



Intérêt des recherches physiopathologiques des épilepsies Interest of Pathophysiological researches in epilepsy



M. Baldy-Moulinier^{1,2}, Ariel Crespel^{1,2}, Philippe Gelisse^{1,2}, M. Lerner-Natoli^{1,2}

1-Service d'explorations neurologiques, CHU Gui de Chauliac

2-Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier (France).

Email : mbaldy@orange.fr

Conflits d'intérêts : aucun.

Résumé

Les recherches sur la physiopathologie des épilepsies sont en constante progression depuis plusieurs décennies. Leurs champs d'application sont à la fois cliniques et expérimentales. Les données obtenues servent de fondement aux classifications des crises épileptiques et des différentes formes de l'épilepsie-maladie et des révisions proposées. Les mécanismes de l'origine des crises sont en relation avec un phénomène de dépolarisation membranaire massive et synchrone d'un groupe de neurones. Les réseaux impliqués intéressent d'emblée les deux hémisphères cérébraux dans les crises généralisées, à partir d'un système oscillatoire cortico-thalamique. Ils sont limités à une zone spécifique et des réseaux locaux avec diffusion secondaire possible, dans les crises focales. Parmi les facteurs étiologiques retenus, les neuromédiateurs synaptiques GABA et glutamate ont un rôle dominant.

La chronicité de l'épilepsie-maladie est fondamentalement liée à des facteurs génétiques dans les épilepsies généralisées, à des facteurs acquis dans les épilepsies focales. De multiples processus cellulaires ont été identifiés en particulier dans l'épilepsie du lobe temporal. Les phénomènes d'inflammation et immunitaires associant les cellules sanguines, les cellules endothéliales vasculaires, les neurones, les cellules gliales sont en cours d'évaluation.

Les données physiopathologiques sont utiles pour l'information des personnes vivant avec l'épilepsie (PEV) et pour la mise en place d'une prise en charge rationnelle. La portée de ces données s'étend à d'autres pathologies neurologiques et contribue à approfondir les connaissances sur la physiologie des multiples fonctions du cerveau.

Mots-clés : Epilepsie- Physiopathologie- Neurone- Neuromédiateurs.

Abstract

Pathophysiology of seizures and epilepsy is in permanent progress. Classification of seizures and epilepsies and ILAE proposal for revised terminology based on clinical and electroencephalographic (EEG) features, are defined by pathophysiological findings. Pertinent data are provided both by clinical and basic studies. Generalized seizures arise within bilaterally distributed networks in cortex and thalamus. Focal seizures originate within networks limited to one hemisphere. Conditions for firing are hyper excitability of neuronal membrane and synchrony of networks. Genetic defect contribute to the idiopathic generalized epilepsies. Acquired structural-metabolic disorders are involved in symptomatic epilepsies.

Developmental changes in brain explain the specific electro clinical expressions at onset of the syndromic epilepsies.

GABA and Glutamate are the main neurotransmitters involved in generalized and focal seizures. In Temporal Lobe Epilepsy (TLE) multiple factors of epileptogenesis have been identified. Among them, molecular and cellular brain inflammation has been demonstrated in human and animal models. Clinical interest of pathophysiological research in epilepsies is extended to others neurological diseases.

Keywords: Epilepsy- Physiopathology- Neuron- Neurotransmitters.

Introduction

La physiopathologie a pour objet les mécanismes qui régissent le dérèglement d'un organe, d'une structure ou d'un système dont on connaît la ou les fonctions. Ce dysfonctionnement peut être aigu et transitoire ou chronique et permanent. Les données physiopathologiques permettent de comprendre à partir de l'identification des causes l'apparition des symptômes et l'évolution de la pathologie. Elles sont donc utiles pour suivre les démarches diagnostiques et thérapeutiques.

Les données physiopathologiques sont simples dans le cas d'une structure ou d'un organe à fonction unique dérégulée sous l'effet d'agent unique et clairement définie. S'agissant de la pathologie épileptique, l'approche physiopathologique est excessivement complexe. Les éléments de complexité sont nombreux et interdépendants. Ils s'appliquent tout d'abord à la multiplicité des fonctions cérébrales dont la physiologie est encore pour certaines mal connue.

A cela s'ajoutent : la pluralité des symptômes correspondants aux différentes formes de crises épileptiques et la grande diversité des syndromes épileptiques correspondants aux différentes expressions de l'épilepsie - maladie, définie par la répétition ou le risque potentiel de crises spontanées. Autre élément de complexité dont il faut tenir compte : les interactions fonctionnelles de l'organisation cérébrale et le fait qu'aussi bien les phénomènes critiques, que l'expression évolutive des syndromes épileptiques peuvent-être liée à l'âge donc au développement du système nerveux central.

1) Pourquoi s'intéresser à la physiopathologie des épilepsies ?

Devant la complexité du problème, se pose la question de l'utilité pratique des études physiopathologiques pour la prise en charge des personnes vivant avec une épilepsie (PVE).

Ne peut-on pas rester à une pratique pragmatique sans faire appel aux connaissances physiopathologiques ?

Par exemple l'usage d'une voiture automobile est possible en l'absence de toute connaissance sur la technologie de ses composants ?

En fait force est de constater que l'ignorance des connaissances de base de la physiopathologie est inacceptable si l'on veut aborder la prise en charge des PEV dans toutes ses dimensions, quelque soit les conditions d'environnement culturel et éducatif. IL s'avère en effet que si l'épilepsie décrite depuis des millénaires et présente dans tous les continents garde encore un caractère mystérieux, c'est essentiellement par suite du désintérêt voire du rejet vis-à-vis des connaissances rationnelles parfois les plus élémentaires. Cette conduite contribue à la stigmatisation des PVE et à l'instauration de pratiques de prise en charge inadaptées. Sur ce constat négatif s'appuient les campagnes d'informations et de communications pour **«faire sortir l'épilepsie de l'ombre»** à tous les niveaux, local, national, international en mutualisant plusieurs partenaires : les associations de PEV, les Ligues Nationales Contre l'Epilepsie, la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (ILAE) et l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1]. Les progrès obtenus par ces campagnes sont encourageants mais encore insuffisants. Pour une grande part, l'insuffisance est liée à un manque de moyens financiers et médicaux en particulier pour les pays en voie de développement mais il reste aussi important dans les pays dits développés pour des motifs irrationnels. Or il est constaté que les acquisitions physiopathologiques peuvent avoir un intérêt très large : au niveau des patients, des médecins généralistes et neurologues, des personnels de santé, des enseignants en n'oubliant pas que les PVE souffrent beaucoup plus de la stigmatisation de la maladie que des crises elles même. Par ailleurs il est remarquable que les recherches physiopathologiques sur l'épilepsie aient des prolongements vers d'autres maladies neurologiques et servent aussi à approfondir les connaissances sur le cerveau normal. Dans ce sens il est bon de rappeler ici le concept proposé par Hugling Jackson appelant à considérer l'épilepsie comme un phénomène « hyperphysiologique » ! Le regard positif fondé sur les ouvertures de la physiopathologie devrait donc servir d'attrait pour la recherche épileptologique dans son ensemble et contribuer à lever le frein psychologique à l'égard des PVE.

D'un point de vue pragmatique, il est nécessaire de rappeler que la classification et la dénomination des crises épileptiques et des syndromes épileptiques sont établis sur des bases neurophysiologiques [2]. De même, les révisions de classification sont proposées à partir des avancées de la recherche physiopathologique à la fois clinique et expérimentale [3, 4].

2) Quelles sont les sources des données physiopathologiques ?

Elles sont très nombreuses, longtemps partagées en source clinique relevant de l'observation directe des malades épileptiques avec l'aide d'examen complémentaires comme l'électroencéphalographie et par ailleurs celles provenant

de la recherche expérimentale sur des modèles animaux. Pendant longtemps les modèles expérimentaux ont été limités à des préparations « in vivo », cherchant à reproduire les différents types de crises et les différentes formes d'épilepsies chroniques. Plus récemment les recherches ont été complétées par une approche « in vitro » Aujourd'hui les recherches cliniques et expérimentales sont confondues et complémentaires [5, 6]. En effet les nouvelles techniques d'exploration atraumatiques qui se sont développées au cours des dernières décennies (Tomodensitométrie, imagerie par résonnance magnétique, imagerie fonctionnelle et magnétoencéphalographie), utilisées pour le diagnostic ont impulsé de nombreuses recherches fondamentales chez l'homme. La confrontation des examens pré, per et post opératoires chez les patients soumis à la chirurgie de l'épilepsie apportent des renseignements qui autrefois ne pouvaient être obtenus qu'avec des modèles animaux.. Par ailleurs les techniques de biologie moléculaire (généti- que) et de biologie cellulaire, ainsi que les différentes techniques d'électrophysiologie unitaire sont appliquées actuellement, aussi bien directement chez l'homme que sur des modèles animaux. L'historique des découvertes sur l'épilepsie montre une intrication des sources, et une relation étroite avec le développement des techniques d'exploration qui elles-mêmes dépendent d'avancées conceptuelles et des résultats de leurs utilisations pratiques.

Les modèles animaux « in vivo » correspondent aux principes classiques de médecine expérimentale, consistant à reproduire chez l'animal les symptômes d'une maladie observée chez l'homme. La plupart des différentes formes de crises épileptiques peuvent être obtenues par stimulation électrique du cerveau. Une stimulation globale du cerveau provoque des crises généralisées tonico-cloniques Par stimulation locale des structures corticales et sous corticales bien définies sont reproduites les différents types de crises focales. Des crises généralisées sont également produites par injection systémique de substances chimiques soit antagonistes du GABA, soit agoniste du glutamate ou cholinergiques (cardiazol, kainate, pilocarpine ...) Ces modèles simples sont utilisés en pharmacologie de base pour le screening des substances antiépileptiques.

La reproduction d'épilepsie chronique «épilepsie-maladie» caractérisée par la répétition de crises spontanées ou la susceptibilité à faire des crises s'avère plus difficile. La stimulation électrique infracritique quotidiennement répétée de structures comme l'hippocampe ou l'amygdale chez le rat ou la souris crée un état permanent «d'hyperexcitabilité» appelé phénomène d'embrasement ou **kindling** sans lésion tissulaire macroscopique, modèle considéré comme non lésionnel.

L'implantation intracérébrale de produits chimiques (cobalt, aluminium, agonistes des récepteurs du glutamate tel que le kainate) peut provoquer l'apparition de crises spontanées avec dans ce cas des lésions tissulaires, ou **modèles lésionnels**.

Un grand nombre d'études ont été effectuées à partir de ces modèles animaux en confrontant les investigations électrophysiologiques, neurochimiques, tissulaires et cellulaires. Des indications intéressantes ont été obtenues

sur les interactions neuronales, synaptiques, gliales en précisant leur rôle dans l'épileptogénèse tout en dégagant des notions importantes sur la neuroplasticité [6, 7].

La recherche physiopathologique fait aussi appel à des modèles animaux dont les crises spontanées ou provoquées relèvent d'un processus génétique inscrit dans le génome ou acquis par manipulation. Par exemple l'épilepsie photosensible dans le premier cas chez le singe *Papio papio*, l'épilepsie de type absence chez les rats Gaers dans le second, ou encore toute une série d'épilepsies focales chez différentes souris mutantes naturelles ou créées par mutagenèse provoquée (souris transgéniques, souris knock-out).

Plus récemment l'expérimentation animale a été orientée non plus sur des animaux entiers mais sur des préparations tissulaires : culture de tranches d'hippocampe, culture de tissus organotypique, cultures de neurones de cellules gliales, préparations à partir de cellules souches.

3) Données fondamentales sur la physiopathologie des crises épileptiques.

Les manifestations cliniques et EEG des crises épileptiques dépendent de l'endroit où s'initient et diffusent les décharges neuronales [5].

Les crises généralisées (tonico-cloniques, absences typiques, atypiques ou avec symptômes particuliers), cloniques, toniques, atoniques myocloniques), rapportées à l'origine à des décharges électriques intéressant l'ensemble du cerveau sont actuellement attribuées à des décharges impliquant des « réseaux neuronaux » bien déterminés distribués bilatéralement (figure 1a) dans les deux hémisphères incluant des formations corticales et des formations sous corticales organisée en boucle cortico-thalamo-corticale ou cortico-réticulaire.

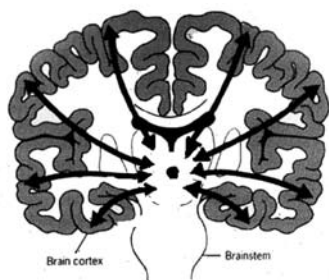


Figure 1a: Décharges impliquant des «réseaux neuronaux» bien déterminés distribués bilatéralement dans les crises généralisées.

Les crises focales, terme préféré à partielles, trouvent leur origine à l'intérieur de réseaux limités à un seul hémisphère (figure 1b). Les qualificatifs simples et complexes sont abandonnées au profit d'une description de la séméiologie propre à chaque patient comportant un ou plusieurs symptômes, auras, signes moteurs, végétatifs, avec conscience et réactivité abolie, conservée ou modifiée. Les crises focales peuvent évoluer secondairement en crises bilatérales.

L'origine de toute crise résulte de l'apparition simultanée et synchrone de décharges électriques au sein d'une population de neurones. Ces décharges anormales corres-

pondent à une dépolarisation membranaire massive et prolongée (PDS; Paroxysmal Depolarisation Shift) qui entraîne la production de trains de potentiels d'action répétitifs autoentretenus (figure 2).

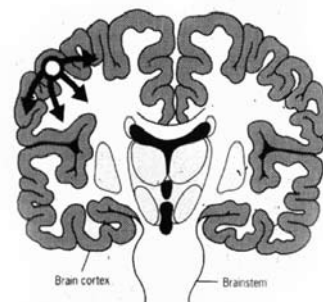


Figure 1b : Décharges impliquant des réseaux limités à un seul hémisphère dans les crises focales.

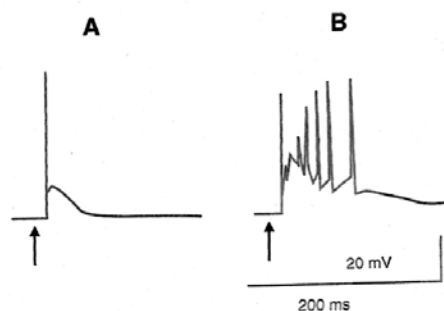


Figure 2 : Une dépolarisation membranaire massive et prolongée qui entraîne la production de trains de potentiels d'action répétitifs autoentretenus.

La décharge de pointes observée sur l'EEG caractéristique fondamentale de toute épilepsie est la traduction en surface de champs électriques créés par les mouvements ioniques intra et extra cellulaires. La pointe EEG correspond à la dépolarisation intracellulaire et aux trains de potentiels d'action d'un groupement de neurones (figure 3).

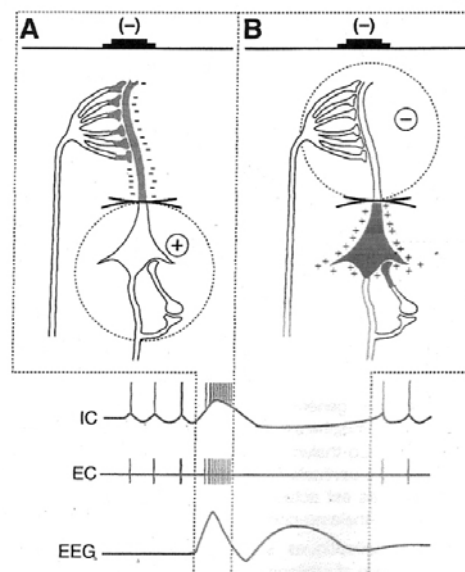


Figure 3 : La pointe EEG correspond à la dépolarisation intracellulaire et aux trains de potentiels d'action d'un groupement de neurones.

Les phénomènes de polarisation et de dépolarisation caractéristique des cellules excitables sont liés à des changements de concentration ionique à l'intérieur et à l'extérieur de la membrane cellulaire. Ces phénomènes sont dépendants d'un ensemble régulateur complexe incluant des canaux ioniques voltage sensibles, des récepteurs membranaires et les cellules gliales environnantes. Les canaux ioniques et les récepteurs membranaires étant constitués de protéines sont de ce fait soumis à un contrôle génétique. La survenue de crises est ainsi déterminée par la conjonction de facteurs génétiques innés et/ou par des facteurs acquis lésionnels.

Les déterminants synaptiques impliqués dans la transmission de l'influx nerveux sont directement concernés dans les processus d'épileptogénèse. Trois systèmes ont été individualisés :

- Les systèmes excitateurs avec comme neuromédiateur l'acide glutamique ou glutamate sous le contrôle de quatre types de récepteurs (NMDA, AMPA/KA, récepteurs métabotropiques et autorécepteurs) (figure 4).

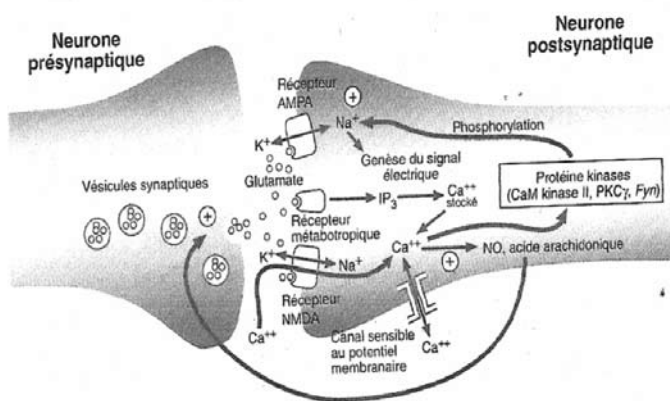


Figure 4 : Exemple d'un système excitateur glutamatergique.

- Les systèmes inhibiteurs avec le GABA (acide gamma-aminobutyrique) comme neuromédiateurs et deux types de récepteurs : récepteurs GABA-A (canal chlore), récepteurs GABA-B (protéine G et canal potassium) (figure 5).

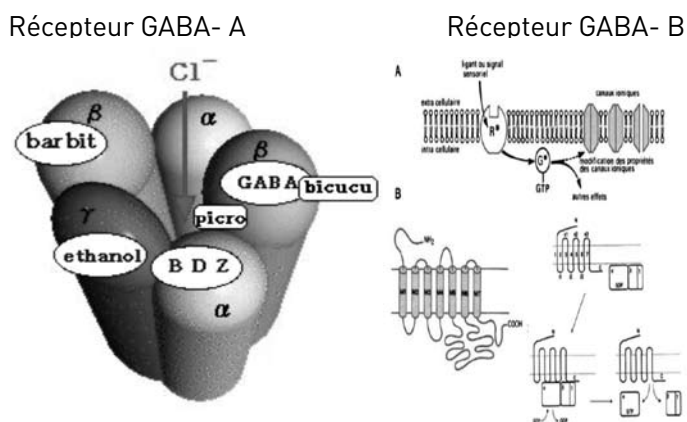


Figure 5 : Exemple d'un système inhibiteur Gabaergique.

- Les systèmes neuromodulateurs avec effet sur les systèmes excitateurs ou inhibiteurs (monoamines, acétylcholine, neuropeptides, adénosine).

Les recherches sur l'épilepsie ont mis en évidence trois possibilités de dérèglement :

Les deux premières sont génératrices d'hyperexcitabilité.

- Par renforcement de la transmission excitatrice (libération excessive d'acide glutamique, modification des récepteurs glutamatergiques NMDA, AMPA/kainate, métabotropiques), développement de circuits récurrents excitateurs.

- Par diminution ou perte de l'inhibition GABAérgique en relation avec une altération des différents composants du système GABA (défaut de synthèse, libération réduite, modification du récepteur GABA-A) ou encore absence d'activation des interneurons Gabaérgiques (théorie des neurones dormants).

- Par augmentation de l'inhibition Gabaérgique qui favorise l'hypersynchronie des neurones, facteur épileptogène conjointe à l'hyperexcitabilité.

4) Données fondamentales sur la physiopathologie des épilepsies chroniques ou syndromes épileptiques.

a) Les épilepsies génétiquement déterminées :

Les très nombreux travaux effectués au cours des dernières années ont permis de découvrir une anomalie génétique dans près de 40% des épilepsies qualifiées d'idiopathiques. et aussi dans certaines pathologies avec malformations tissulaires cérébrales. Les anomalies génétiques rapportées sont multiples et variées. La transmission de l'anomalie génétique se fait rarement sur le mode Mendélien dominant mais le plus souvent sur le mode récessif ou sur un mode complexe avec implication de multiples facteurs. Les anomalies chromosomiques et polygéniques sont trouvées dans des maladies polymorphes où l'épilepsie n'est qu'un des symptômes. Une localisation chromosomique et une caractérisation du gène anormal ont été mise en évidence dans plusieurs formes d'épilepsie simple, par exemple, l'épilepsie néonatale familiale bénigne (BFNE), les crises fébriles plus. L'anomalie génétique mis en évidence concerne la structure ou la fonctionnalité de canaux ioniques, potassium, sodium, d'où le concept de canalopathie. Dans d'autres cas il s'agit d'anomalie des récepteurs GABA ou de sous-unités de récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, comme par exemple dans l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante (EFNAD). Ces différents types d'anomalies géniques entraînent une hyperexcitabilité neuronale.

Il reste encore beaucoup d'inconnus à dévoiler pour expliquer la genèse des épilepsies généralisées «idiopathiques» courantes mais les recherches restent très soutenues et font l'objet d'hypothèses à vérifier. Ainsi par exemple l'hypothèse pour l'épilepsie généralisée de type absences, de l'influence de phénomènes oscillatoires dans les circuits thalamo-cortico-thalamique avec en particulier le rôle de canaux calcium voltage-dépendants à bas seuil et l'apparition d'une inhibition GABAérgique renforcée. Le paroxysme de pointes-ondes bilatérales synchrones caractéristique EEG de l'épilepsie absence correspond à la transformation d'oscillations spontanées en décharges épileptiques [8], avec au niveau du thalamus une alternance de potentiels

excitateurs et inhibiteurs à haute fréquence liée à l'interaction entre une inhibition GABA et les canaux Ca^{++} à bas seuil et au niveau cortical l'oscillation d'ensemble neuro-naux (figure 6).

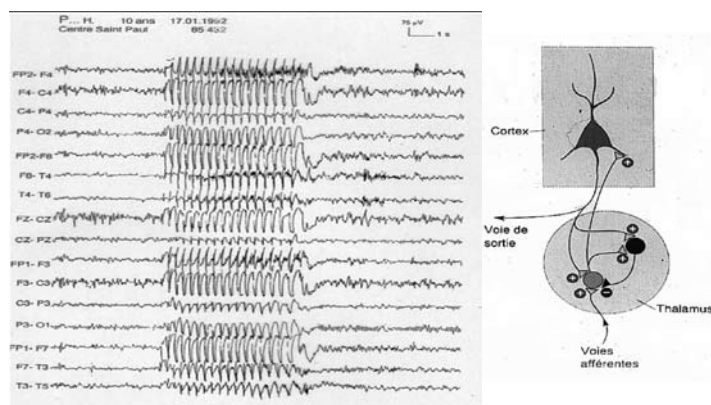


Figure 6: Explication de la genèse des pointes ondes dans l'épilepsie absence, par transformation d'oscillations spontanées en décharges épileptiques émanant du thalamus.

b) Les épilepsies lésionnelles :

Les observations sur des modèles animaux d'Epilepsie du lobe temporal (injection de kainate dans l'hippocampe du rat) [9] ; et sur les prélèvements tissulaires chez les malades épileptiques résistants aux médicaments et traités chirurgicalement ont apportées une série d'indications qui sont régulièrement complétées [10]. Plusieurs processus ont été identifiés sur l'ensemble cellulaire, neurones, glie, endothélium vasculaire et cellules épendymaires BHE :

- Processus histologique neuronal comportant un remaniement histologique avec des phénomènes de bourgeonnement (sprouting) [5, 9], l'apparition de nouvelles synapses et la création de circuits aberrants. (figure 7).

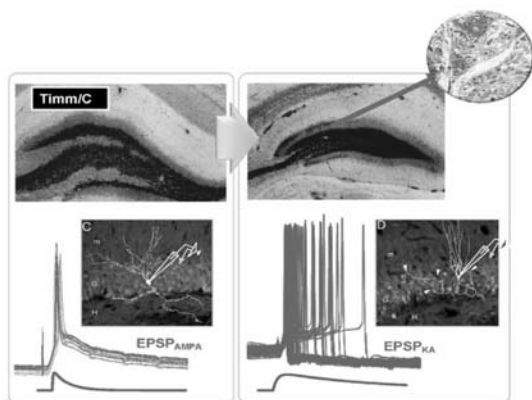


Figure 7: Processus histologique neuronal comportant un remaniement histologique à type sprouting, apparition de nouvelles synapses et création de circuits aberrants.

Sur le plan fonctionnel on observe une redistribution des canaux ioniques voltage-dépendants et ligands dépendants, une modification de leurs propriétés physiologiques par changement dans l'assemblage des différentes sous-unités qui les composent.

- Processus histologique neuro-glial avec perturbation du contrôle de régulation de l'environnement neuronal ou du milieu cérébral intéressant les concentrations ioniques (Na^+ , K^+ , Ca^{++}), les neuromédiateurs, les substrats énergétiques et les cytokines etc.

- Processus vasculaire avec la mise en évidence de changements hémodynamiques locaux et régionaux (hyper-débit critique et post critique, hypo-débit inter-critique observées sur les enregistrements SPECT, PET et IRMf), apparition d'une angiogénèse anormale [10].

- Dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui se traduit par une extravasation de leucocytes, d'ions et de protéines.

- Processus inflammatoire [10] en relation avec les processus précédents et leurs interactions cellulaires gliales (astrocytes, microglie), vasculaires endothéliales, neuronales, sanguines (leucocytes), neurochimiques et immuno-cytochimiques (rôle important des cytokines facteurs d'inflammation) [11].

Tous ces processus interfèrent entre eux de façon complexe avec des effets sur l'excitabilité, la régénération et/ou sur la mort cellulaire (apoptose) (Figure 8).

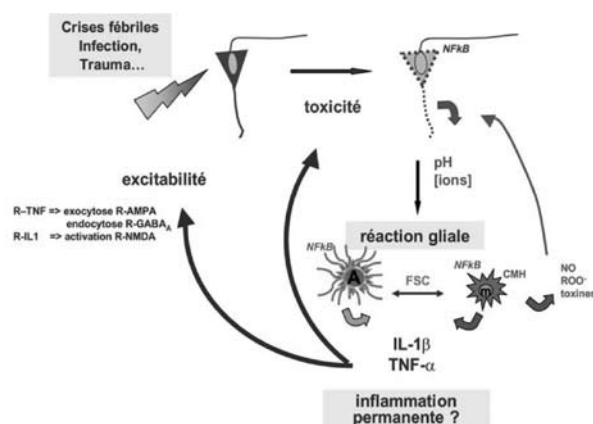


Figure 8: Les différents processus interférant de façon complexe avec des effets sur l'excitabilité, la régénération et/ou sur l'apoptose.

La connaissance de ces aperçus physiopathologiques ne permet pas pour l'instant de séparer distinctement les facteurs qui sont en cause dans la survenue des crises et ceux qui résultent de la conséquence des crises. Autrement dit la difficulté est de faire la part des mécanismes qui interviennent dans l'épileptogenèse primaire (initiation des crises) et ceux qui conduisent au développement d'une épileptogenèse secondaire favorisée par les crises elles-mêmes. Ces derniers facteurs pourraient être impliqués dans l'aggravation progressive de l'épilepsie, la chronicité et le caractère pharmaco-résistant de certaines épilepsies focales.

En revanche le déroulement de ces processus dans le temps permet de comprendre l'évolution en trois phases de l'épilepsie du lobe temporal : le premier temps correspondant

aux épisodes aigus initiaux (anoxie néonatale, convulsions fébriles, trauma crânio-cérébral, AVC ...), il est suivi d'une période de latence de plusieurs mois ou plus, et ultérieurement de l'apparition ultérieure de crises spontanées.

5) Intérêt Clinique des données physiopathologiques

a) Aide au diagnostic :

Pendant ou à la suite d'une crise, le praticien consulté suit une démarche diagnostique consistant à trouver des éléments de réponse aux questions suivantes :

- Est ce une crise de nature épileptique ?
- Quel type de crise ?
- La crise est-elle provoquée par une cause aiguë systémique ?
- S'agit-il d'une crise spontanée, inaugurale d'une épilepsie chronique ou d'une épilepsie déjà connue ?
- A quelle forme d'épilepsie se rattache la crise ?

C'est essentiellement à cette dernière question que les données physiopathologiques sont utiles pour le médecin et la conduite à tenir pour le patient. On rappellera ici les modifications apportées à la nomination et la classification des crises et des formes épileptiques. Concernant les crises, la restriction donnée à l'appellation «généralisée» aide à comprendre certains aspects asymétriques, voire localisés des anomalies EEG. Pour les syndromes le terme «idiopathique» doit conduire à considérer comme présumé l'origine «génétique» de ce type d'épilepsie. De même le terme «cryptogénique» doit à priori être confondu avec «symptomatique». Ces considérations physiopathologiques justifient la poursuite des investigations génétiques dans le cas le premier cas, et de l'imagerie cérébrale dans le deuxième cas. Les techniques d'investigations génétiques sont en progrès constants que ce soient pour la localisation des gènes anormaux, la caractérisation de la structure du gène anormal et de ses répercussions fonctionnelles. Dans le chapitre des épilepsies symptomatiques la recherche des causes potentiellement impliquées est facilitée par la classification en fonction de l'âge [4] Néanmoins il s'agit d'indication statistique qui n'exclut pas l'éventualité de l'expression d'une cause de crise à distance de l'installation de la cause première, par exemple survenue de crise à distance de séquelles d'une souffrance néonatale, d'un traumatisme crânien. Par ailleurs l'origine «symptomatique» n'exclut pas la possibilité d'implication de facteurs de «prédisposition génétique».

b) Intérêt pharmacologique et thérapeutique :

La connaissance de facteurs épileptogènes a orienté la recherche pharmacologique vers la production de médicaments dits «intelligents» fondés sur des mécanismes spécifiques comme par exemple le Vigabatrin, la Tiagabine qui agissent sur l'effet inhibiteur du GABA.

D'autres nouvelles molécules sont retenues pour leurs effets sur les canaux ioniques.

En fait les médicaments classiques, utilisés depuis de nombreuses années comme le Phénobarbital, le Valproate de sodium, la Carbamazépine, la Phénytoïne, etc ; ont été découverts par hasard ou à la faveur d'un criblage systématique de substances chimiques de synthèse. Ce n'est que

récemment qu'ont été étudiés leurs mécanismes d'action qui sont souvent multiples. Le Phénobarbital agit simultanément sur l'inhibition GABA et sur les canaux ioniques, la Phénytoïne sur les canaux ioniques, les Benzodiazépines sur le GABA, l'Ethosuximide sur les canaux calciques, le Valproate de sodium associe plusieurs effets entre autres sur la neurotransmission GABA, sur la conductance des canaux sodium, sur la stabilisation membranaire....

Il est à noter que les recherches sur les mécanismes d'action des drogues contribuent à dégager des notions complémentaires sur la physiopathologie des épilepsies.

Les explorations préchirurgicales (codifiées en plusieurs phases) et les différentes méthodes chirurgicales (lésionnectomie, lobectomie, cortectomie, transections sous-piales) du traitement des épilepsies lésionnelles réfractaires reposent sur des bases physiopathologiques bien établies. La confrontation des explorations préchirurgicales électrophysiologiques critiques et intercritiques (EEG, SEEG...), avec les résultats cliniques obtenus et les études histologiques et fonctionnelles post opératoires ont permis de préciser les relations physiopathologiques entre lésion anatomo-histologique, zone irritative (zone des décharges intercritiques), zone épileptogène (zone de départ des crises). Des études approfondies couplant investigations par IRMf et électrophysiologie sont actuellement réalisées pour analyser les événements immédiatement précritiques avec à terme l'espoir de trouver un moyen de prévention de la crise.

6) Intérêt scientifique

L'apport des recherches physiopathologiques de l'épilepsie sur les fonctions normales du cerveau sont nombreuses [12] et couvrent plusieurs domaines qui ne peuvent être détaillés ici. Nous en retiendrons trois à titre d'exemple :

a-La topographie anatomo-fonctionnelle et l'identification de réseaux :

Très tôt, les travaux de l'école de Montréal sur l'épilepsie ont été centrés sur l'anatomie fonctionnelle cérébrale en précisant la cartographie corticale des fonctions motrices, sensibles et sensorielles, avec notamment la définition de «l'homoculus». De même les premières recherches expérimentales à partir de l'étude de la propagation des décharges épileptiques induites par application de strychnine ont contribué à définir les connections neuronales intracorticales. Ultérieurement à partir de stimulations électriques et d'autres modèles animaux ont été définies les circuits cortico-thalamo-corticaux et cortico réticulaires. Le caractère oscillatoire et les bases neurochimiques de ces réseaux avec notamment le rôle des canaux calcium ont été mis en évidence sur d'autres modèles complétés par de nouvelles approches moléculaires sur des préparations expérimentales complétés par des études génétiques humaines sur l'épilepsie-absence

Il est intéressant de noter que les processus oscillatoires des réseaux corticothalamiques interviennent également dans la production de graphoéléments EEG comme les fuseaux du sommeil (spindles). Les études en cours peuvent avoir un intérêt pour aborder les phénomènes liés à la conscience.

b-Les transmissions synaptiques :

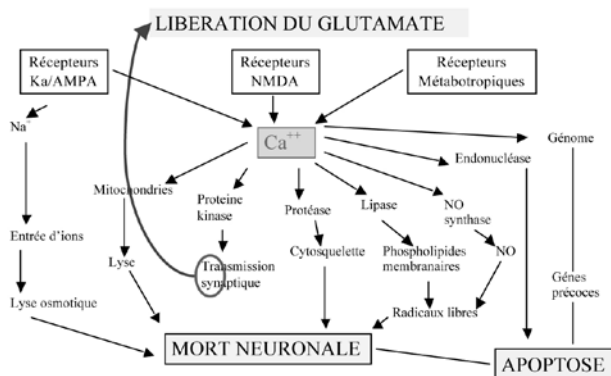
La potentialisation à long terme (PLT), le phénomène d'embranchement, les réorganisations synaptiques, les changements d'expression génomique observés sur les modèles d'épilepsie sont d'un grand intérêt pour aborder les mécanismes physiologiques du développement cérébral, les processus d'apprentissage, de mémoire et le vieillissement.

c-Les processus de neurotoxicité par libération excessive de glutamate (figure 9) et les processus d'inflammation (figure 8) ne sont pas spécifiques de l'épilepsie. Leur implication a été identifiée dans plusieurs types de pathologies neurodéveloppementales, et neurodégénératives ainsi qu'en neuro-oncologie conduisant à des recherches pharmacologiques telle que les traitements ciblés sur l'angiogenèse.

Figure 9: Schématisation du processus de neurotoxicité par libération excessive de glutamate.

Conclusion

Les données obtenues au cours des dernières décennies



par les recherches cliniques et expérimentales sur la physiopathologie des crises épileptiques et de l'épilepsie-maladie sont considérables et en constante évolution. Malgré leur complexité, la difficulté d'élaborer une synthèse uniforme et la persistance d'inconnues, des applications pratiques pour la prise en charge des PEV ont été développées. La portée des connaissances physiopathologiques dépasse l'épilepsie elle-même. Elle s'étend à la physiologie des fonctions cérébrales portée des connaissances sur la physiopathologie de l'épilepsie et à d'autres pathologies neurologiques. L'étendue des champs d'application constitue un pôle d'attraction dans le domaine des neurosciences. Des axes prioritaires de recherche au cours des dix prochaines années ont été définis pour compléter les connaissances [7]. Outre la poursuite de la compréhension de l'épileptogénèse et de l'ictogénèse, en particulier le rôle de la glie, des facteurs génétiques, des déterminants du développement du cerveau, des processus d'inflammation, les efforts de recherches fondamentales et cliniques devront porter sur le développement de drogues ciblées sur les mécanismes des crises, leur prévention et les facteurs de pharmacorésistance.

Références

1-ILAE/IBE/WHO. Bringing epilepsy out of the shadows.

Global Campaign Against Epilepsy. Paswerk Bedrijwen Edit. Cuiguins, The Netherlands May 2000.

2- Proposal for revised classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981; 21: 489-501.

3-Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-99.

4-Revised Terminology and concepts for organisation of the epilepsies : report of the ILAE Commission on Classification and Terminology-2005-2009. Epilepsia 2010; 51 (4): 676-85.

5-Baldy-Moulinier M. "Epilepsies en questions" 250p. John Libbey Eurotext (Ed) 1997.

6-Jeffrey L.N., Avoli M, Rogawski M, Olsen RW, Delgado-Escueta AV « Jasper's basic mechanisms of the epilepsies » workshop. Epilepsia 2010; 51, Sup5: 1-5.

7-Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV 4th edition. Bethesda (MD). National Center for Biotechnology Information (us) 2012.

8-Engel J Jr, Brogin A, Staba R, Mody J. High frequency oscillations: what is normal and what is not ? Epilepsia 2009; 50: 508-604.

9-Ben-Ari Y. Kainate and Temporal Lobe Epilepsies. 3 decades of progress. In Jasper's basic mechanisms of the epilepsies (internet) 4th edition Noebels JL et al. Bethesda (MD): National Center for biotechnology Information (us) 2012.

10-Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, Bockaert J, Baldy-Moulinier M, Ler-Natoli M. Inflammatory reaction in human medial Temporal Lobe Epilepsy with hippocampal sclerosis. Brain Res 2002b, 18,952 :159-169.

11-Lerner-Natoli M. Inflammation, angiogenèse et épilepsie. Biologie Aujourd'hui 2011, 205 (1): 33-41.

12-Schwartzkroin PA. Why-and how-do we approach basic epilepsy research ? in Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. 4th edition. Ed: Noebels JL et al. Bethesda. National Center for Biotechnology 2012.