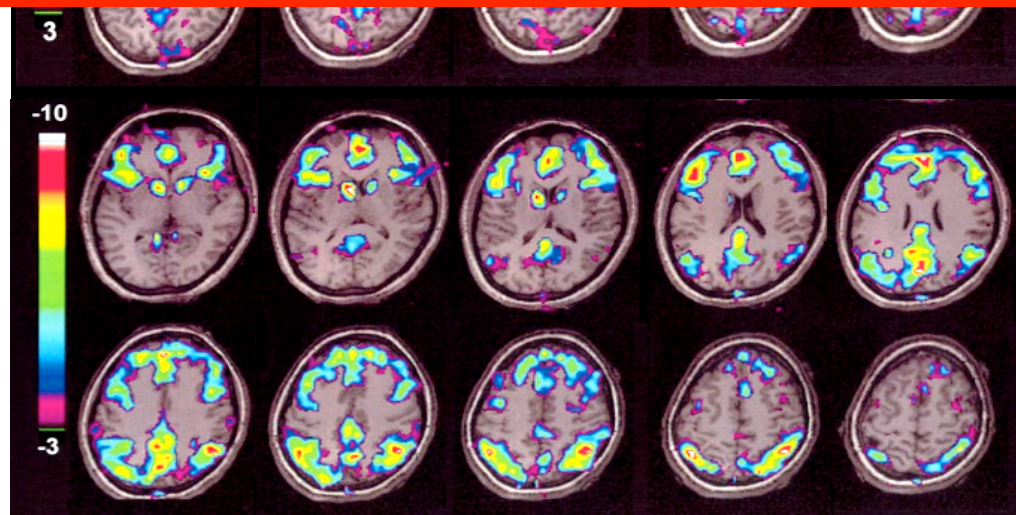
Eabs : quels réseaux ?



FMRI activation thalamique



corticale



FMRI désactivation corticale

Aghakani et al., 2004

Modèles pharmacologiques des EAbs

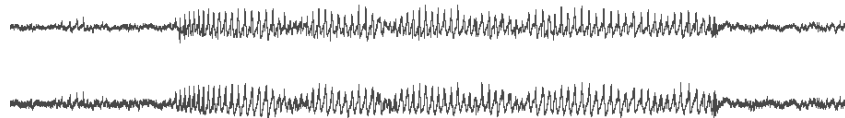
- Pénicilline i.v. chez le chat (Gloor)
- Pentylènetétrazole à faible dose chez le rat
- Gamma-hydroxybutyrate (GHB) chez le singe ou le rat (Snead)

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

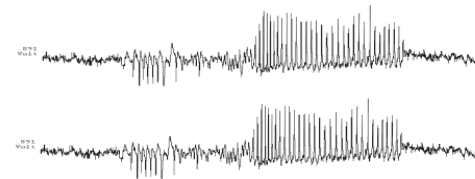
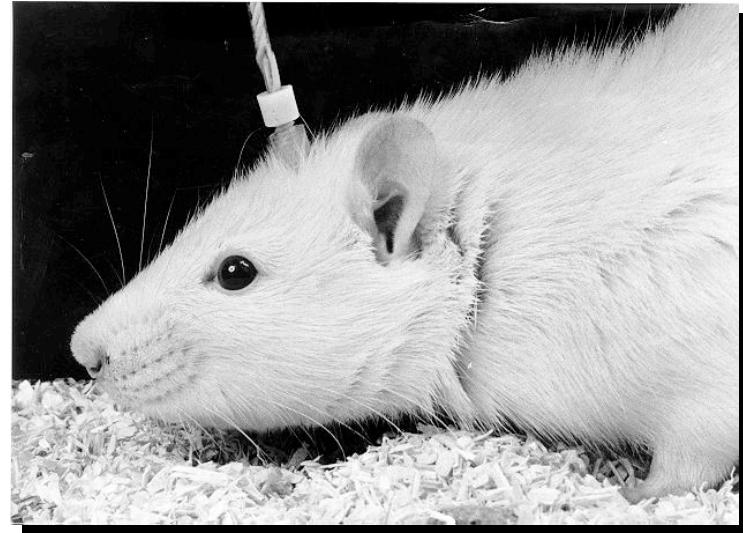
GAERS-WAG/Rij

GAERS



$\overline{1s}$

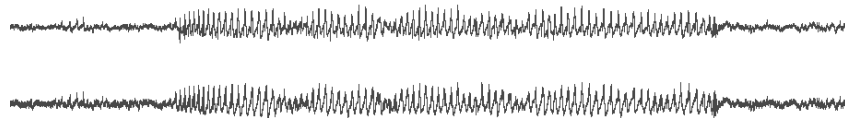
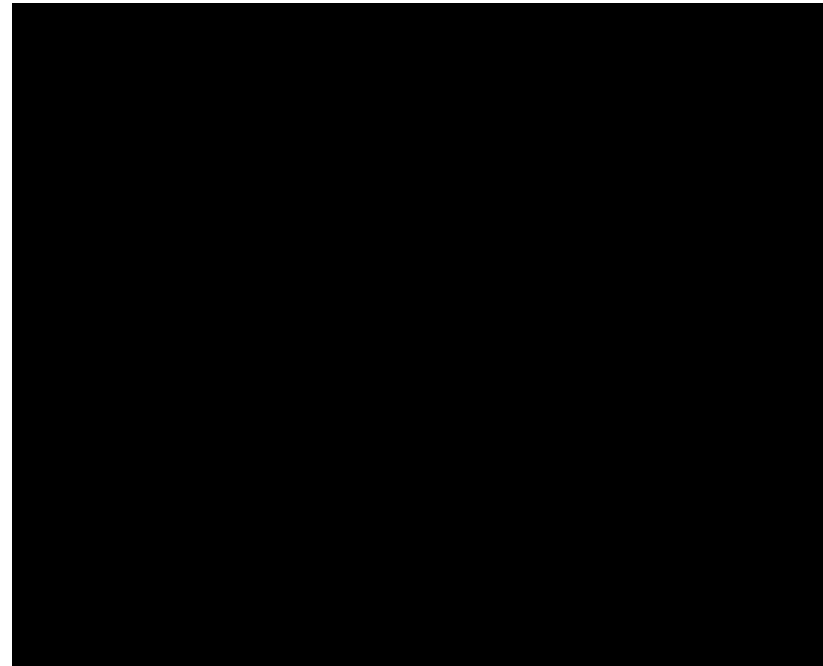
WAG/Rij



$\overline{1s}$

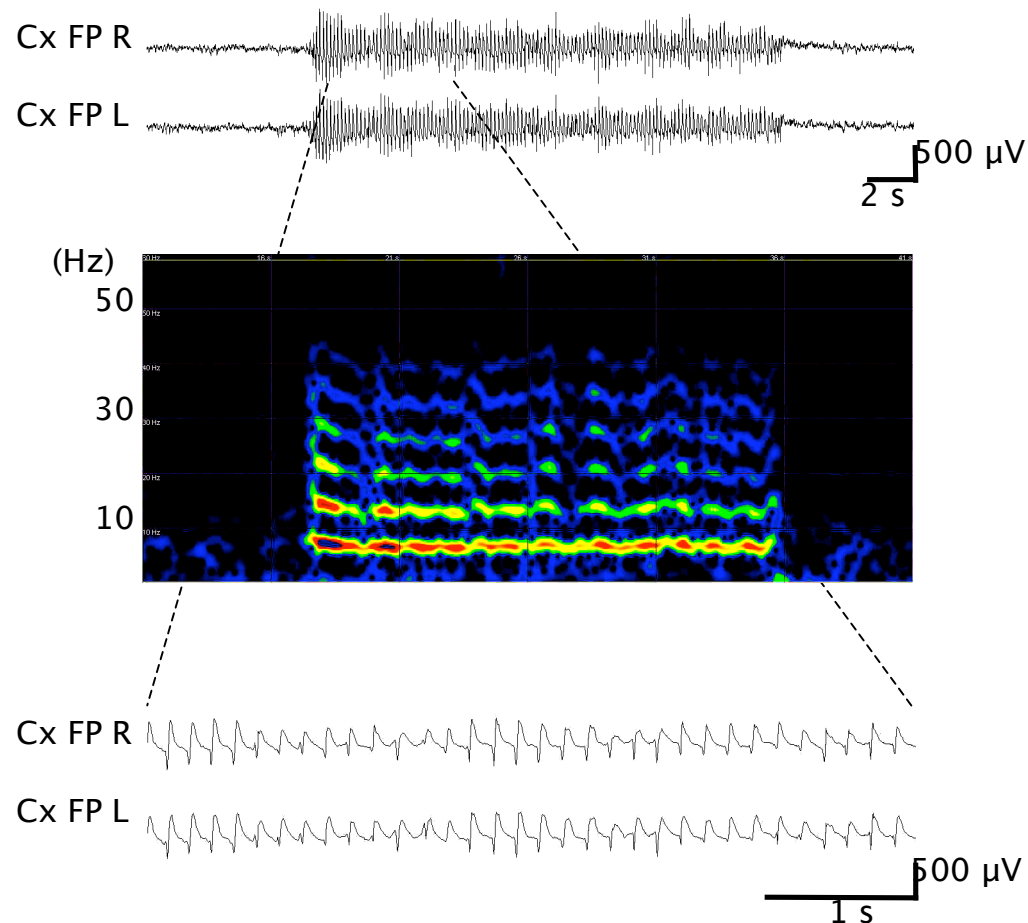
GAERS-WAG/Rij

GAERS



1s

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
Carbamazépine	Aggravation	Aggravation
Phénytoïn	Aggravation	Aggravation
Vigabatrin	Aggravation	Aggravation
Tiagabine	Aggravation	Aggravation
Gabapentine	Aggravation	Aggravation
Levetiracetam	Suppression	Suppression

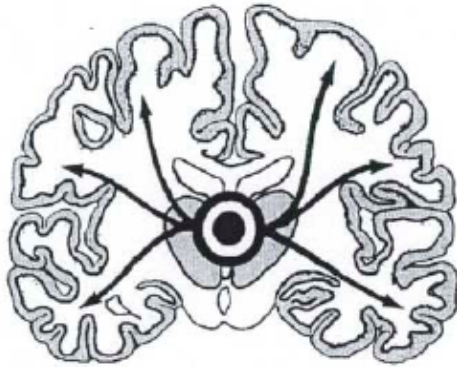
Génétique

- Colonie initiale : 30% animaux avec DPO
- 3 générations => 100% de DPO
- 6-7 générations => 100% sans DPO (NEC)
- GAERS x NEC => F1: 95% de DPO
- Pas de différence mâle vs femelle
- QTL sur chromosomes 4, 7 et 8

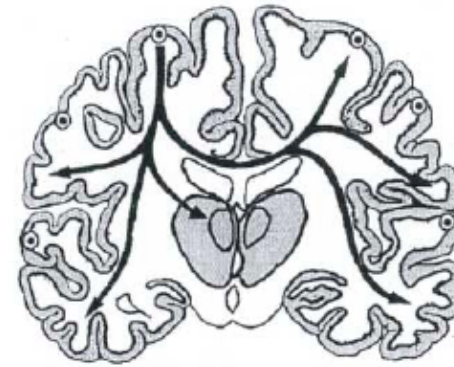
Validité du modèle GAERS

	Homme	GAERS
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

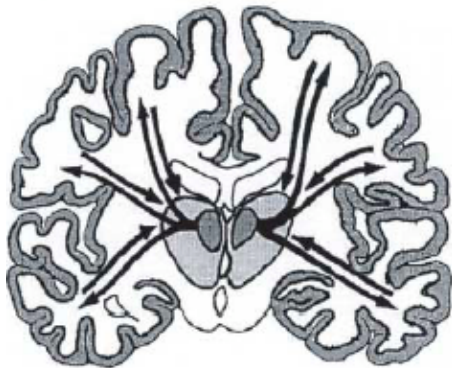
Eabs : quels réseaux ?



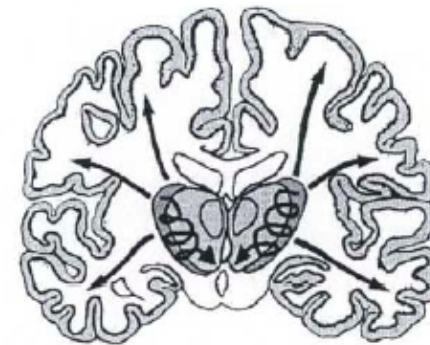
Théorie centrencéphalique
Penfield & Jasper, 1954



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

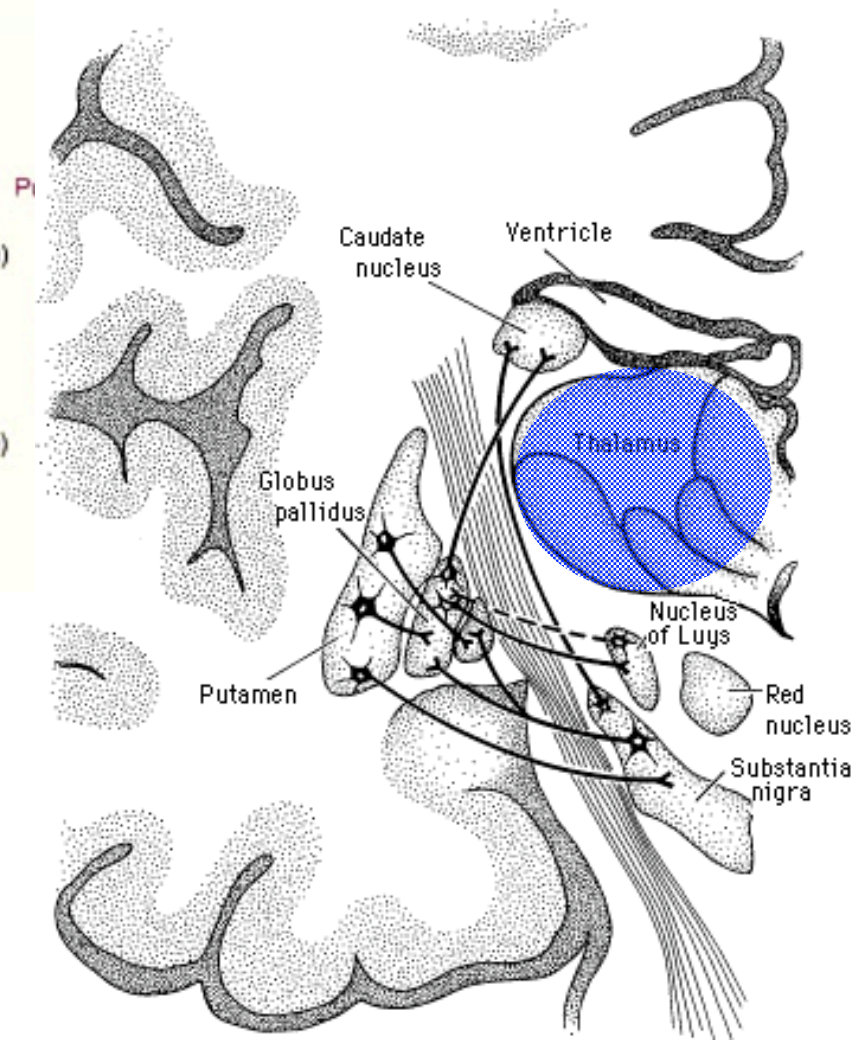
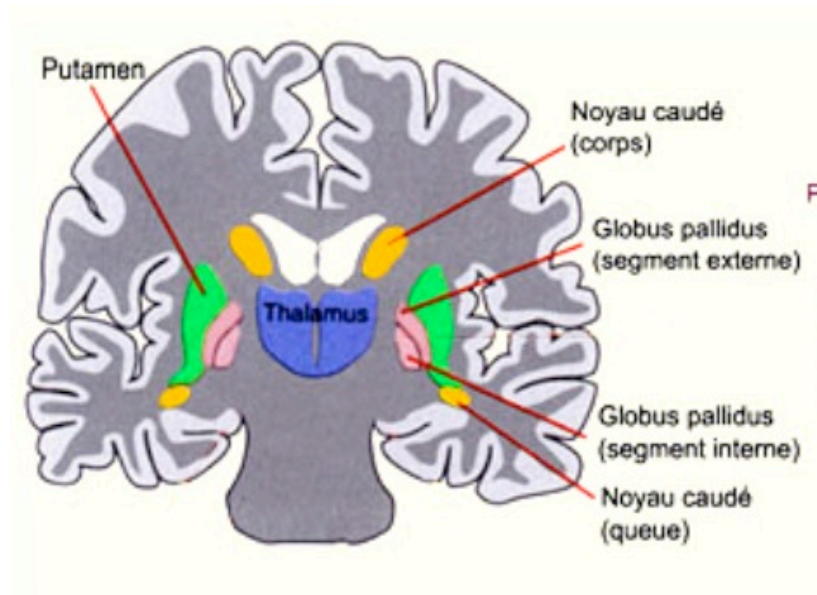


Théorie corticoréticulaire
Gloor, 1968

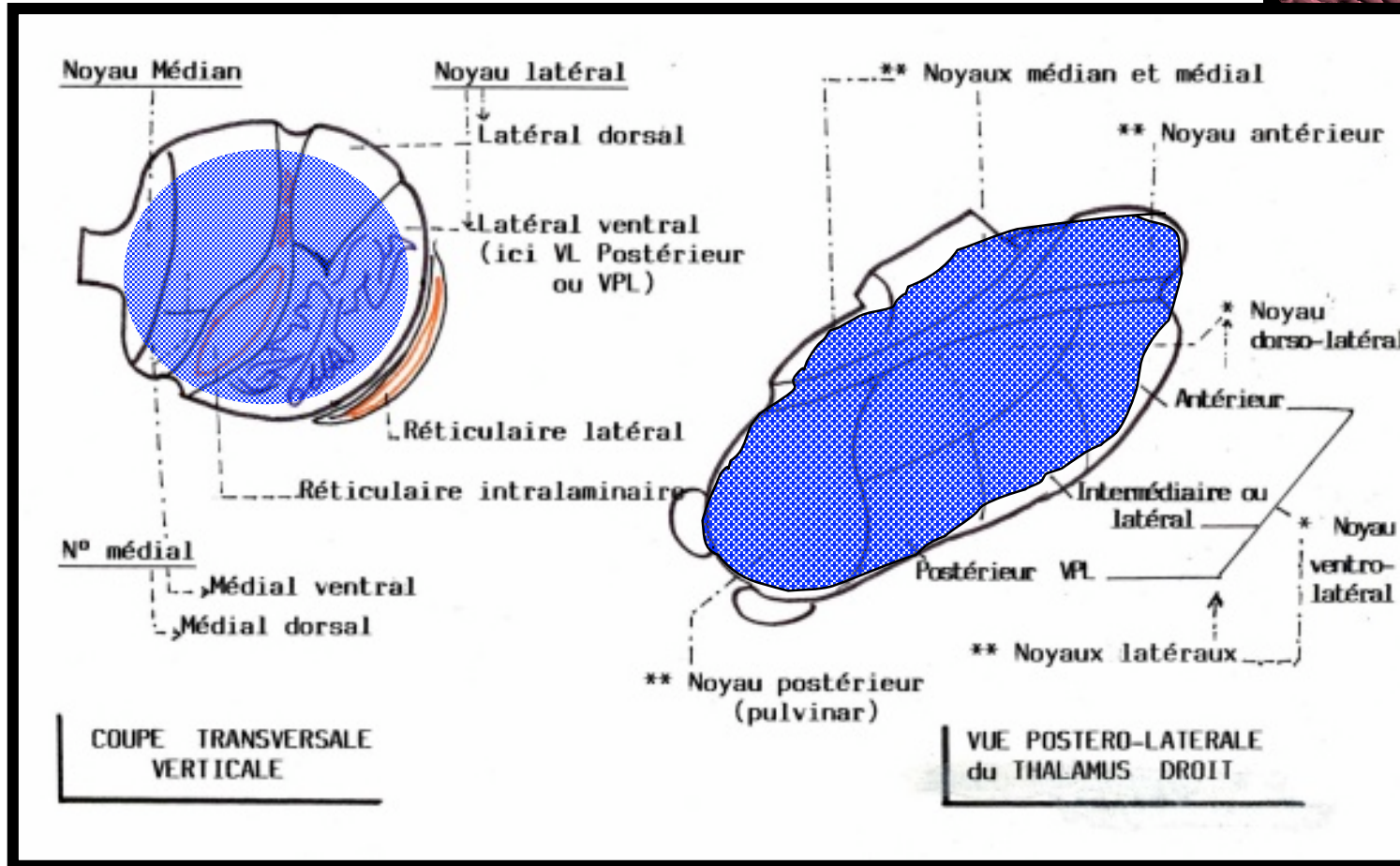
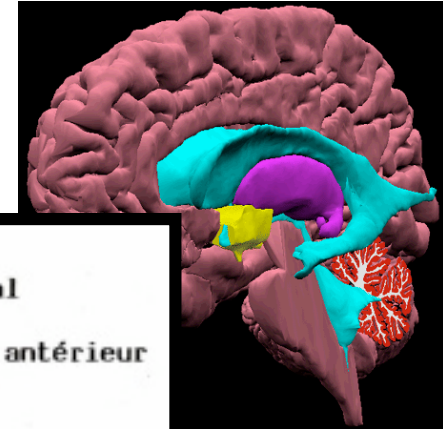


Théorie du pacemaker thalamique
Buzsaki, 1991

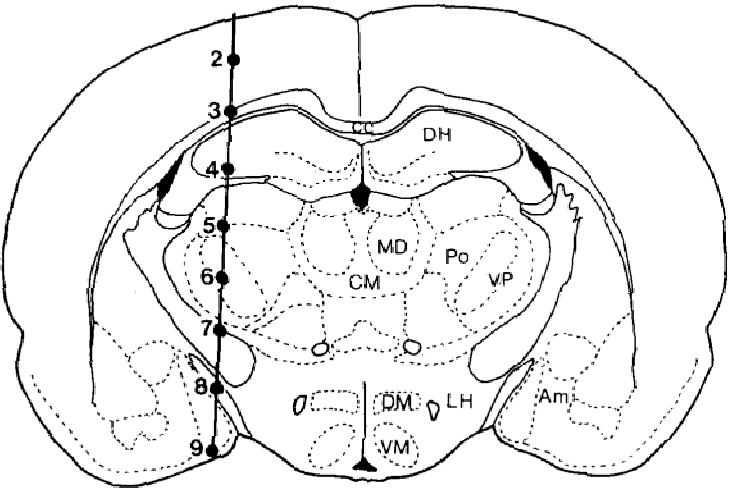
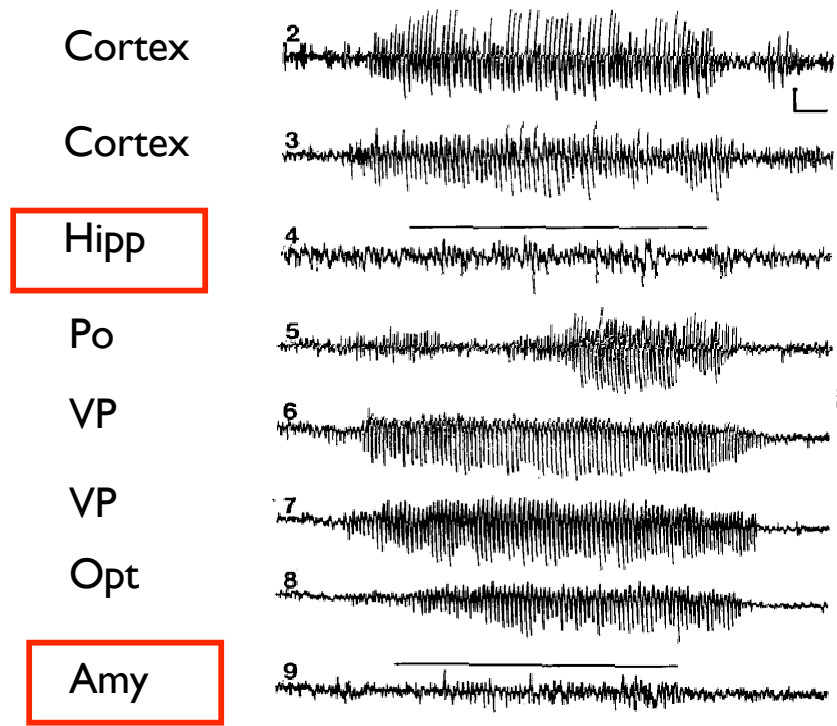
Eabs : quels réseaux ?



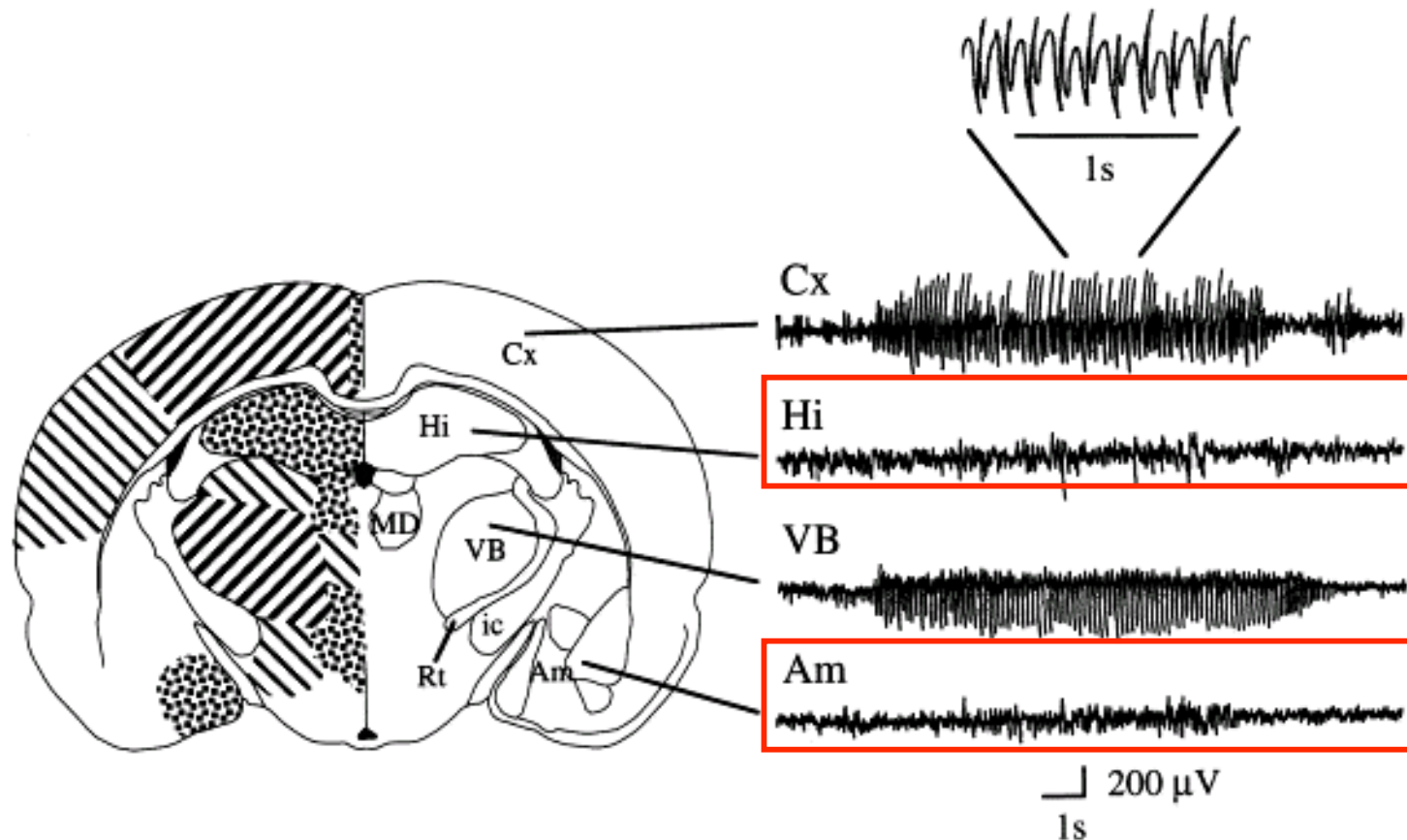
Eabs : quels réseaux ?



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



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



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

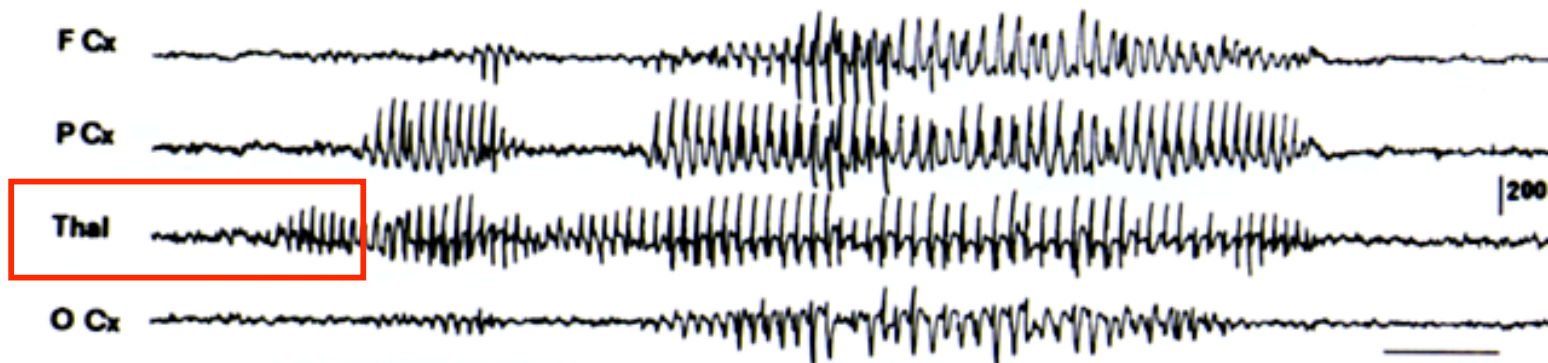
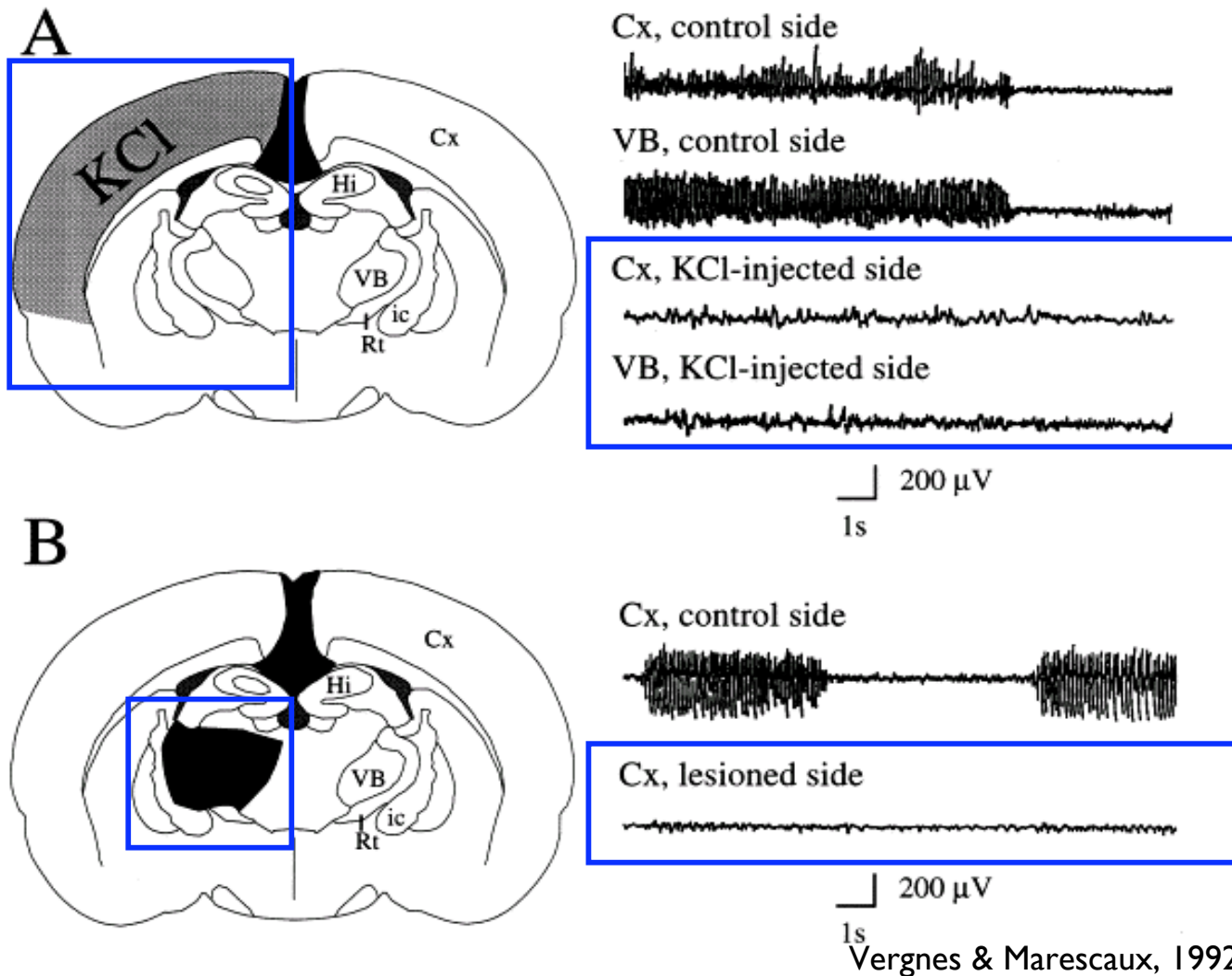


FIG. 1. Spike and wave discharges (SWD) recorded simultaneously with bipolar electrodes from ventrolateral–ventroposterior lateral thalamic nuclei (Thal) and from three cortical locations: frontal (FCx), parietal (PCx), and occipital (OCx). The thalamic SWD precedes the cortical SWD. Horizontal calibration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

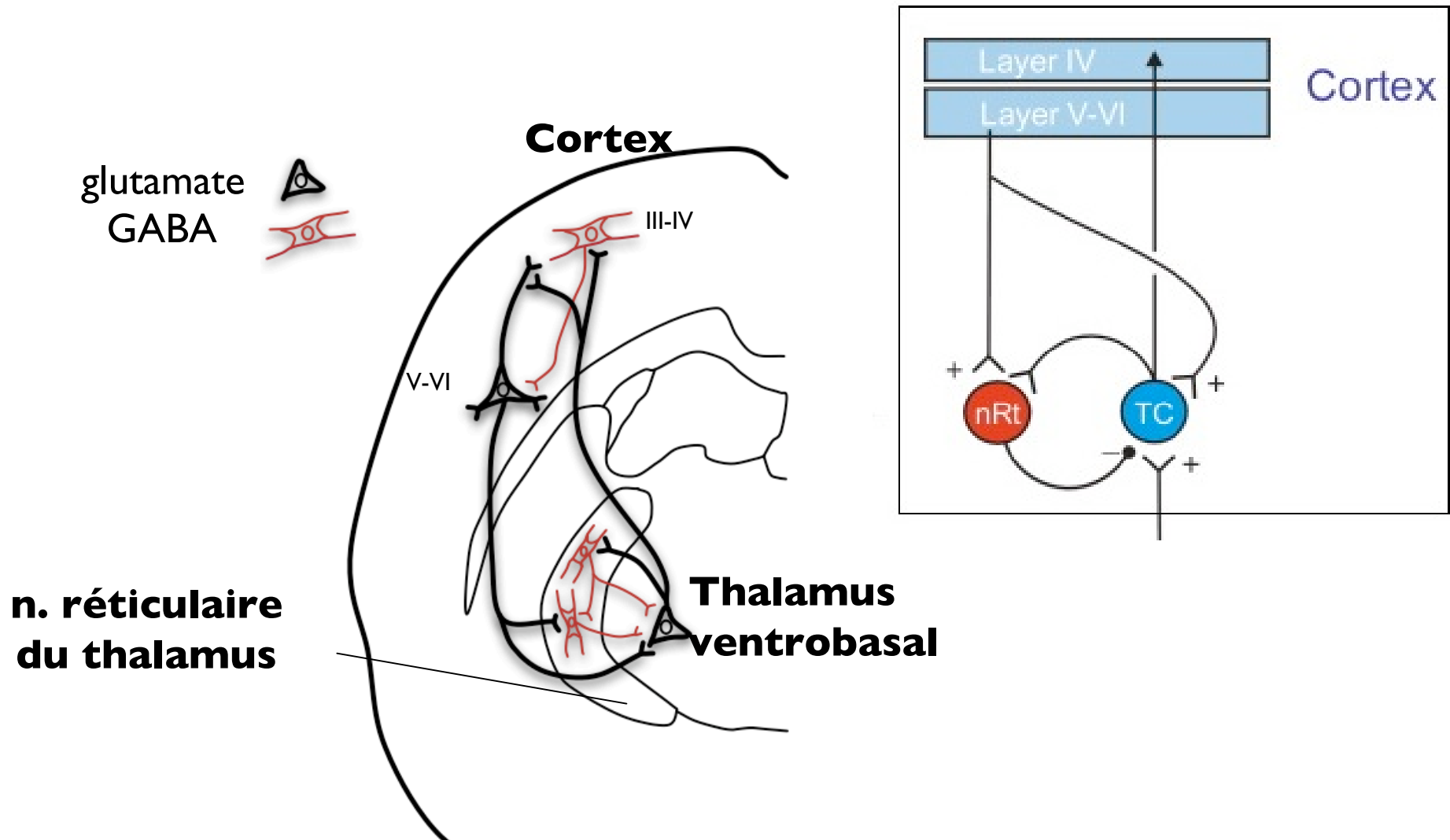
Lésions corticales ou thalamiques chez le GAERS



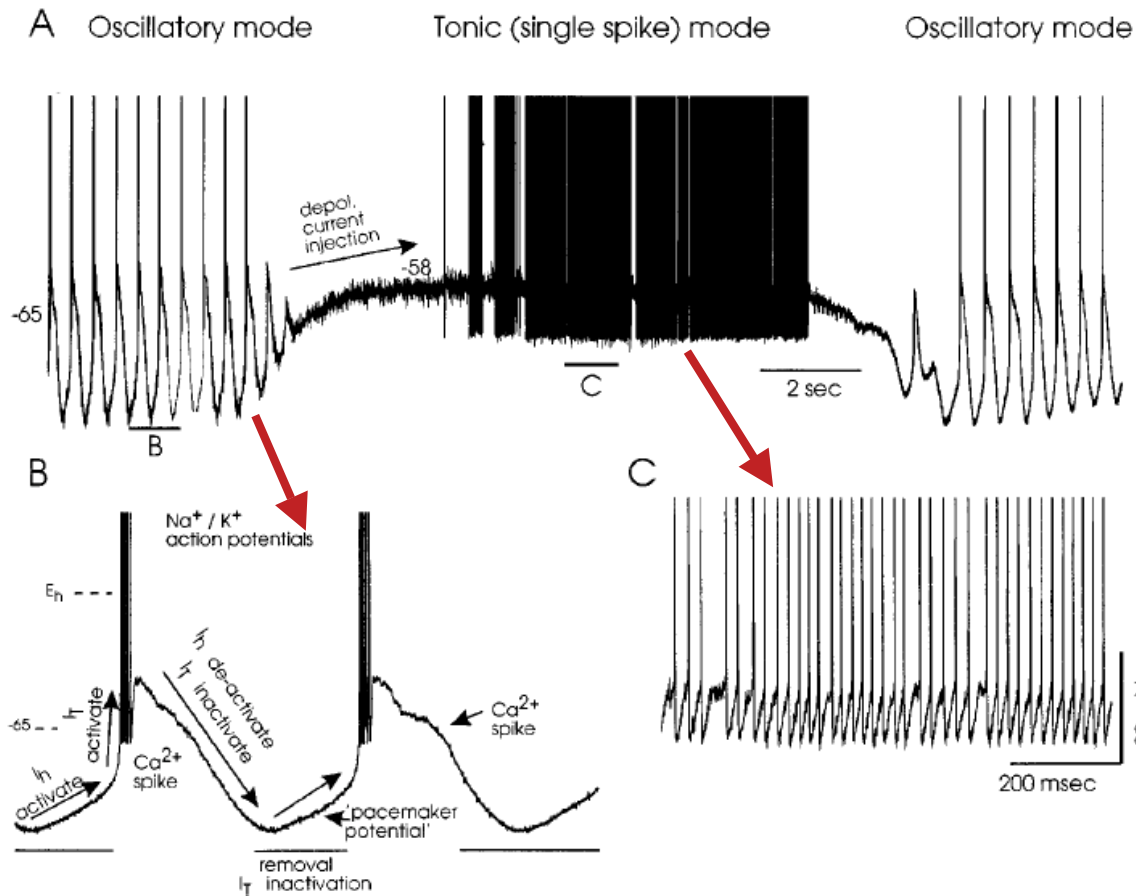
Lésions corticales ou thalamiques chez le GAERS

- 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 spécifique du n. **réticulaire** supprime les DPO

Le circuit thalamo-cortical



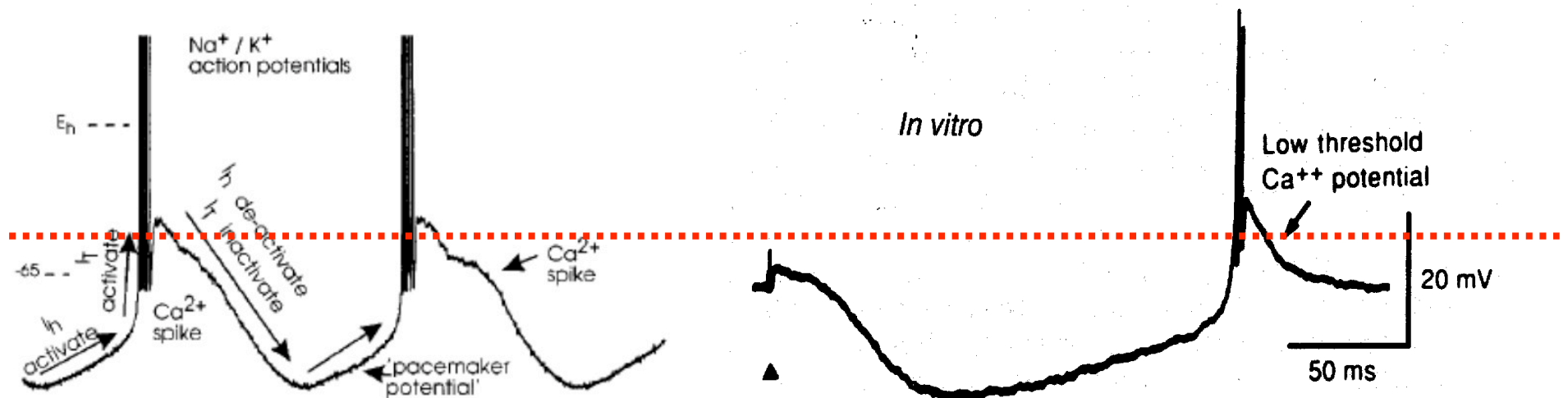
Modes de décharge des neurones thalamo-corticaux



Thalamocortical
Neurons Have Two
Firing Modes

Mode tonique : veille
Mode oscillatoire : sommeil

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

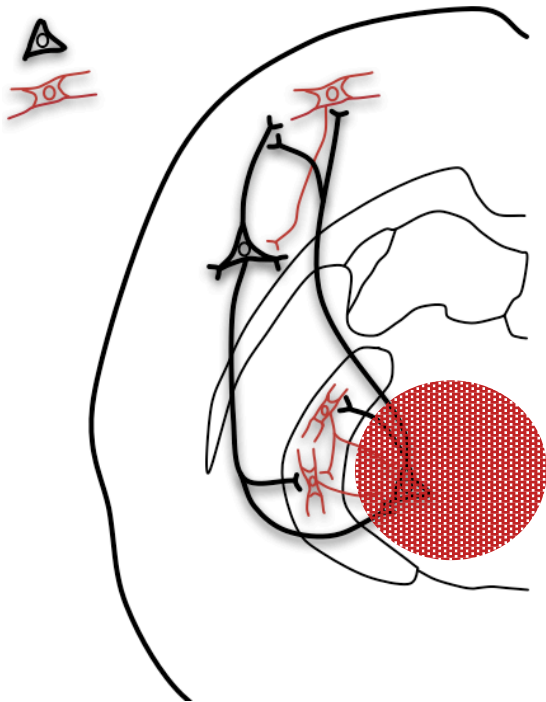


Le mode oscillatoire est GABA-dépendant

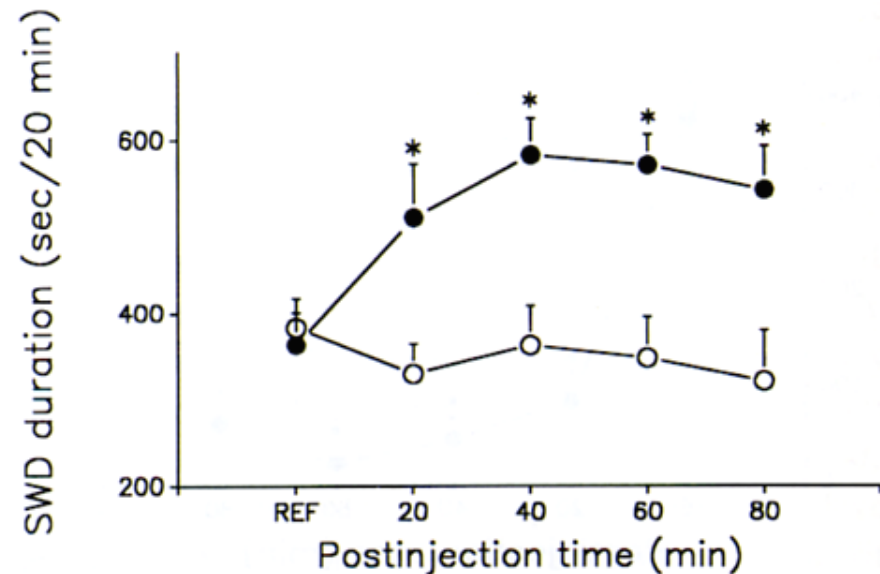
Hyperpolarisation GABAergique

Activation des canaux Ca^{++} à bas seuil

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



Muscimol (10 ng/côté)



Spindles et DPO

DPO:

Durée : > 1 sec

Fréquence : 7-11 Hz

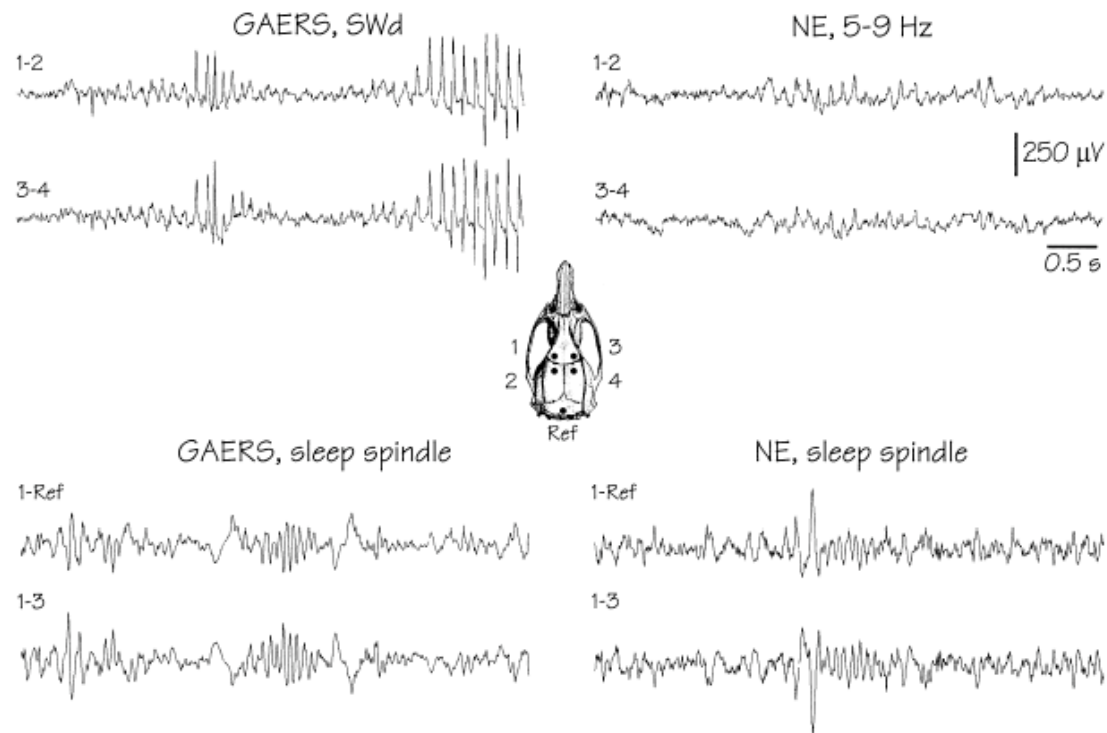
Veille calme

Spindles:

Durée : < 1 sec

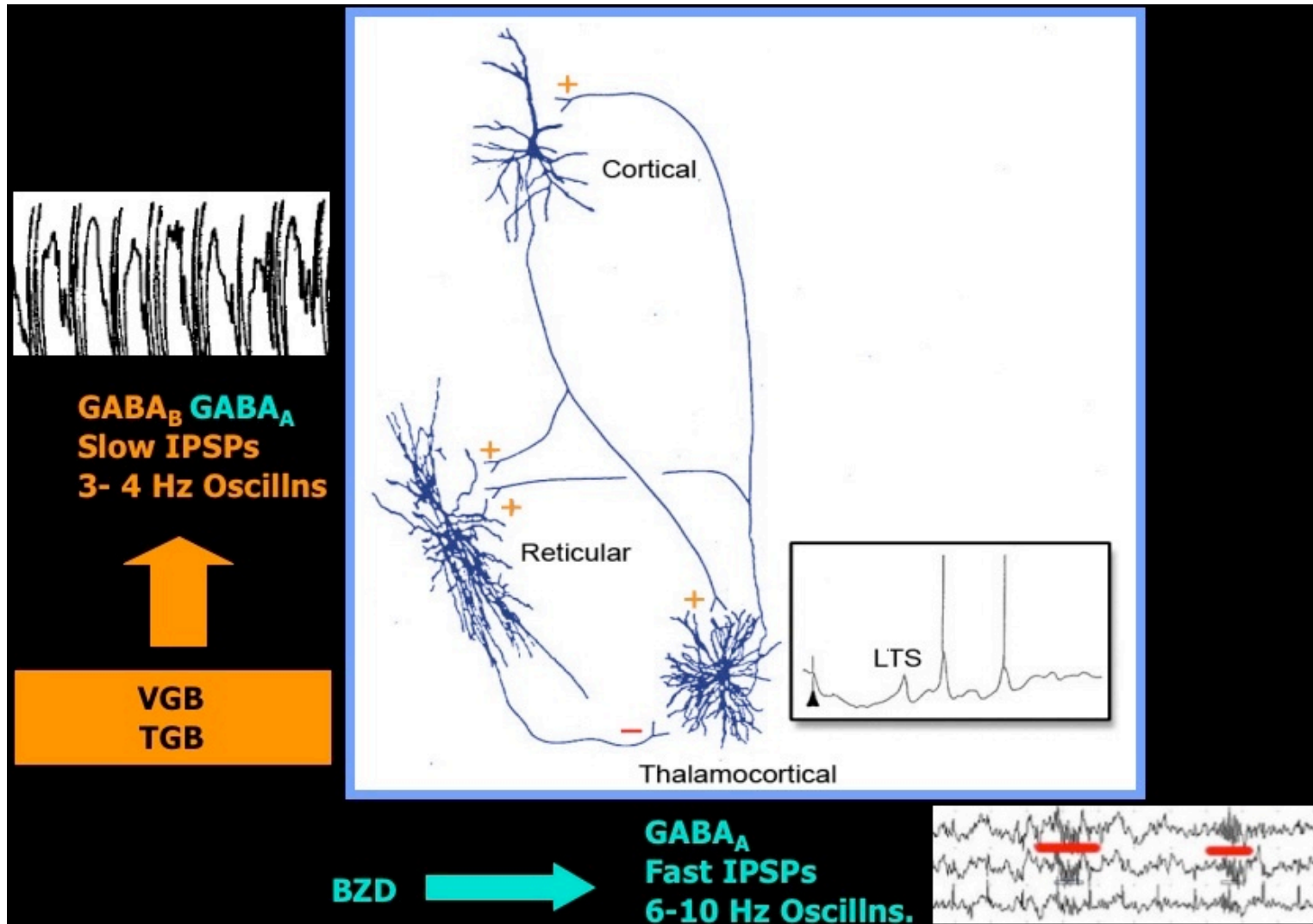
Fréquence : 10-16 Hz

Début sommeil lent



DPO = transformation des oscillations physiologiques à 5-9 Hz ?

Spindles et DPO



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-B ?

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,^{1,2} Jan Pieter M. Pijn,^{3†} Egidius L. J. M. Van Luijtelaar,¹ Anton M. L. Coenen,¹ and Fernando H. Lopes da Silva^{3,4}

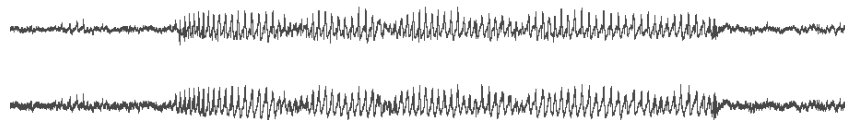
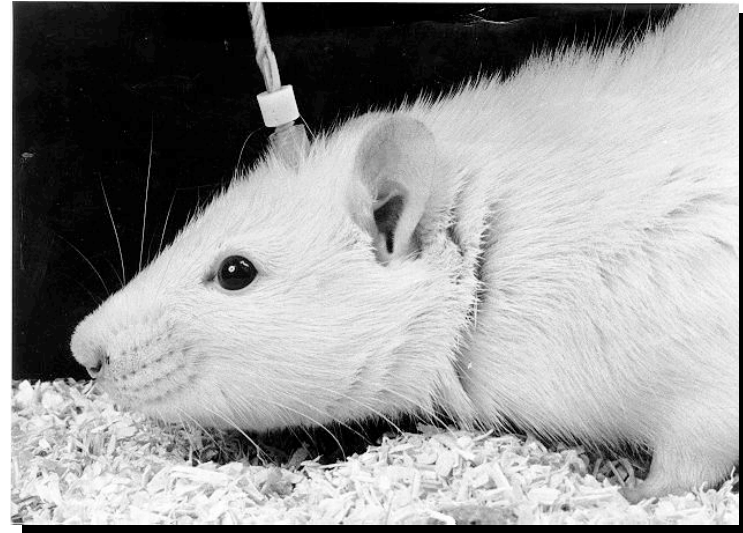
¹Department of Comparative and Physiological Psychology, Nijmegen Institute of Cognition and Information, University of Nijmegen, 6500 HE Nijmegen, The Netherlands, ²Centre for Magnetoencephalography, Vrije Universiteit Medical Centre, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands, ³Dutch Epilepsy Clinics Foundation,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

Le cousin hollandais : le rat Wistar Albino Glaxo/ Rijswijk

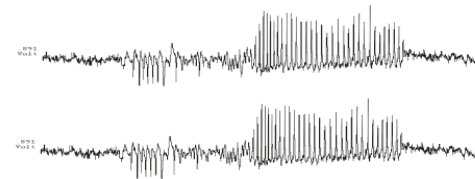
GAERS



WAG/Rij

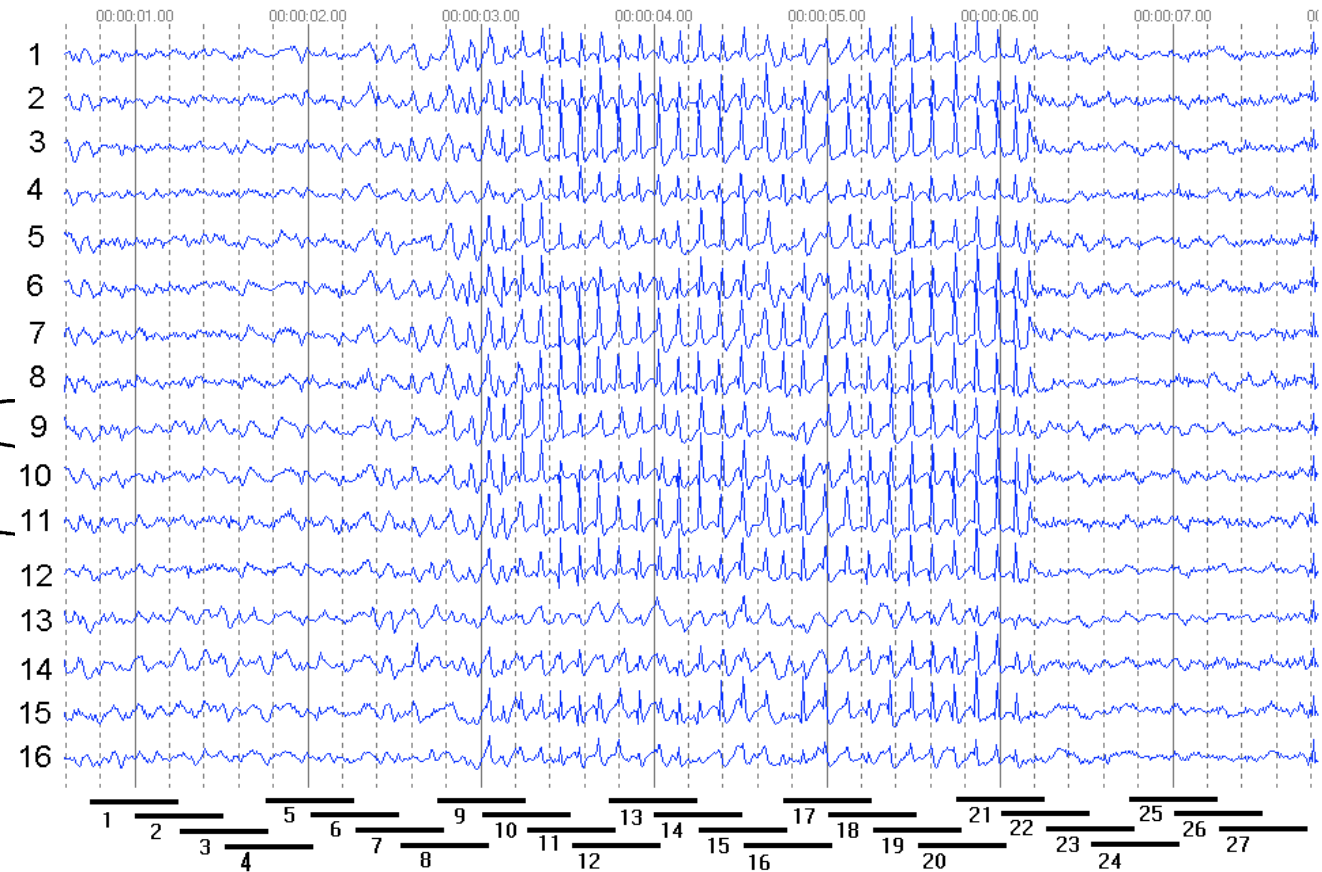
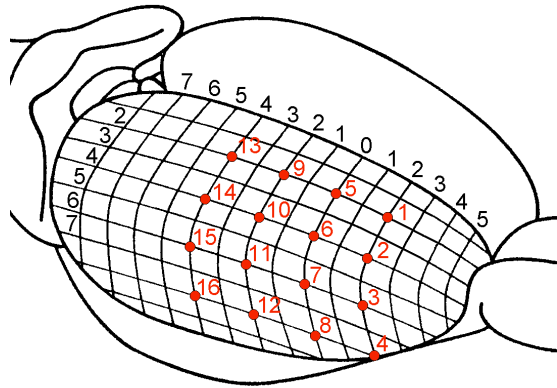


$\overline{1s}$

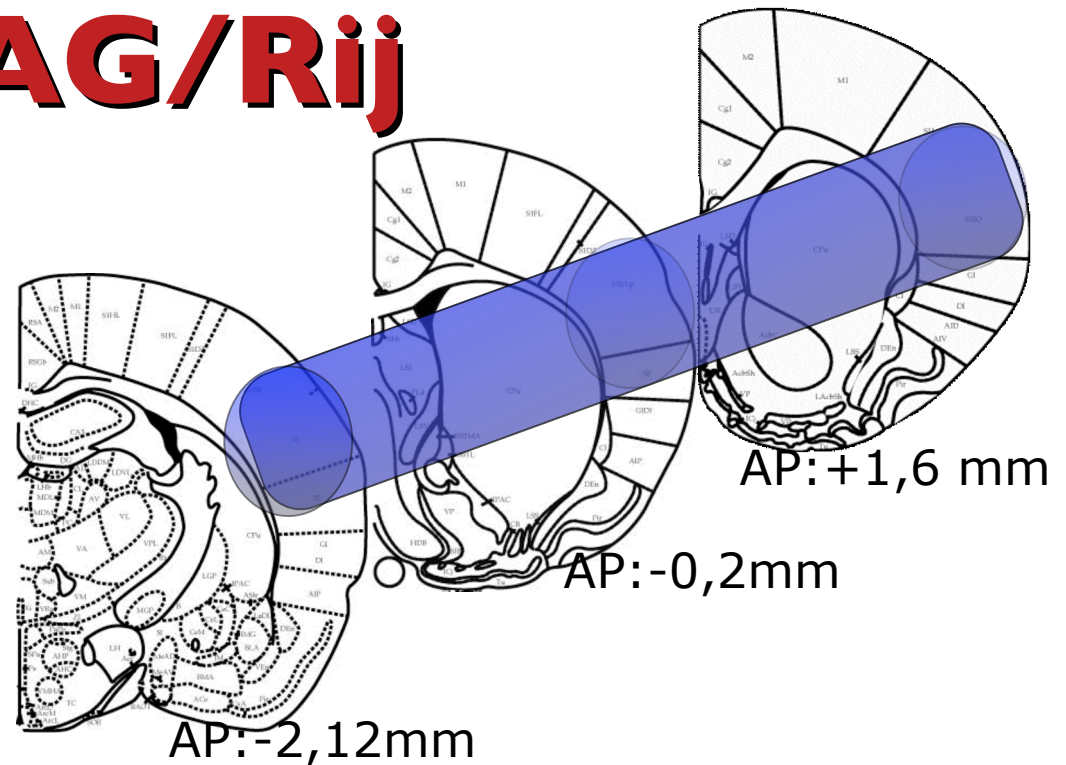
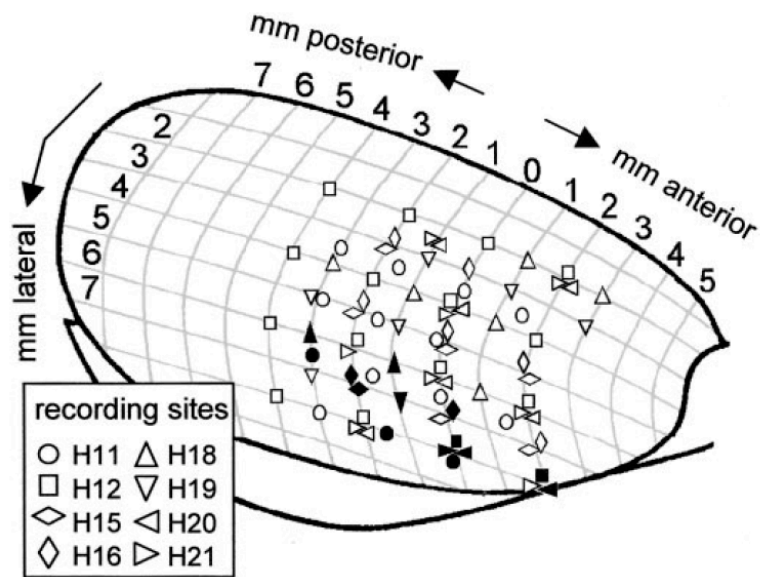


$\overline{1s}$

EEG multisite cortical chez le WAG/Rij



Le foyer cortical du WAG/Rij



Cortex somato-sensoriel
Zone péri-orale

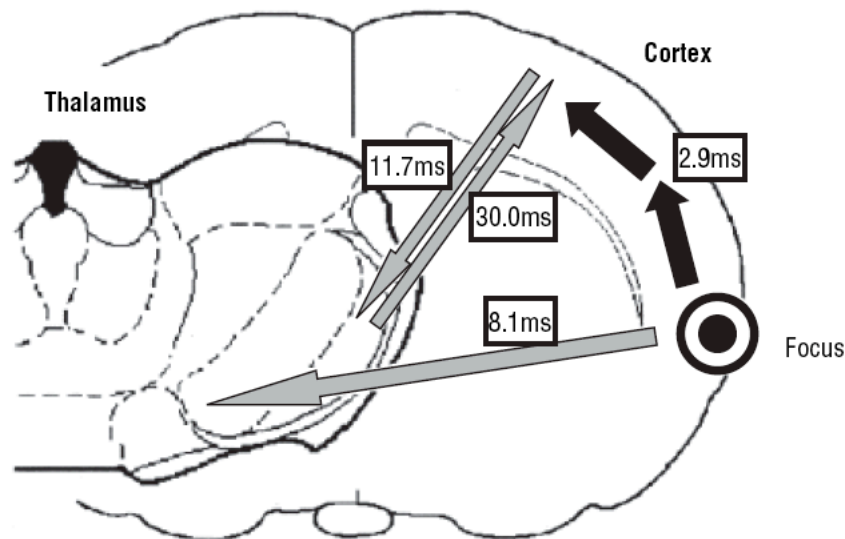
Suppression des crises par injection dans le cortex sensoriel de:
Lidocaïne (Sitnikova & van Luitjelaar, 2004)
Ethosuccimide (Manning et al., 2004)

La théorie du foyer cortical des absences

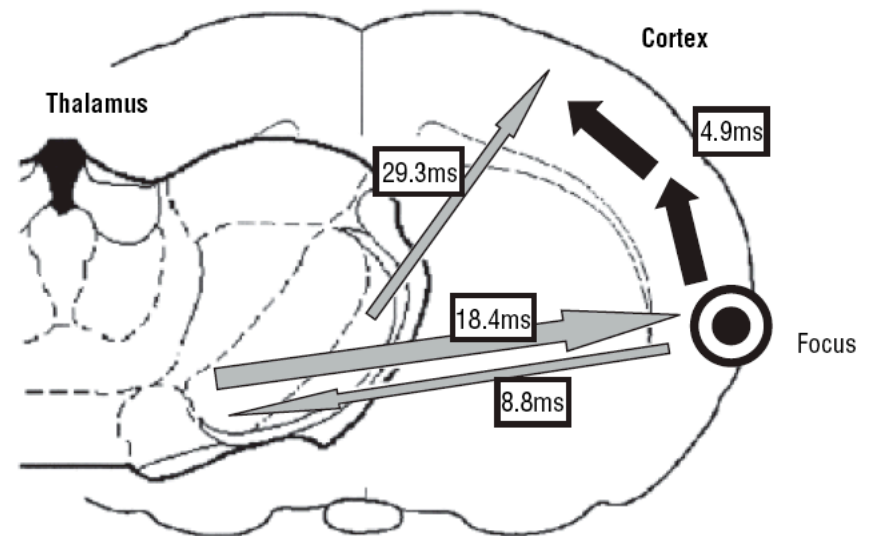
Début de la décharge

Pendant la décharge

A First 500 ms



B Whole Seizure



Conclusions

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