

*DIU épileptologie - Juin 2012*



---

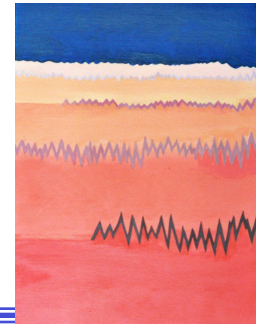
## Physiopathologie des Epilepsies

---

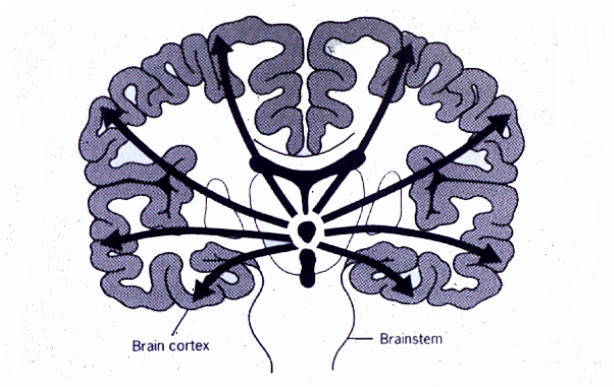
Arielle CRESPEL  
Philippe GELISSE



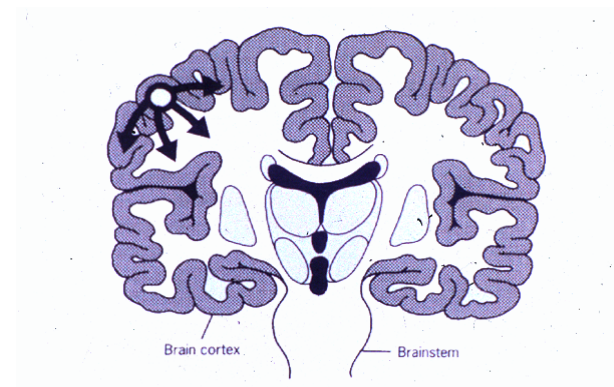
# *Physiopathologie*



- Va définir le type d'épilepsie



Epilepsies  
Généralisées

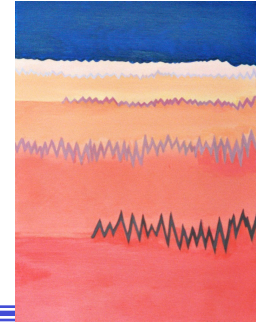


Epilepsies  
Focales

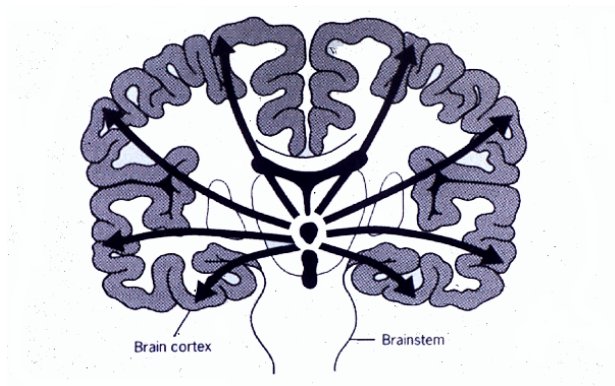
Crise = symptôme  
Epilepsie = récurrence des crises



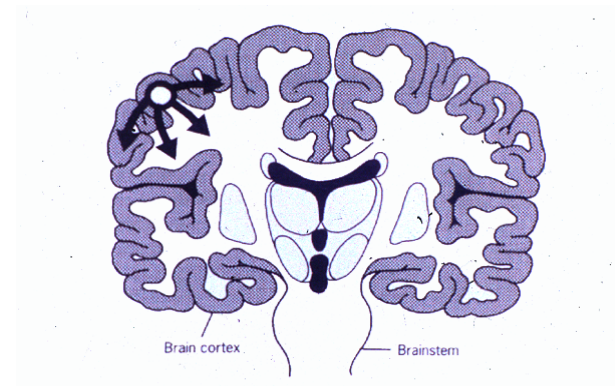
# *Classification des épilepsies premier axe*



- I. Généralisées
- II. Partielles ou Focales
- III. Indéterminées
- IV. Syndromes Spéciaux



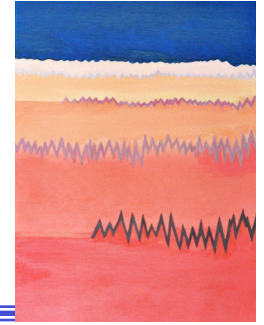
Epilepsies  
Généralisées



Epilepsies  
Focales



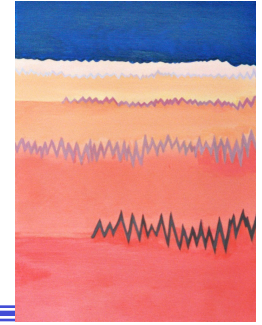
# *Classification des épilepsies second axe*



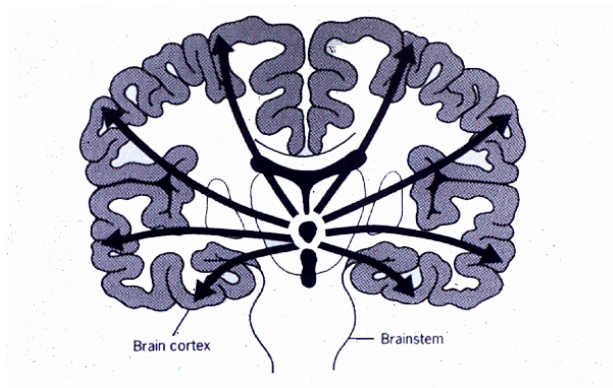
- **Idiopathiques**
  - Capacité innée des neurones à être hyperexcitables et hypersynchrones
  - Terrain familial, autrefois dites primaires ou essentielles
  - En règle générale peu sévères et âge dépendant
  - Répondent à des critères précis cliniques et EEG
- **Symptomatiques**
  - Existence d'une lésion objectivable
- **Cryptogéniques**
  - Non idiopathique dont la lésion est cachée



# *Epilepsies Généralisées*

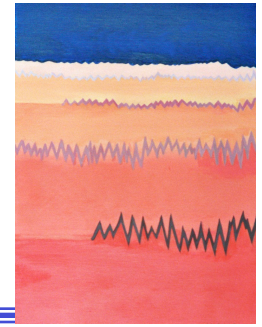


- 20 à 30 % des épilepsies
- La décharge généralisée
  - crises généralisées
- Type de décharge définit la crise
  - CTCG
  - Absences
  - Myoclonies
  - Toniques
  - Clonique
  - Atonique
- Médicaments *LARGES SPECTRES*



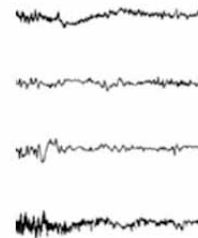


# Crises généralisées



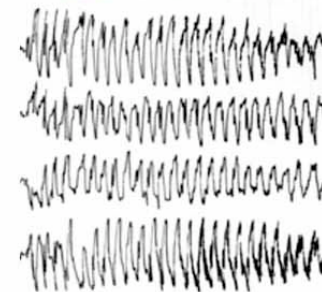
- Absences

- Rupture totale de la conscience pendant 10 à 20 secondes
- Pointes ondes généralisées sur l'EEG



EEG normal

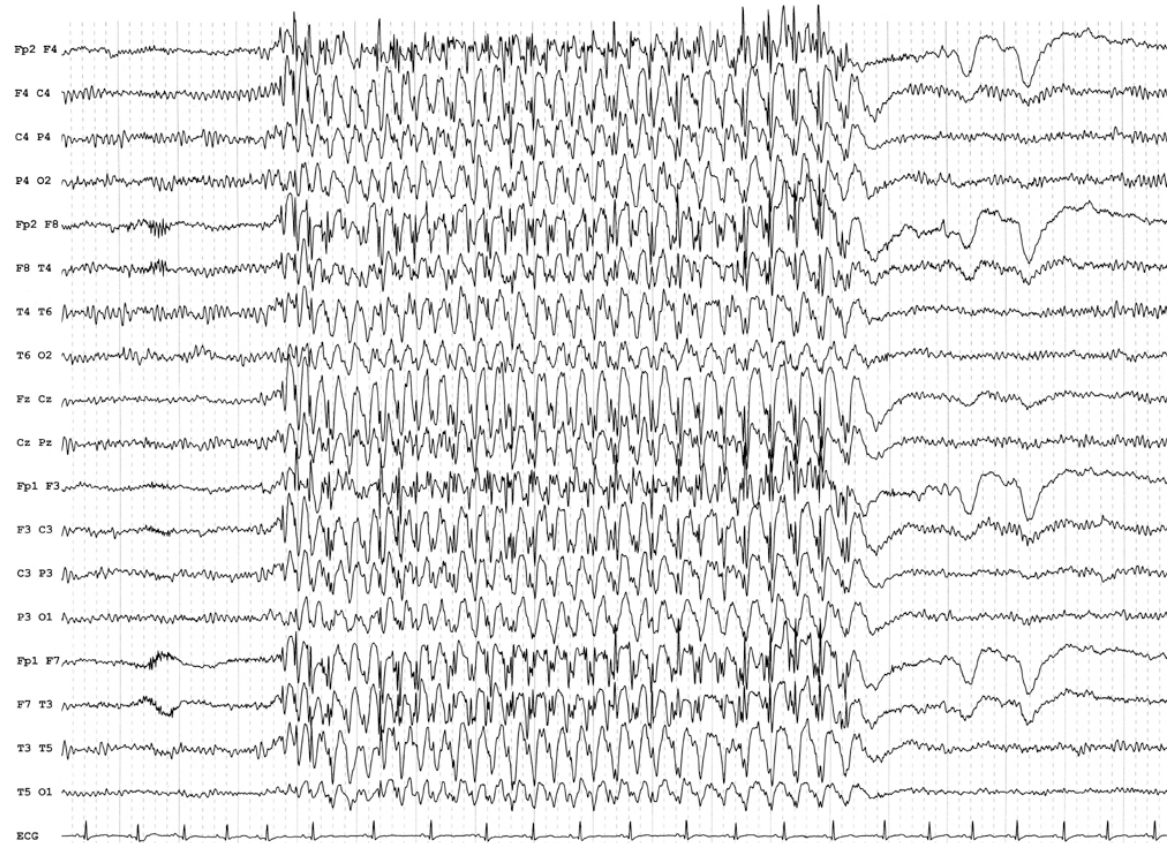
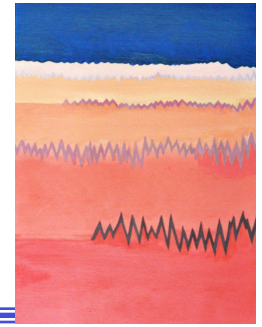
ARRET DE L'ACTIVITE  
Regard fixe



Pointes ondes généralisées

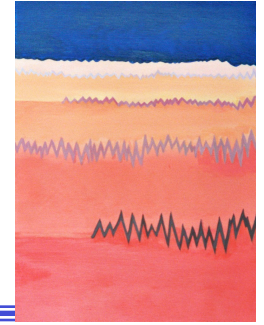


# *Absences*



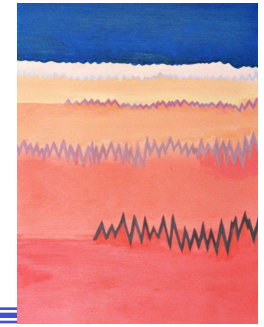


# *Myoclonies*

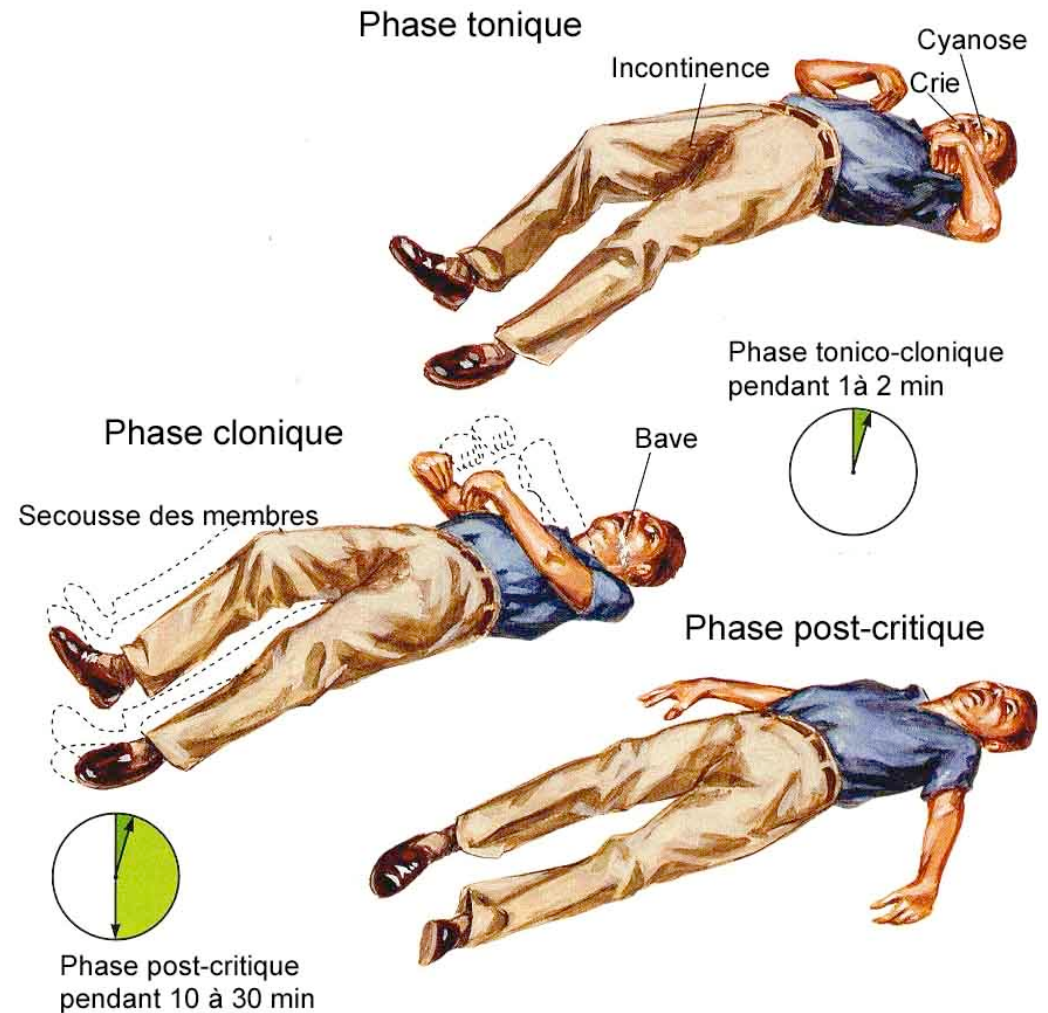




# Crises généralisées

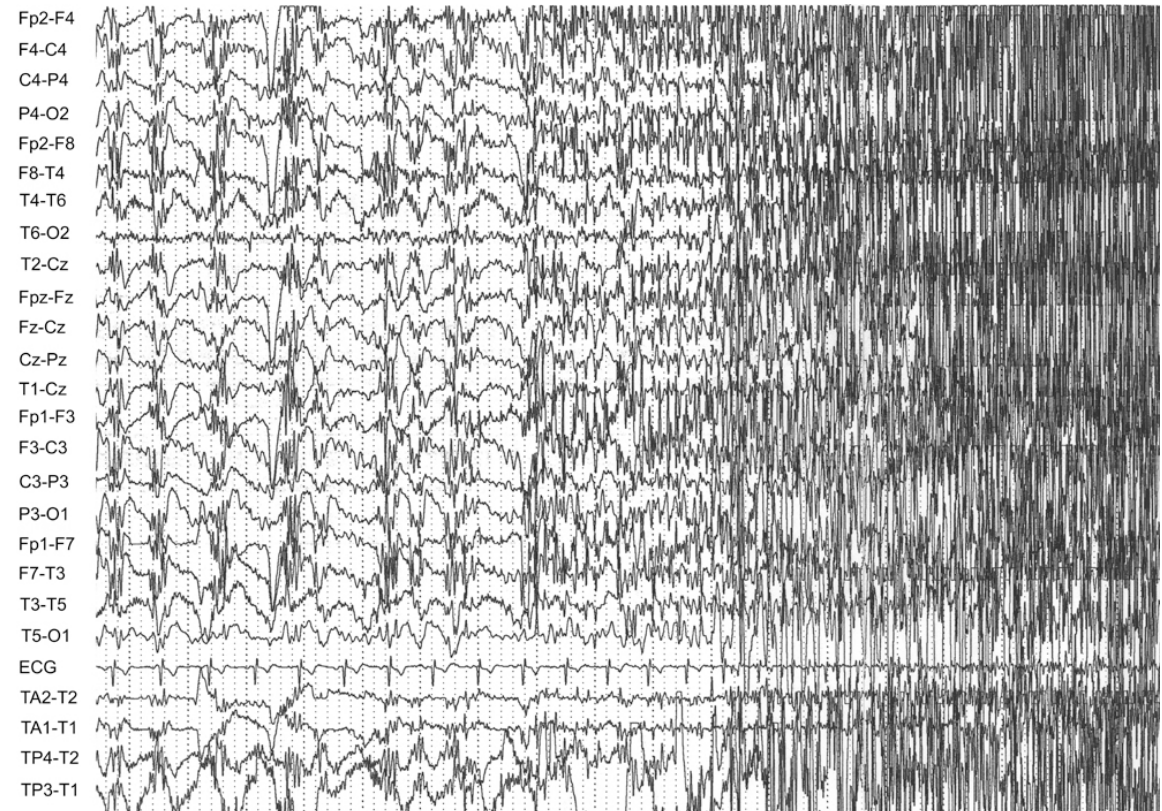
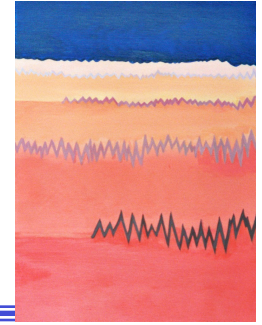


- Crises tonico-cloniques généralisées
  - 3 phases :
    - Tonique
    - Clonique
    - Phase résolutive ou phase post-critique



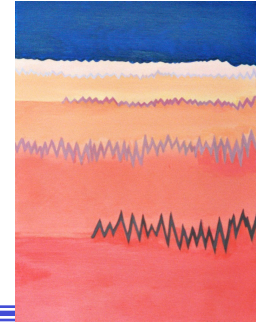


# *Crise TCG*





# Epilepsies Partielles



- 50 à 70 % des épilepsies
- La décharge focale
  - crises focales

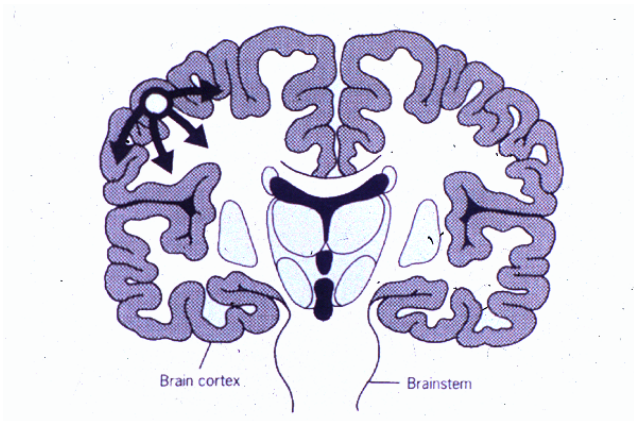
## Extension de la décharge définit

- Crise partielle simple
- Crise partielle complexe
- Crise secondairement généralisée

## Topographie de la décharge

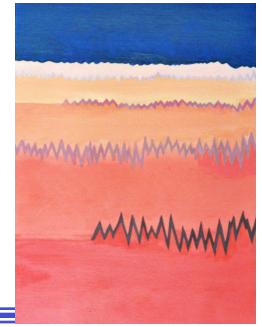
- Epilepsie temporale (interne/externe)
- Epilepsie frontale, Epilepsie centrale
- Epilepsie pariétale
- Epilepsie occipitale
- Epilepsie insulaire

- *MAE à SPECTRES larges ou étroits*





# Crises partielles



## CRISES FRONTALES :

Phénomènes brutaux  
de postures, de mouvements ou  
de raideur.

## CRISES PARIÉTALES :

crise avec phénomènes  
sensitifs ou phénomènes de la  
représentation de soi ou de l'espace.

## CRISES OCCIPITALES :

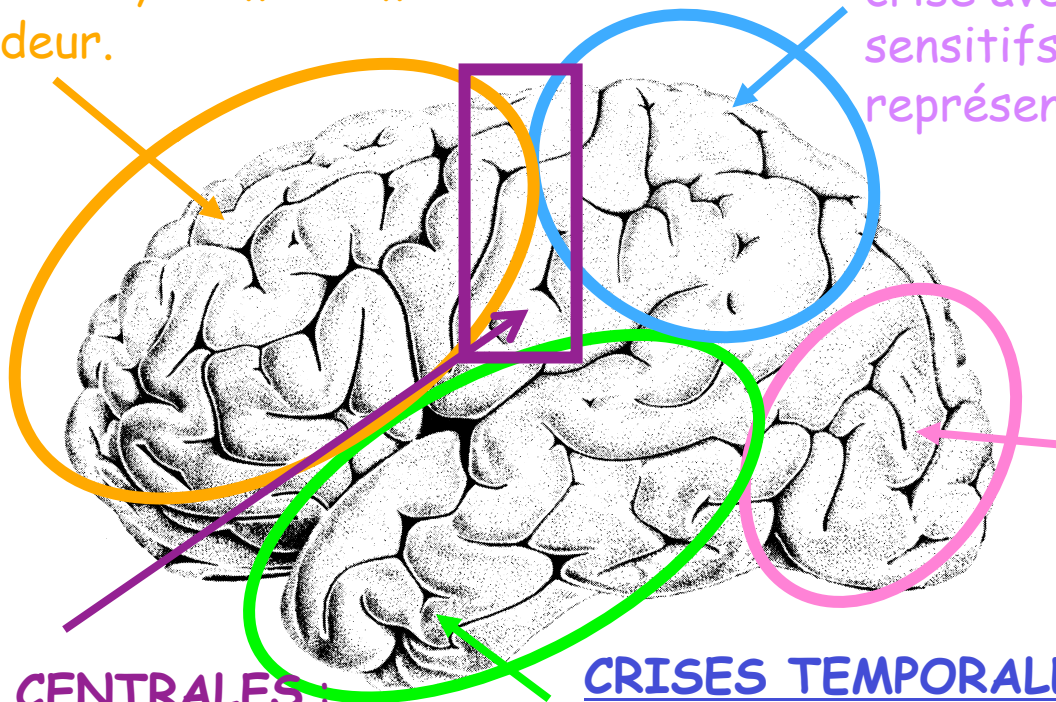
Phénomènes visuels  
élémentaires.

## CRISES CENTRALES :

Phénomènes moteurs  
cloniques/hypertonie ou  
sensitifs avec marche rolandique

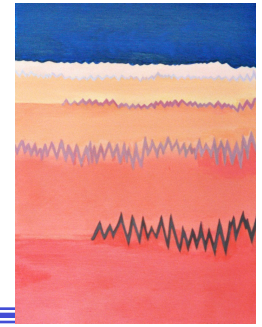
## CRISES TEMPORALES :

Rupture du contact, automatismes gestuels  
(machonnement, grattage, manipulation d'objet ....)  
phénomènes végétatifs, troubles du langage,  
Désorientation temporo-spatiale après la crise .





# Epilepsies Partielles



- 50 à 70 % des épilepsies
- La décharge focale
  - crises focales

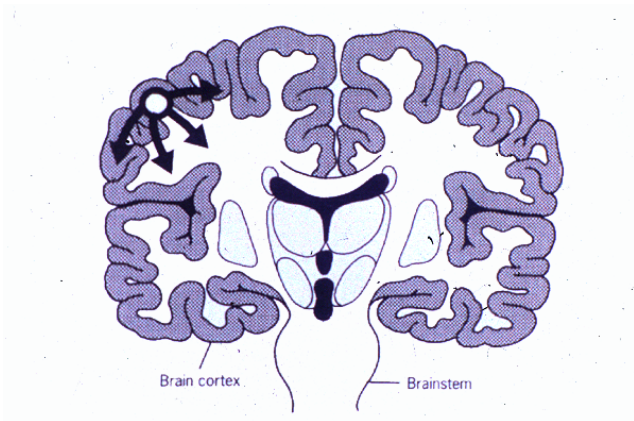
## Extension de la décharge définit

- Crise partielle simple
- Crise partielle complexe
- Crise secondairement généralisée

## Topographie de la décharge

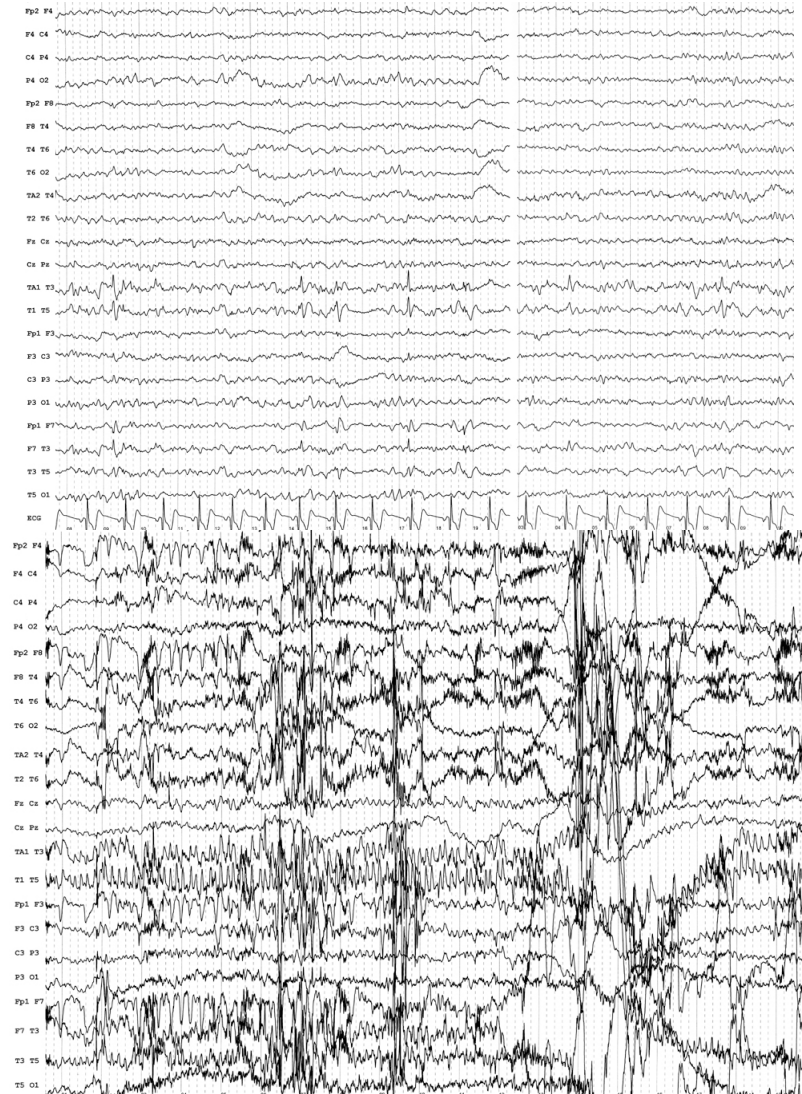
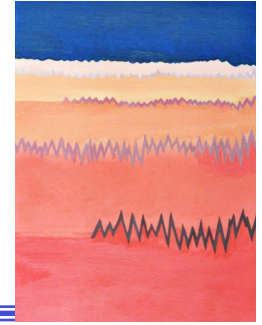
- Epilepsie temporale (interne/externe)
- Epilepsie frontale
- Epilepsie pariétale
- Epilepsie occipitale
- Epilepsie insulaire

- *MAE à SPECTRES larges ou étroits*



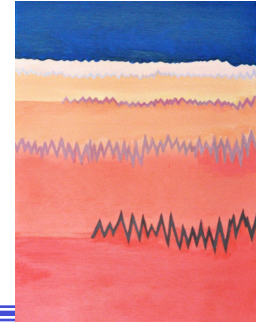


# *Crise temporale*



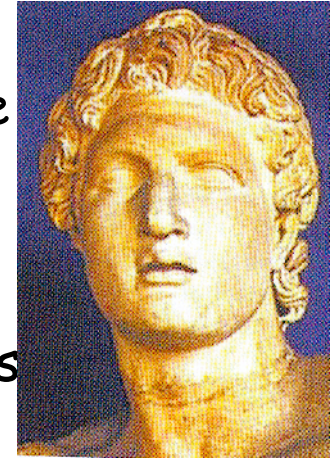


# Historique



## Hippocrate (400 avant JC)

- La maladie épileptique n'est pas plus d'ordre divin que autres maladies.
- L'épilepsie est héréditaire.
- Son origine se trouve dans le cerveau, sous l'influence de divers facteurs, le froid, le vent, le soleil qui influencent les sécrétions de cet organe



## Epoque Romaine

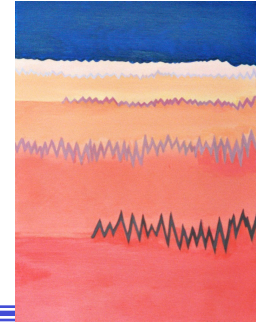
- Arrêt des comices si survenue d'une crise

## Moyen Age

- Possession démoniaque



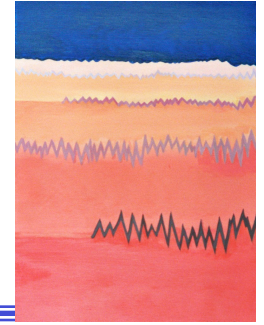
# *Début de la période scientifique*



- Tissot (1770)
  - pour produire une épilepsie il faut :
    - une disposition du cerveau
    - une cause d'irritation
- Esquirol (1815)
  - distingue les attaques sévères des attaques légère
  - définit le Grand Mal et le Petit Mal



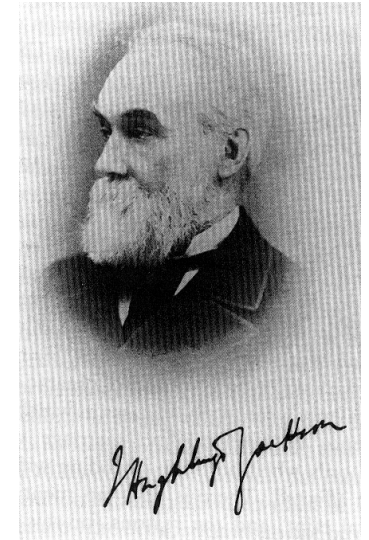
# Physiopathologie



## JACKSON 1850

- *décharge soudaine temporaire et excessive de cellules instables d'une partie de la substance grise du cerveau*

**Phénomène hyperphysiologique**

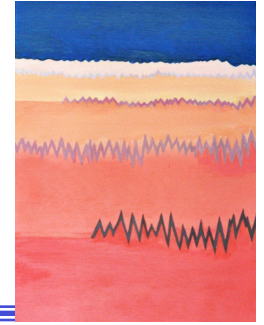


## Aujourd'hui

- Hyperexcitabilité et hypersynchronisme (inné ou acquis)
- Déséquilibre excitation (glutamate)-inhibition (GABA)
  - Modification de la synapse et de son environnement
  - Modification de propriétés de canaux ioniques



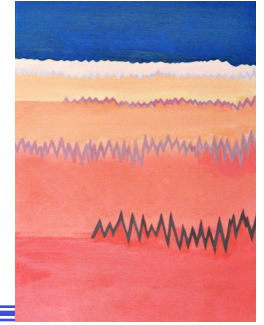
# *Moyens d'étude*



- Modèles animaux
  - Epilepsies généralisées
  - Epilepsies partielles
    - Génétiques
    - Lésionnels
    - Electriques
- Modèles in vitro



# *Données générales*



- Concepts généraux

- Hyperexcitabilité
- Hpersynchronie

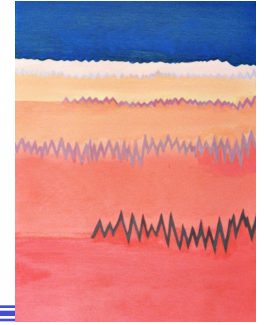
*Neurones et réseaux*

- Mécanismes généraux

- Excitation : Dépolarisation
- Inhibition : Hyperpolarisation



# *Epileptogenèse*

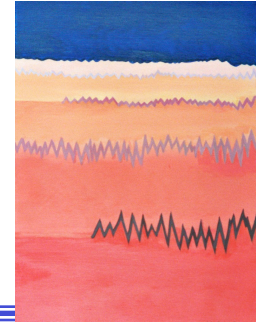


## 1. Epileptogenèse primaire

- déclenchement d'une crise
- Dépolarisation paroxystique
- Modification des flux ioniques
- Libération de neurotransmetteurs



# *Epileptogenèse*



## 2. En réponse aux crises :

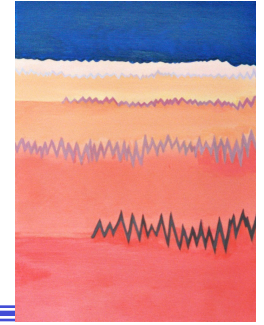
- Déclenchement de phénomènes biologiques lents
- Remaniement tissulaire
- Etat chronique

## 3. Capacité nouvellement acquise :

- Epileptogenèse secondaire



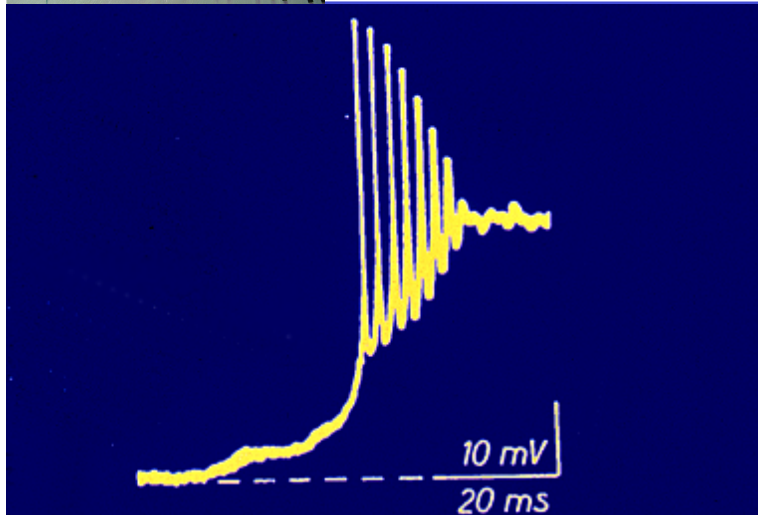
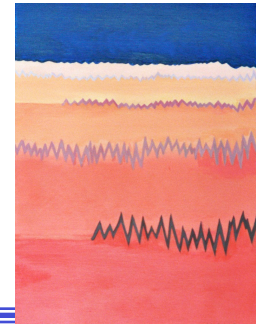
# Réseaux Neuronaux



- Epilepsies généralisées
  - Boucle cortico-thalamo-cortical
- Epilepsies partielles
  - Réseau temporo-médial
  - Réseau fronto-médial
  - Réseau occipito-medial



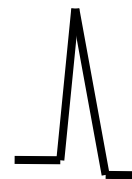
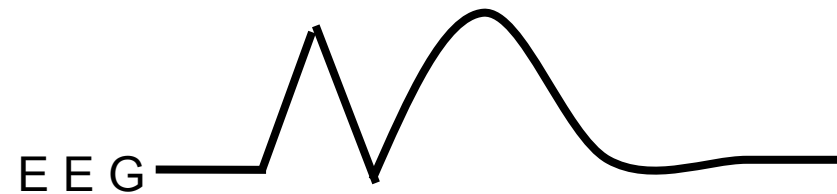
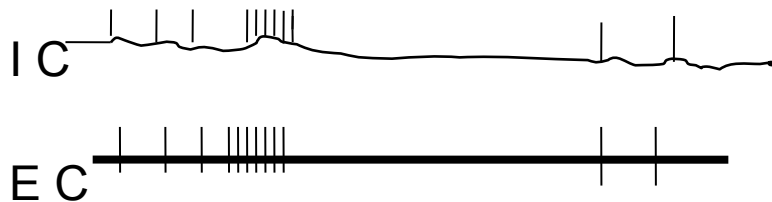
# Electrophysiology



- Majoration PPSE

- Défaut PPSI

⇒ PDS et Bouffées de PA



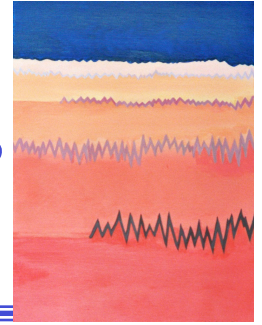
Dépolarisation  
et bouffée de PA (Na, Ca)



Hyperpolarisation (K, Cl)



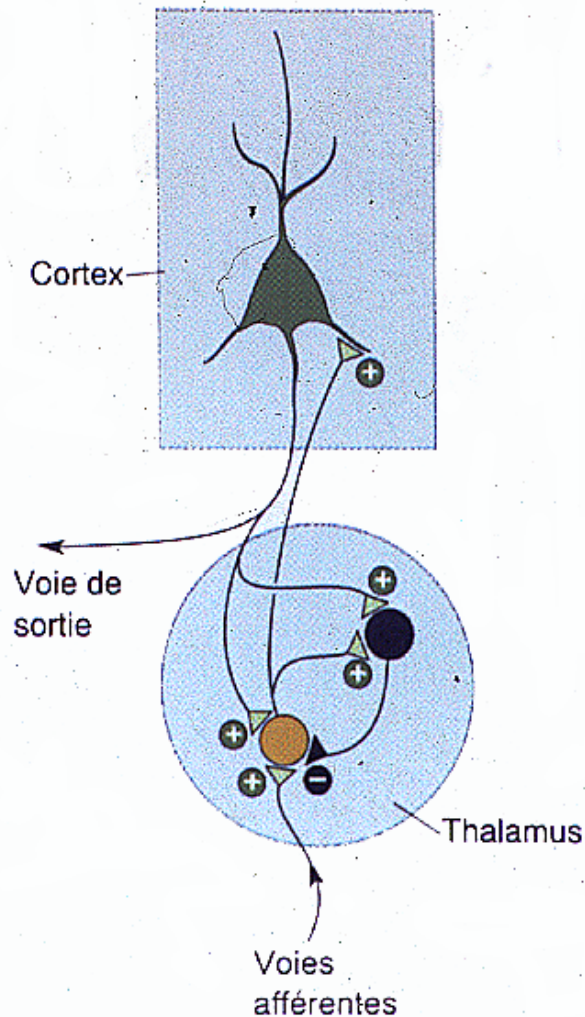
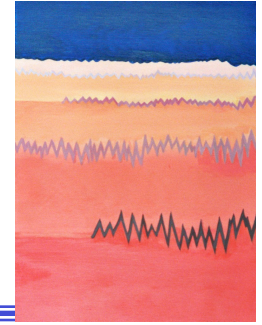
# *Epileptogenèse primaire*



- En période intercritique :
  - bouffées spontanées de PDS
- Passage d'une activité intercritique à une activité critique :
  - Dysfonctionnement pré et post synaptique,
  - Neurones pace-makers (neurones thalamiques, neurones de CA3→CA1)
  - Potentiels axonaux antidromiques,
  - Modifications fonctionnelles (glie, canaux, synapses, récepteurs...)



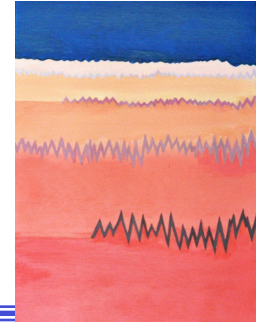
# *Epilepsies Généralisées*



- Boucle cortico-thalamo-corticale
  - Système oscillant
- Neurones pacemakers
- Système GABA
  - Interneurones inhibiteurs GABA
  - Récepteurs GABA-b
- Canaux calciques T



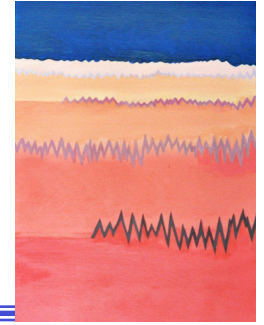
# *Données Génétiques*



- *Epilepsies familiales :*
  - Crise fébrile,
  - CNFB, CIB
  - Absences
  - EMJ
- *Localisation génétiques :*
  - gènes de canaux ioniques : K et Na
- *Canalopathies*



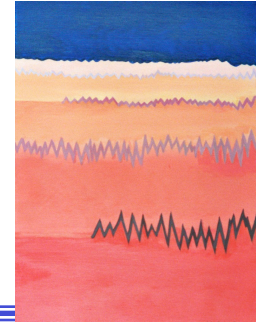
# *Données Pharmacologiques*



- Inhibiteurs des canaux Ca de type T
  - Antiabsences : éthosuximide
- Médicaments GABAergique :
  - VGB : aggravation
- CBZ, PHE, OXC
  - aggravation



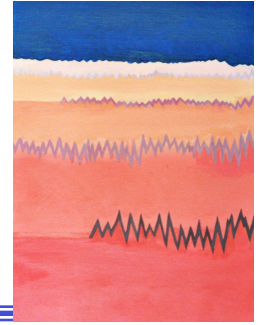
# *Epilepsie Partielle*



- Epileptogenèse primaire
- Modifications à long terme
  - Réorganisation morphofonctionnelle
  - Inflammation
  - Neurogenèse
  - Angiogenèse
- Epileptogenèse secondaire



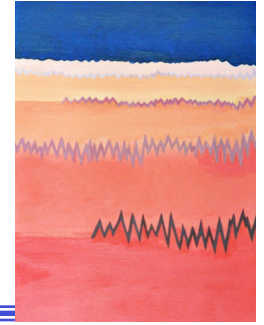
# *Réorganisation morpho-fonctionnelle*



- Augmentation de transcriptions (c-fos, c-jun) précoces puis tardives
- Bourgeonnement
- Augmentation des récepteurs et réorganisation
- Modification répartition et propriété des canaux,
- Réexpression de formes immatures



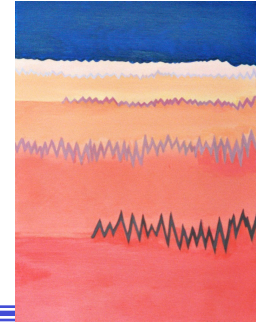
# *Bourgeonnement*



- Les cellules granulaires (Glutamate)
  - Leur axones émettent des collatérales qui viennent faire synapse sur leur dendrites créant des boucles d'auto-excitation,
- Surexpression des récepteurs glutamatergiques ionotropes (KA, AMPA et NMDA) et métabotropes



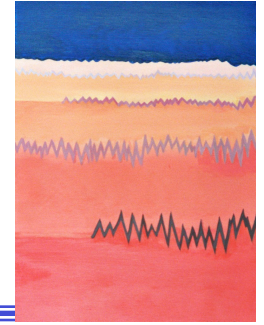
# Astrocytes



- Les astrocytes sont réactifs et prolifèrent,
- Ils ré-expriment des molécules d'adhérence embryonnaires (CAM) et des facteurs neurotrophiques (bFGF),
- Ils modifient la répartition des leurs canaux membranaires au profit des canaux sodiques
- L'expression des transporteurs du glutamate est diminuée
- Leurs canaux potassiques retrouvent un phénotype immature avec perte du pouvoir tampon vis à vis du glutamate et du potassium, concourant aussi à l'hyperexcitabilité.



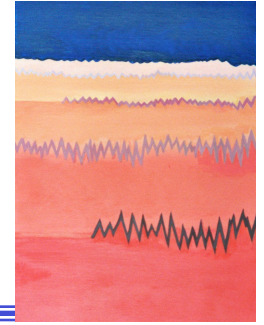
# *Microglie*



- Les cellules microgliales passent de l'état de repos «forme ramifiée» à l'état activé «forme amiboïde».
- Son activation entraîne :
  - la libération de facteurs toxiques et de cytokines,
    - un phénomène d'apoptose,
    - un renforcement de l'inflammation,
    - une prolifération gliale.



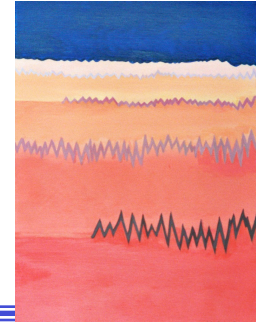
# *Mort neuronale et gliose*



- Par mécanismes excitotoxiques et apoptose
- Gliose quelques jours plus tard avec réaction astrocytaire et microgliale :
  - Formes immatures
  - Libération de facteurs toxiques et de cytokines



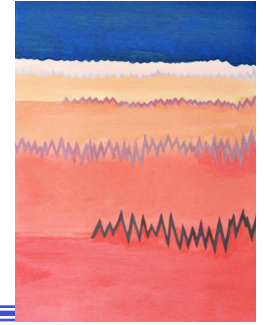
# *Neurogenèse*



- Présence de cellules précurseurs :
  - glie radiaire
    - à l'origine des neurones et de la glie
- Reste à un stade immature
- Au profit gliogenèse



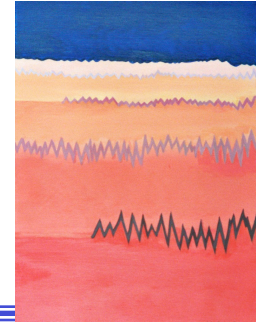
# *Angiogenèse*



- Forme immature
- Altération de la BHE



# *Pharmacorésistance*



Facteurs génétiques

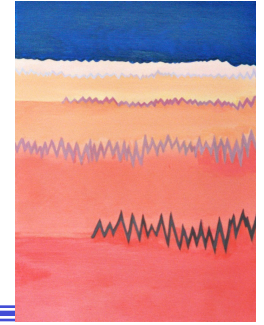
Facteurs étiologiques

Epileptogenèse secondaire

- Modification de la nature et de la sensibilité des cibles des antiépileptiques
- Action sur les transporteurs (protéines qui sont des pompes détoxifiantes) avec surexpression dans les cellules endothéliales, les astrocytes et neurones de tissus épileptiques



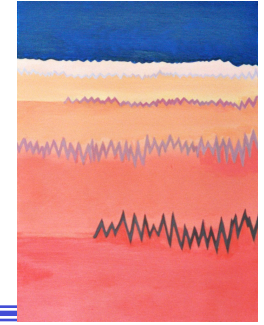
# *Pharmacologie*



- Stabilisateurs de membranes (Na)
- Canaux Ca
- Canaux K
- Agonistes GABA<sub>A</sub>
- Action sur canaux Ca de type T
- Anhydrase carbonique
- GABAergique
- Anti AMPA
- Diminution libération de glutamate
- Inhibiteur dégradation e recapture GABA



# CONCLUSION



Facteurs Génétiques  
( Idiopathiques ,  
Chromosomes)

Facteurs Acquis  
( Symptomatiques )

Prédisposition épileptique

**EPILEPTOGENESE PRIMAIRE**



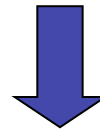
Facteurs précipitants



**CRISES**



**EPILEPTOGENESE SECONDAIRE**



**EPILEPSIE**  
(crises récurrentes )

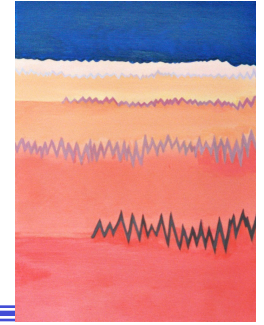


Conséquences cellulaires  
et  
moléculaires





# *CONCLUSION*



- Compréhension mécanismes et systèmes
- Notions :
  - Génétique
  - Pharmacologie
  - Canalopathies
- Connaissances :
  - formes cliniques
  - EEG,
  - Mécanismes d'action des MAE