



UNDERSTANDING EPILEPSY:

from the Neuron to the Management

PR AMADOU GALLO DIOP
UNIVERSITY OF DAKAR; SENEGAL

NEURO-Epidémio en Afrique

- ◆ Algies
- ◆ Epilepsies
- ◆ AVC Isch et Hém
- ◆ Méningo-Encéphalites
- ◆ Neuropathies Periphériques
- ◆ Neuro-Myelopathies Nutritionnelles
- ◆ Post-Trauma Craniennes et Médullaires
- ◆ Parkinson, Alzheimer et autres Démences
- ◆ Pathologies Neuro-Dégénératives et Génétiques

GENERALITES: DEFINITIONS

- ▶ **Crises épileptiques:** manifestations paroxystiques (motrices, sensitives, sensorielles, végétatives ou psychiques) avec ou sans perte de connaissance /décharge excessive et hypersynchrone +/- étendue d'une population neuronale cérébrale
- ▶ **Epilepsie:** atteinte cérébrale caractérisée par une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cet état

GENERALITES: DEFINITIONS

Epileptogénèse

- ▶ Ensemble des processus (morphologiques et fonctionnels) menant à l'épilepsie
- ▶ Conséquence fréquentes d'agressions cérébrales (Crises fébriles complexes, EME, TCE, AVC, tumeurs cérébrales, maladies neurodegeneratives)
- ▶ Cible théorique des thérapeutiques empêchant le développement de l'épilepsie après une agression cérébrale (**antiépileptogènes**)
- ▶ Contrairement aux MAE habituels qui sont 'anticrises'

PRIMAIRE

GENETIQUE

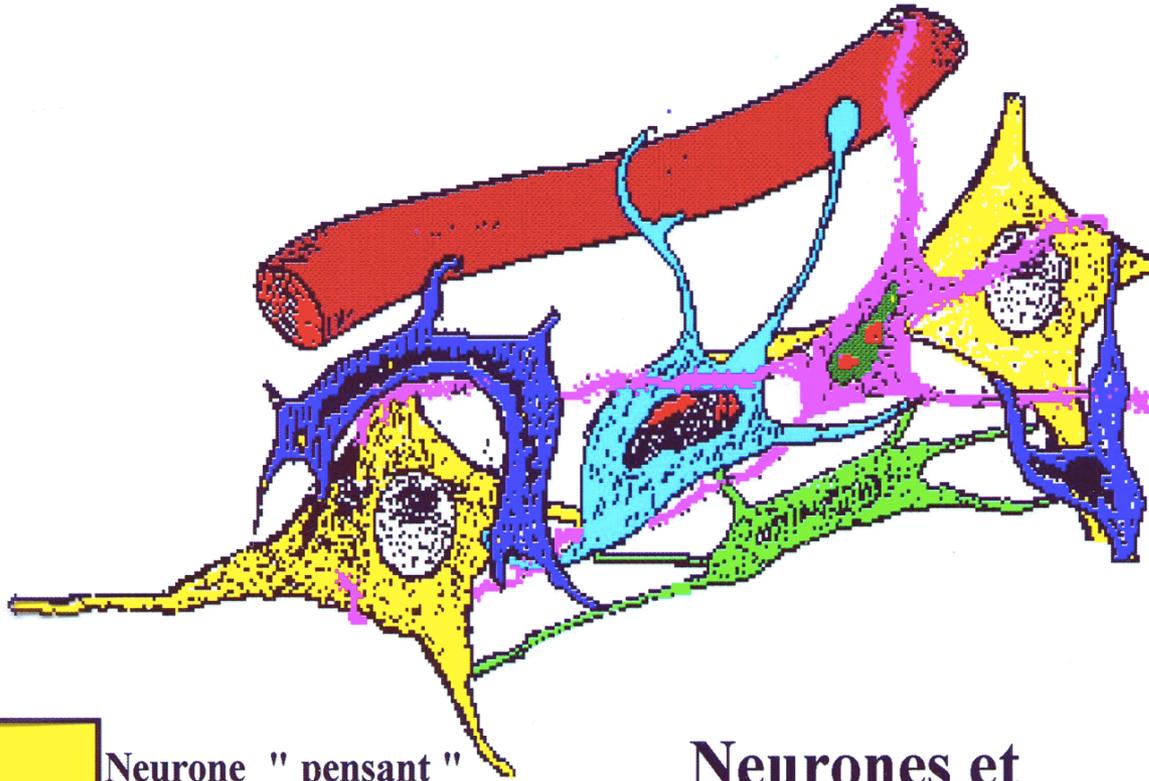
EPILEPSIES

CRYPTOGENIQUE

SECONDAIRE à :

- Neuro-Cysticerose
- Neuro-Palu
- Neuro infections
- Autres infections
- Trauma
- Périnatal
- Tumeurs
- Vasculaires
- Metabolique
- Autres

neurone et son environnement



Neurone " pensant "



Astrocyte " intendant "



Astrocyte " pipelette "



Astrocyte " entretien "

Neurones et
Cellules " serviteurs "



Cellules " Sécurité "

**Quelle que soit la cause,
quand un groupe de neurones est, directement ou indirectement, stressé**

Nécrose

Apoptose

Souffrance

Mort

**Perte/ Hypoexcitabilité
→ Perte de fonction**

**Hyperexcitabilité.
→ exagération;
Si synchronisée
→ Epilepsie**

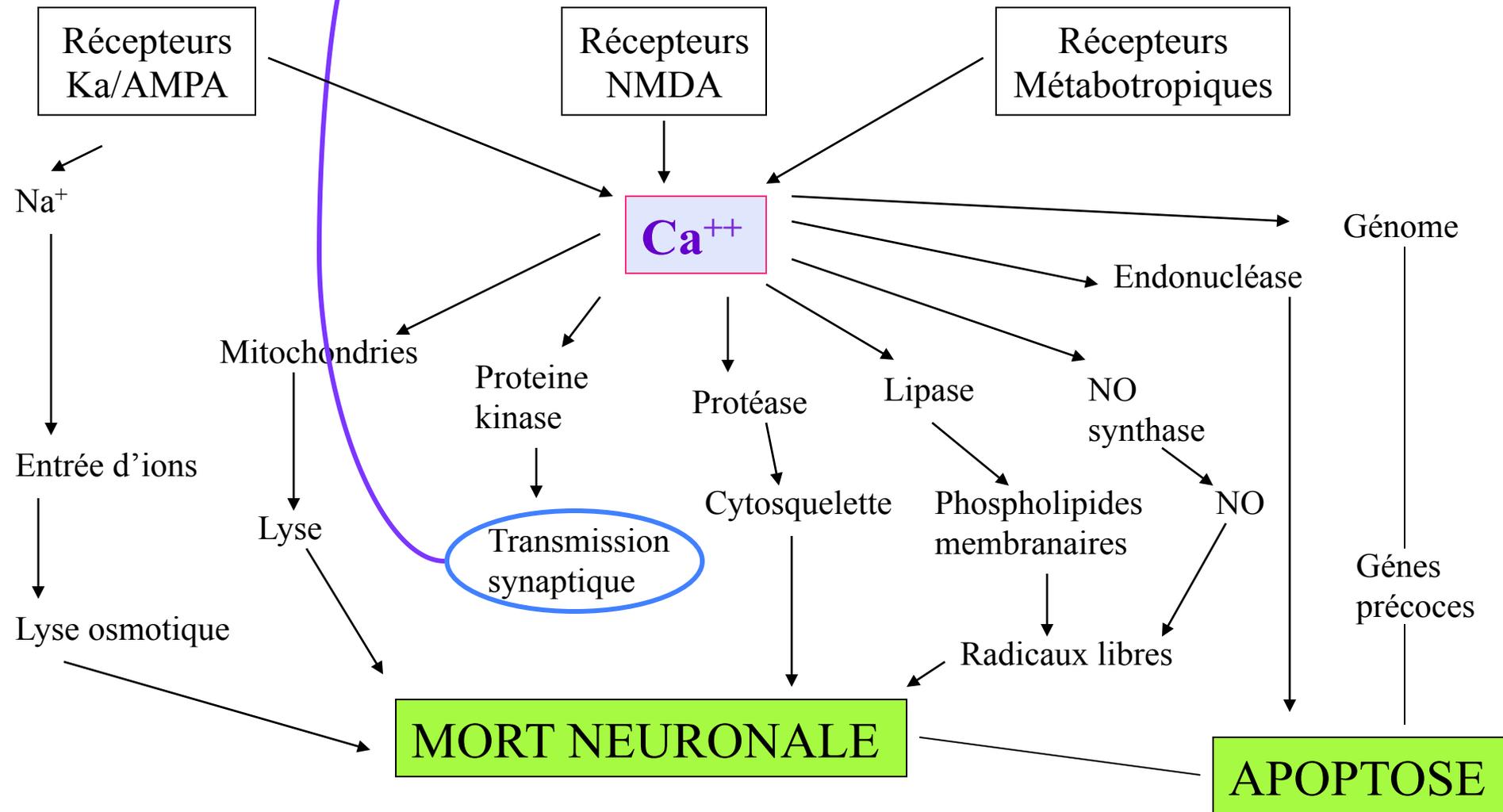
irréversible

réversible

MECANISMES DE L' EXCITOTOXICITE

Influence du Ca⁺⁺ intraneuronal

LIBERATION DU GLUTAMATE

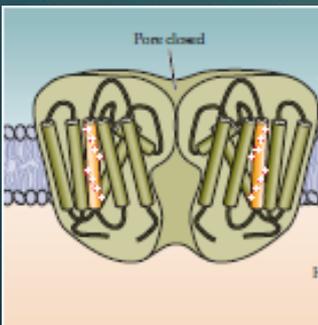


Circuits neuronaux: Hypersynchronie

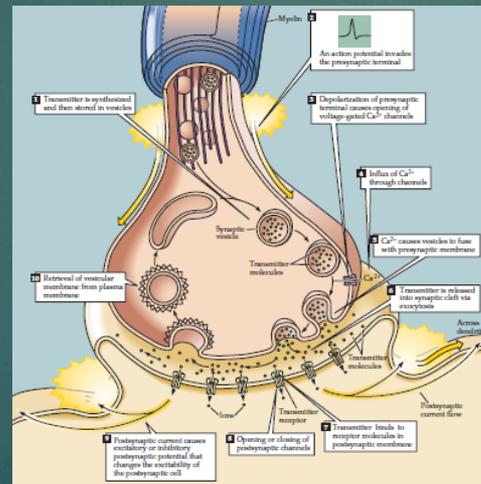
RAPPELS: physiopathologie

Synapses: Amplification du signal

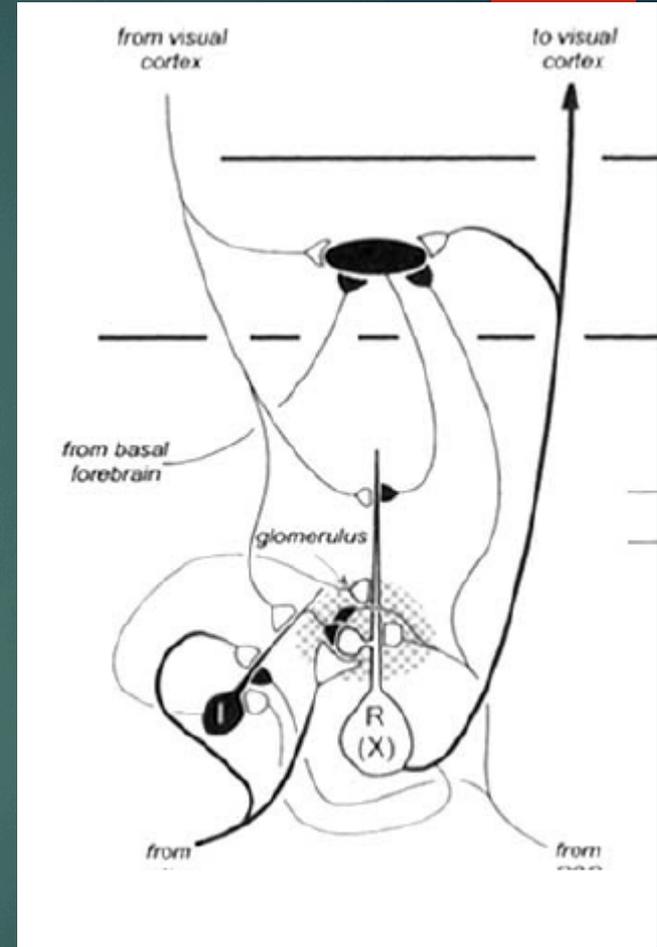
Canaux ioniques: Hyperexcitabilité



Cible: MAE



Cibles: - MAE,
- Régime cétogène



Cibles: - Chirurgie
- Neuromodulation

EPILEPTOGENESE FONDAMENTALE

Facteurs
Neurobiologiques

Conséquences
électrophysiologiques

cliniques

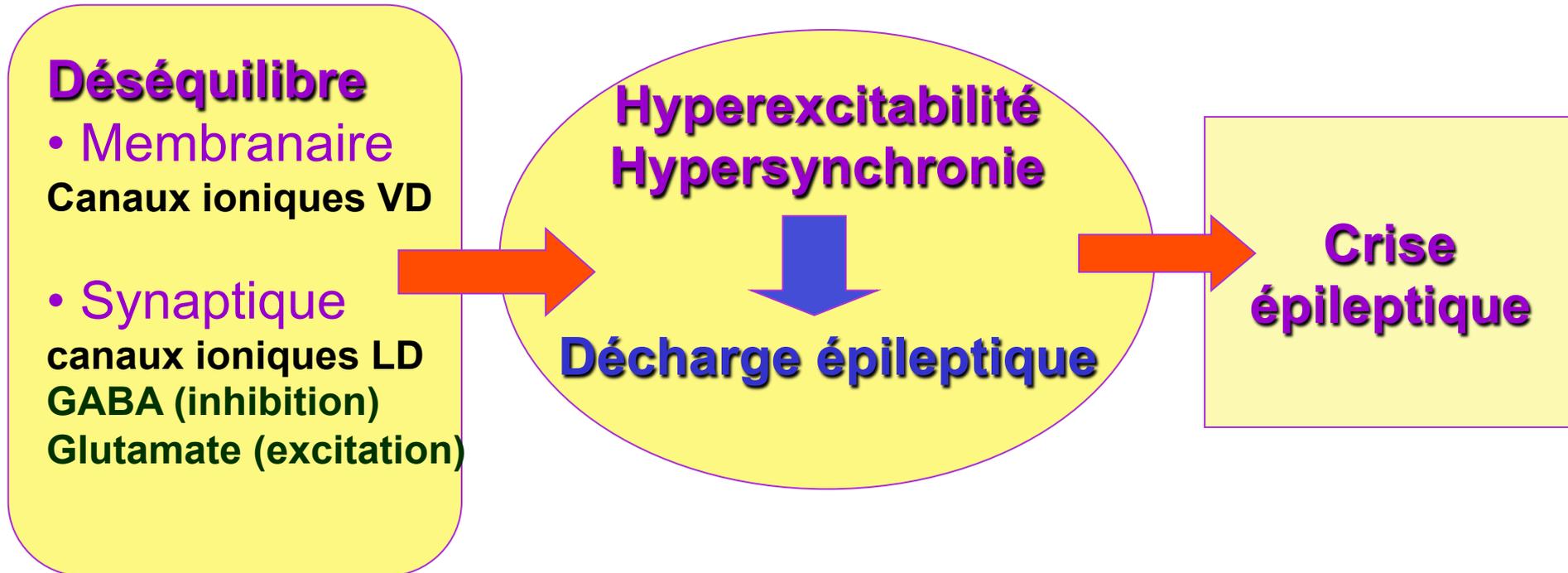
Déséquilibre

- Membranaire
Canaux ioniques VD
- Synaptique
canaux ioniques LD
GABA (inhibition)
Glutamate (excitation)

Hyperexcitabilité
Hypersynchronie

Décharge épileptique

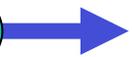
Crise
épileptique



PHYSIOPATHOLOGIE DES DECHARGES EEG

- Données électrophysiologiques

Pointe



EXCITATION

*dépolarisation neuronale excessive +
bouffées de Potentiels d'Action*

Onde lente



INHIBITION

hyperpolarisation

- Données neurochimiques

Mouvements ioniques transmembranaires

POINTE : Na⁺, Ca⁺⁺

ONDE LENTE : K⁺, Cl⁻

CANAUX IONIQUES

Voltage Dépendant V.D

Ligand Dépendant L.D

FACTEURS CELLULAIRES et MOLECULAIRES de l'EPILEPTOGENESE

1: FACTEURS MEMBRANAIRES

2: FACTEURS SYNAPTIQUES

3: FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

FACTEURS CELLULAIRES et MOLECULAIRES de l'EPILEPTOGENESE

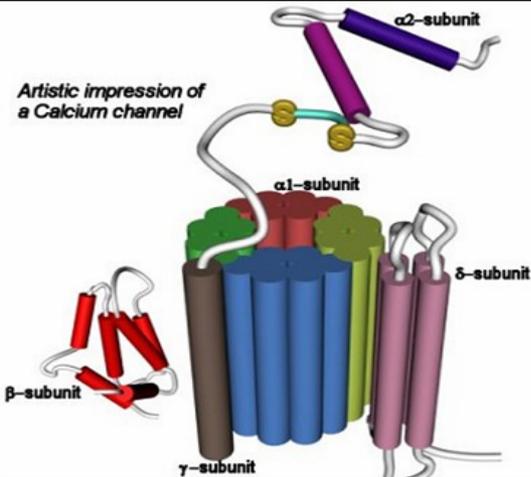
1: FACTEURS MEMBRANAIRES

2: FACTEURS SYNAPTIQUES

3: FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

FACTEURS MOLECULAIRES DES EPILEPSIES GENERALISEES IDIOPATHIQUES

FACTEURS GENETIQUES



CANAL Ca^{++} T

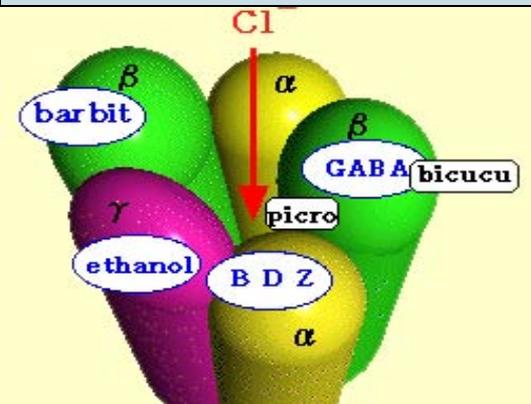
Identification de mutations de gènes
dans plusieurs syndromes épileptiques idiopathiques
CNFB, CNIB, CF+, EMJ (Forme AD)

Canaux Voltage Dépendants

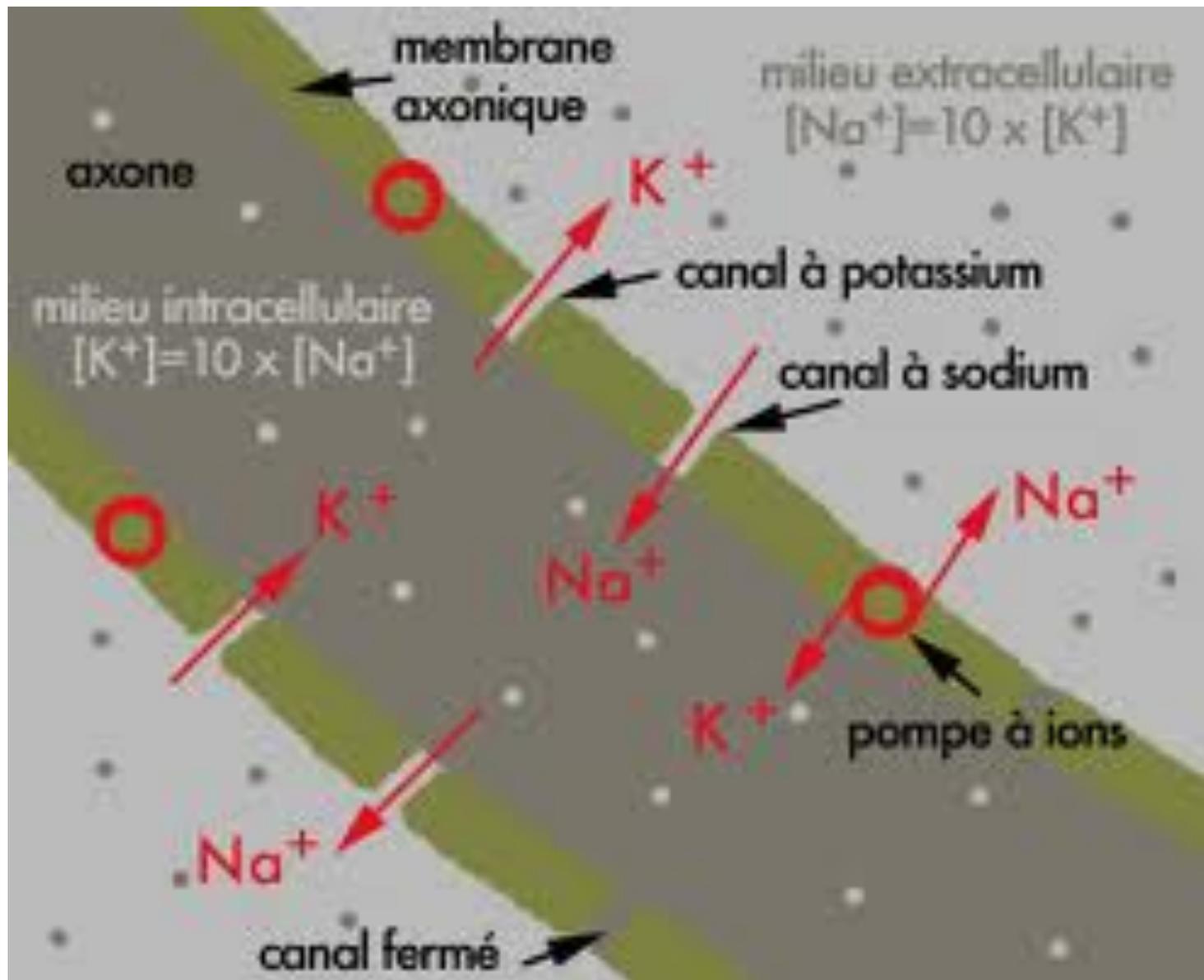
Na^+ , K^+ , Ca^{++}

CANALOPATHIES

Canaux Ligand Dépendants
 Cl^-

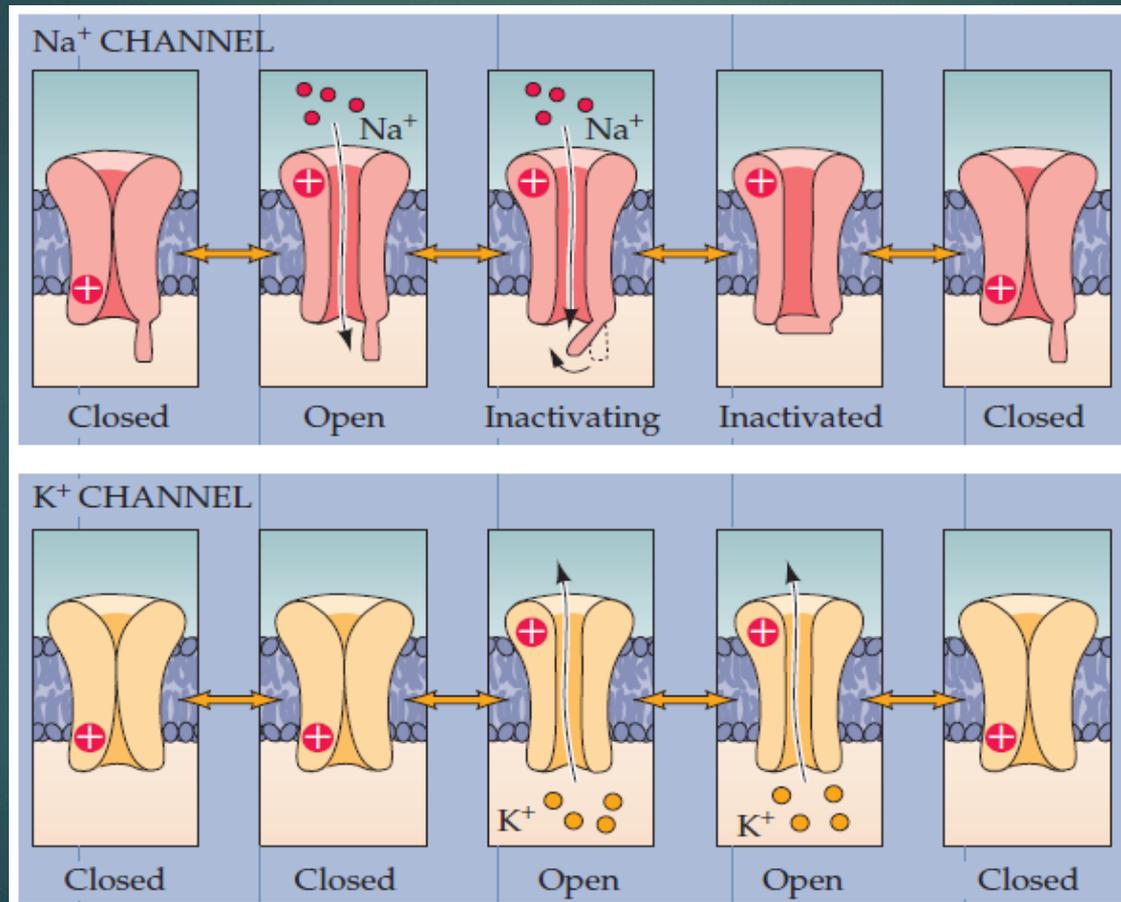


CANAL CHLORE



Membrane neuronale

- ▶ Canaux ioniques **voltage-dépendants**



FACTEURS CELLULAIRES et MOLECULAIRES de l'EPILEPTOGENESE

1: FACTEURS MEMBRANAIRES

2: FACTEURS SYNAPTIQUES

3: FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

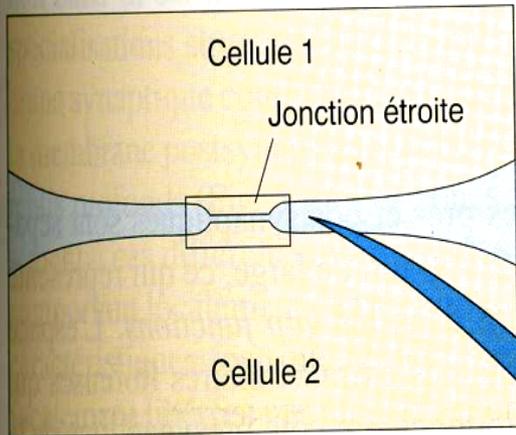
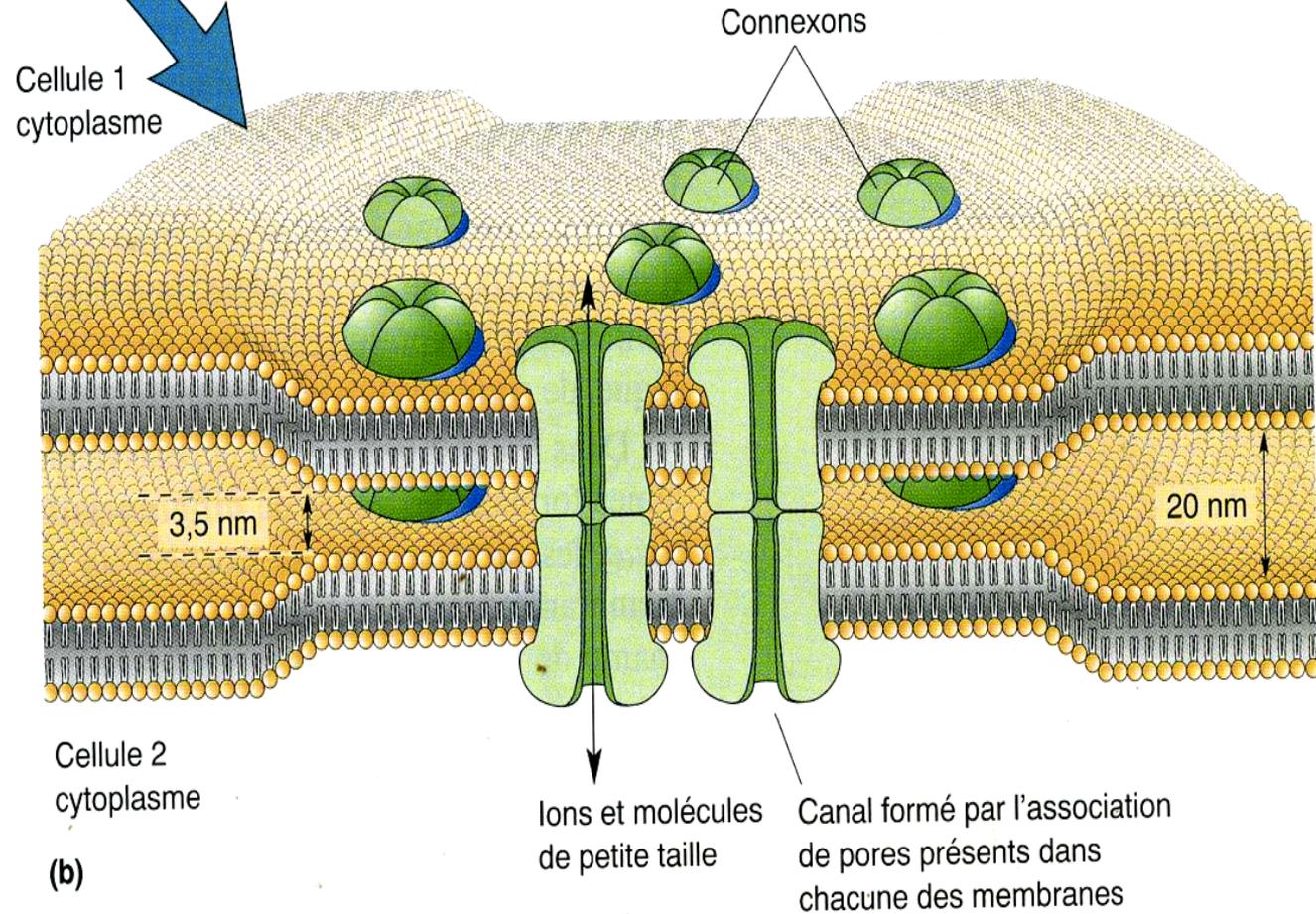


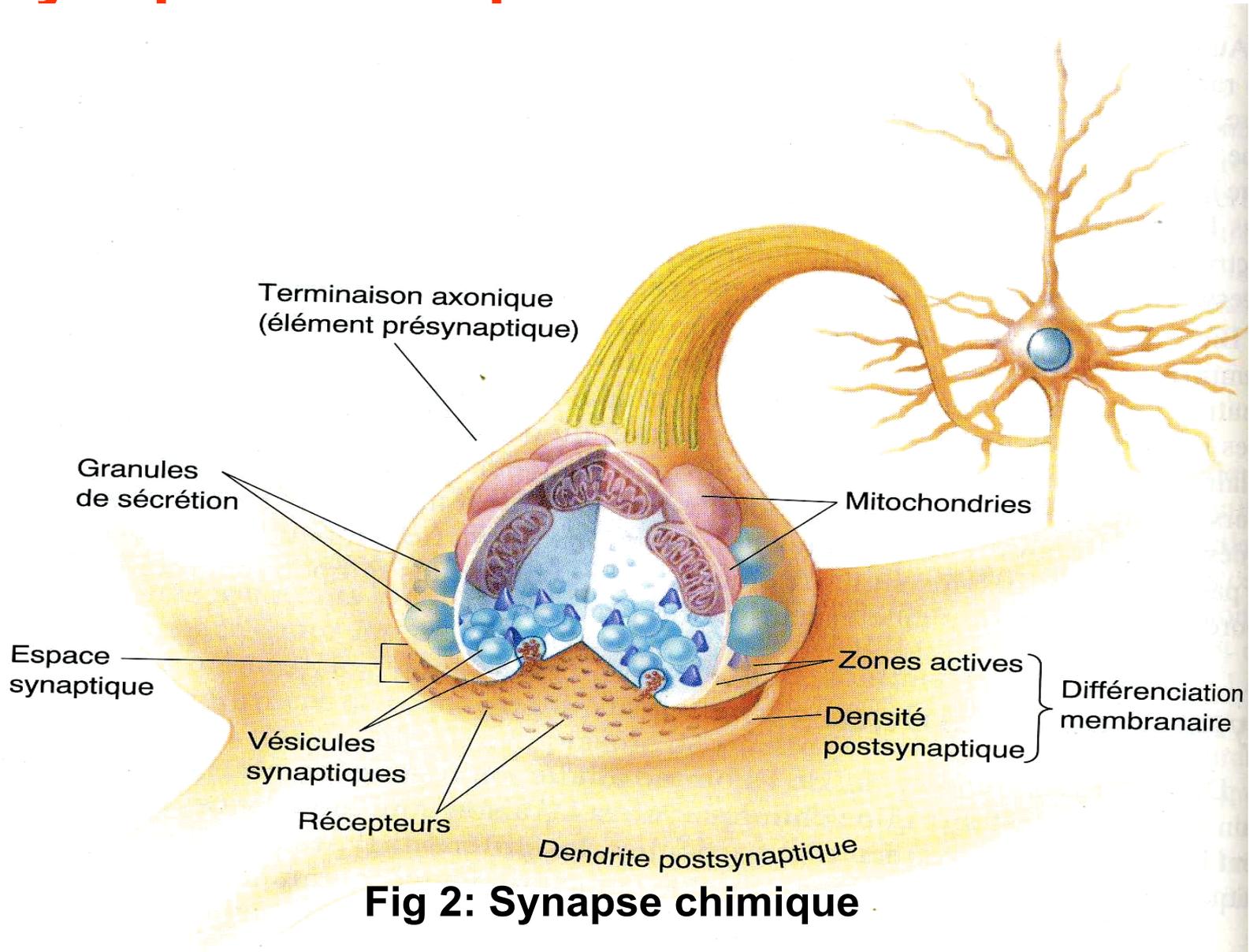
Fig1:Synapse électrique

(a)



(b)

II. Synapse chimique

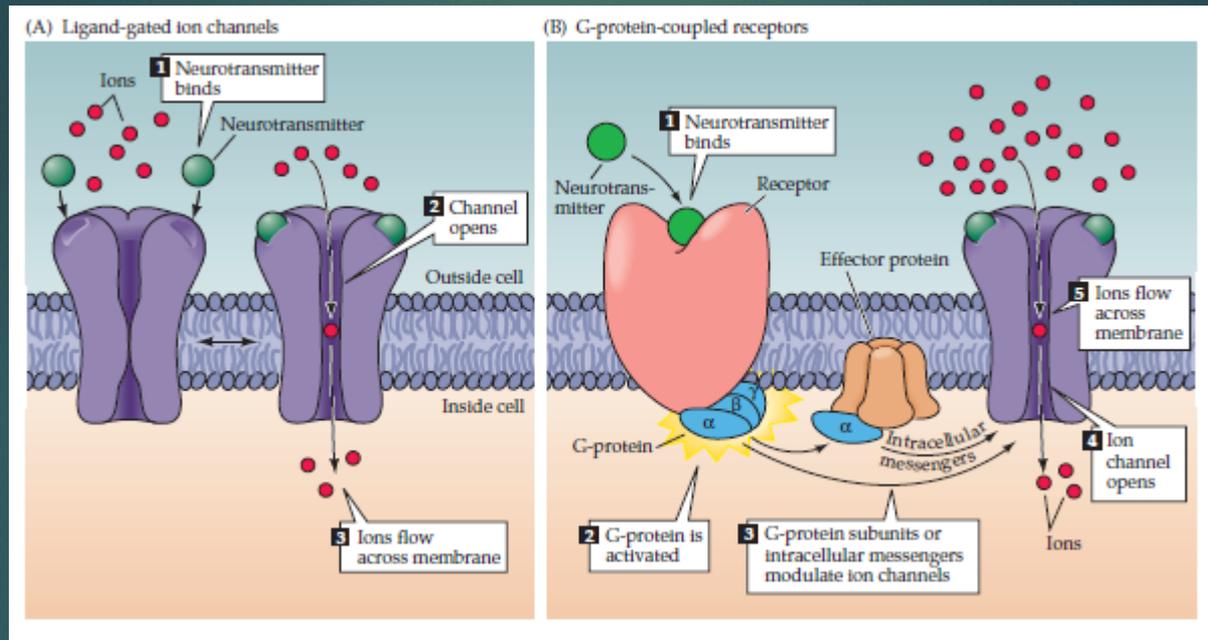


Synapse: Récepteurs

Excitateurs:
AMPA,
NMDA,
Kainate...

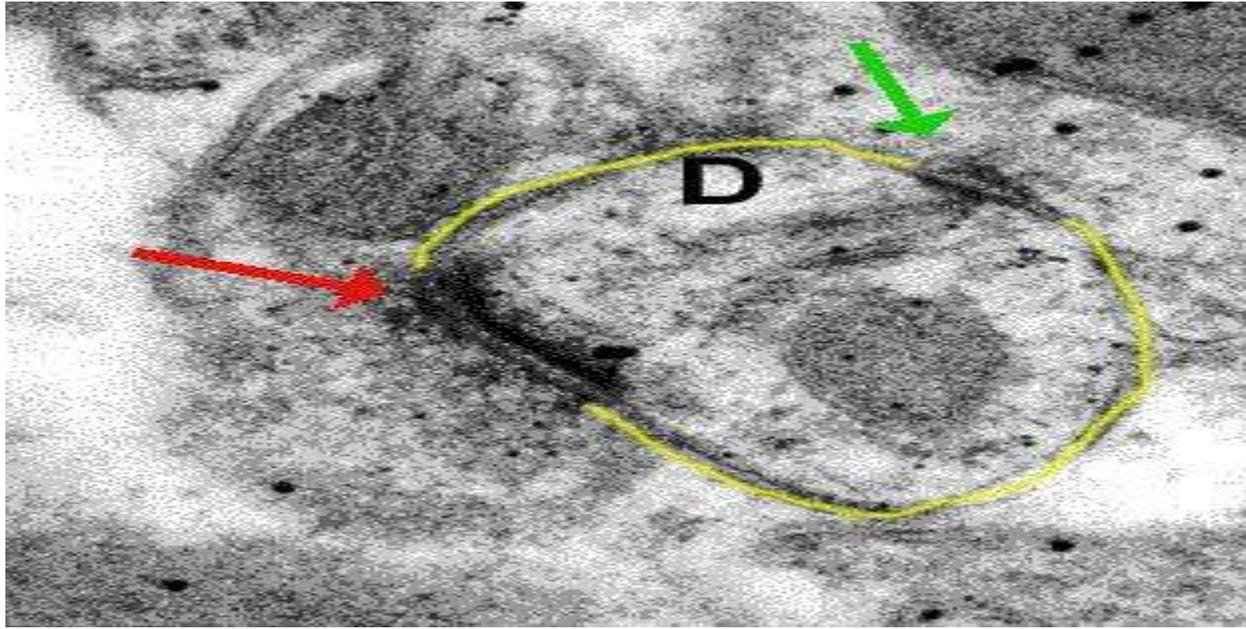
Inhibiteurs:
GABA-A...

Modulateurs:
mGluR...
GABA-B...



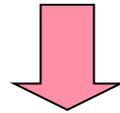
Récepteurs- canaux

Récepteurs métabotropiques

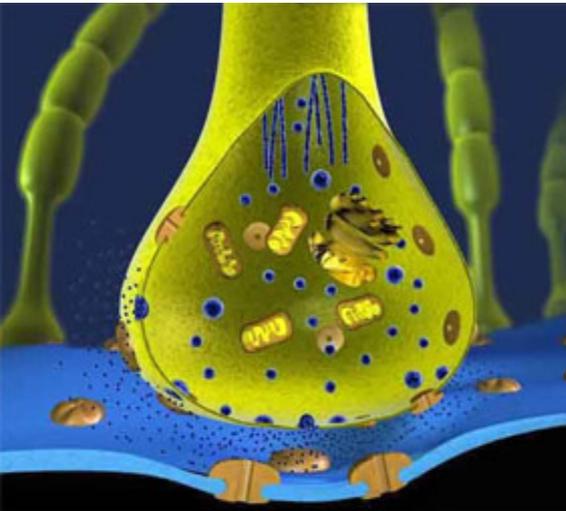


Déséquilibre

INHIBITION / EXCITATION



GABA / GLUTAMATE



NEUROTRANSMISSION GABA

GABA = Neuromédiateur inhibiteur

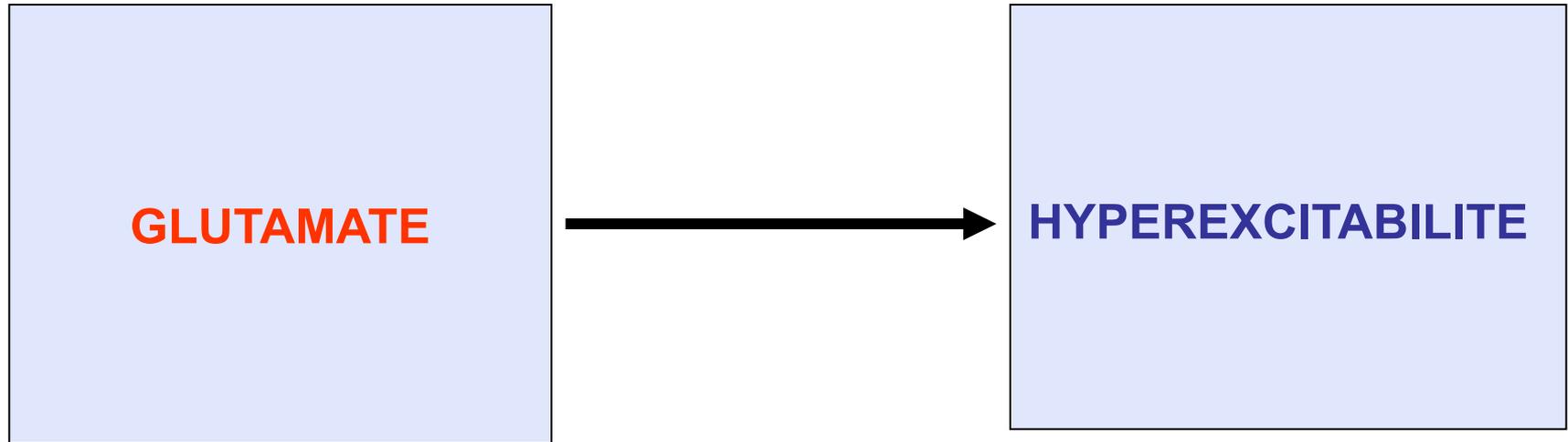
Désinhibition GABA → Hyperexcitabilité

Perte de neurones GABAergiques, désensibilisation de récepteurs

Hyperinhibition GABA → Hypersynchronie

Circuits aberrants

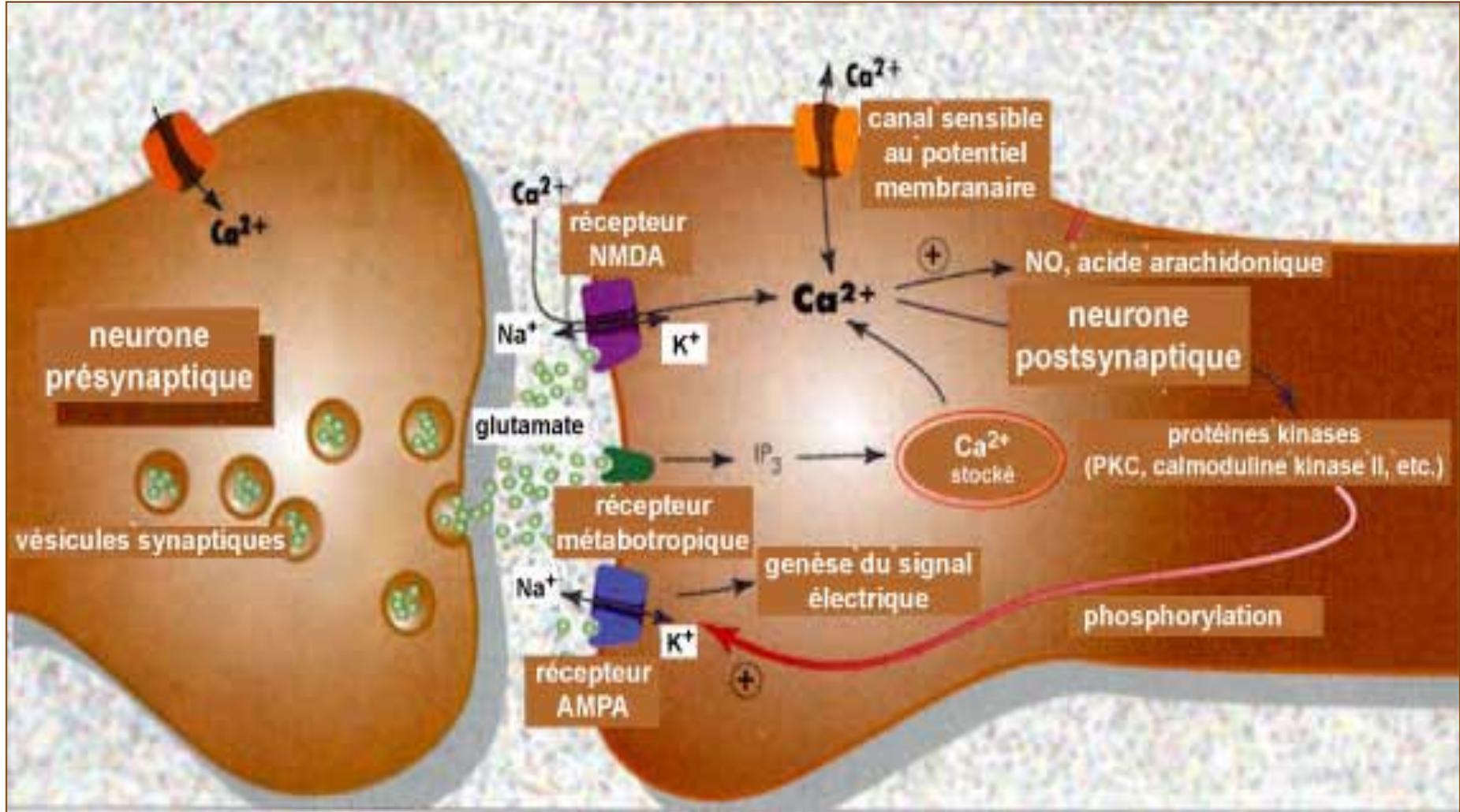
NEUROTRANSMISSION GLUTAMATERGIQUE



**Effets immédiats
(PLT)** → **Epileptogenèse PRIMAIRE**

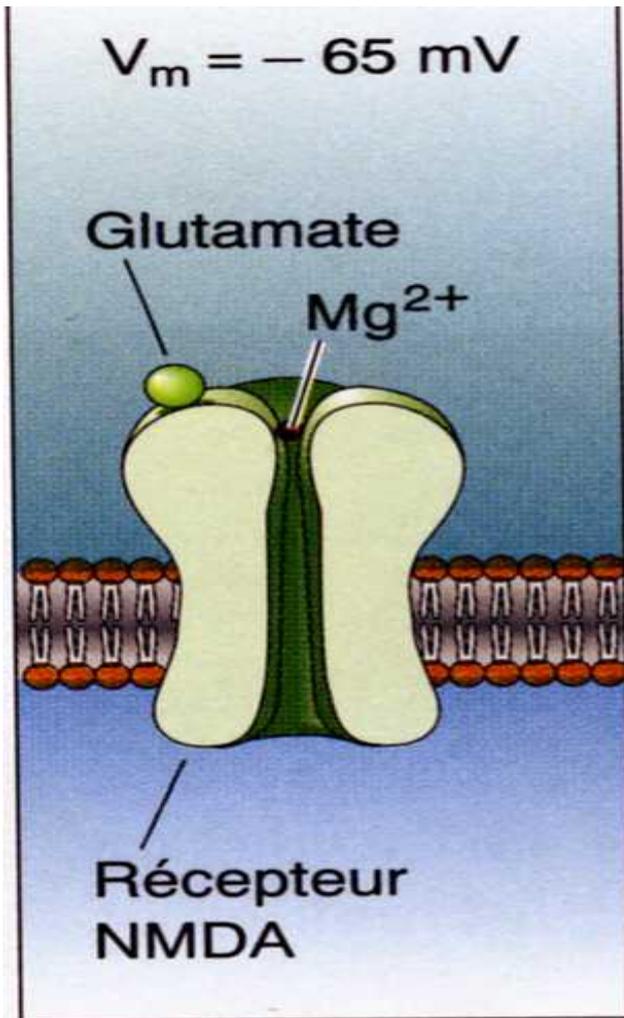
**Effets à long terme
(_Excitotoxicité)** → **Epileptogenèse SECONDAIRE**

Neurotransmission Glutamatergique

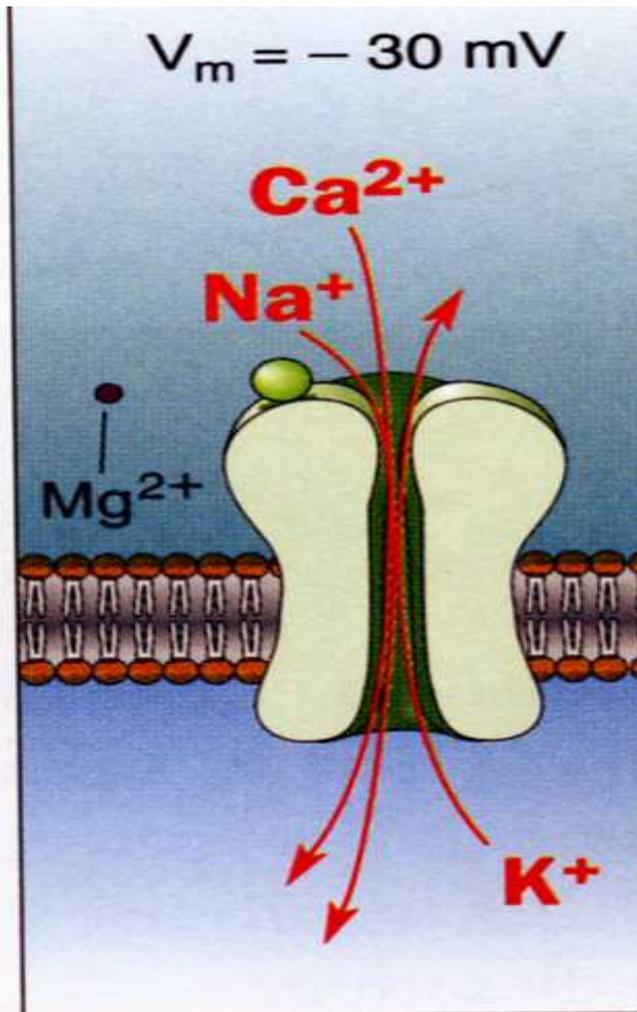


3 Types de récepteurs

- 1) AMPA/KA
- 2) NMDA
- 3) Métabotrope



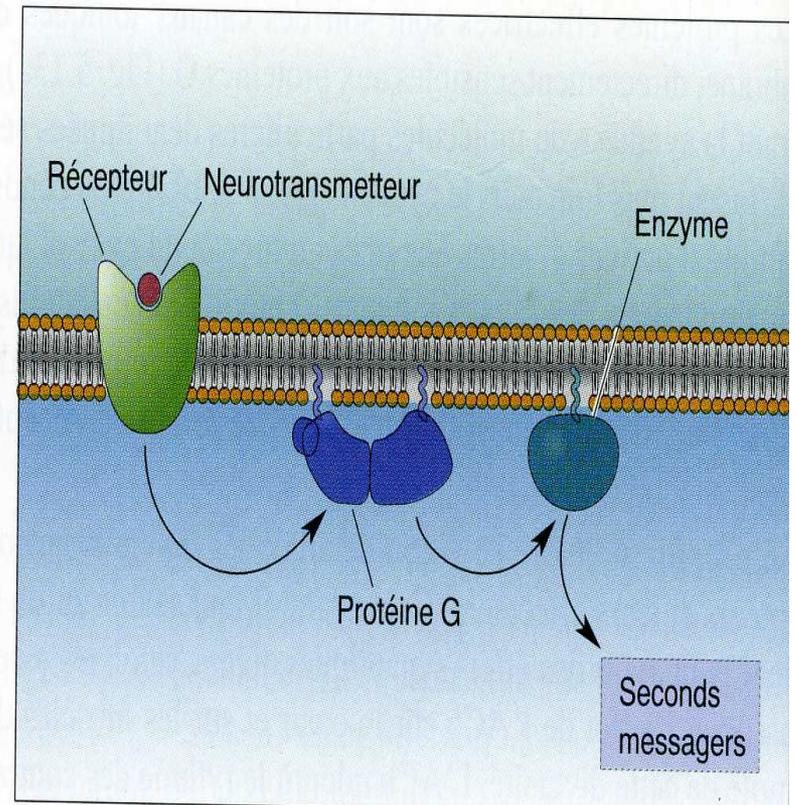
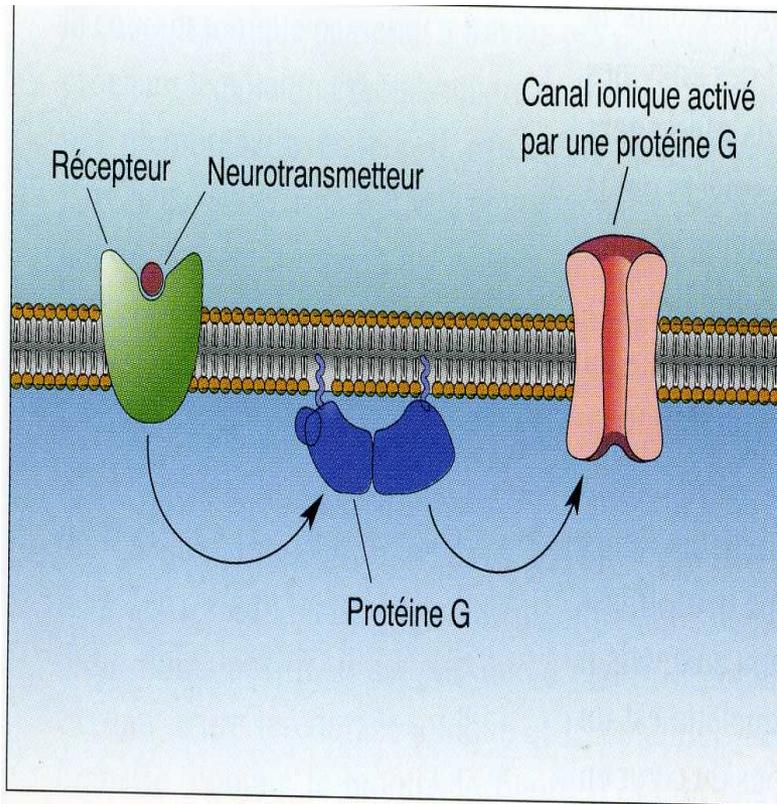
(a) Glutamate



(b) Glutamate et
dépolarisation

Récepteur du Glutamate et dépolarisation

Récepteurs couplés aux protéines G

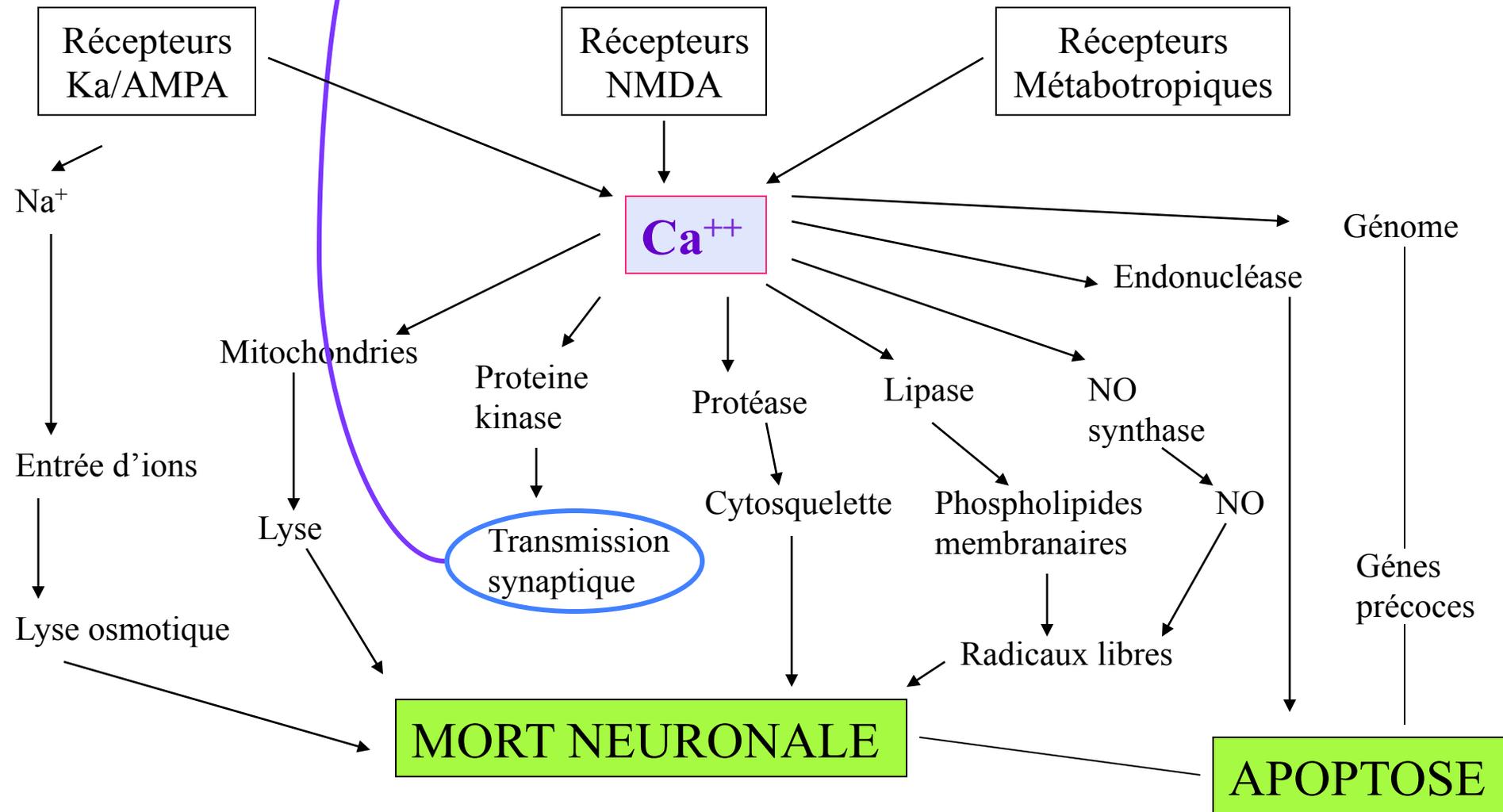


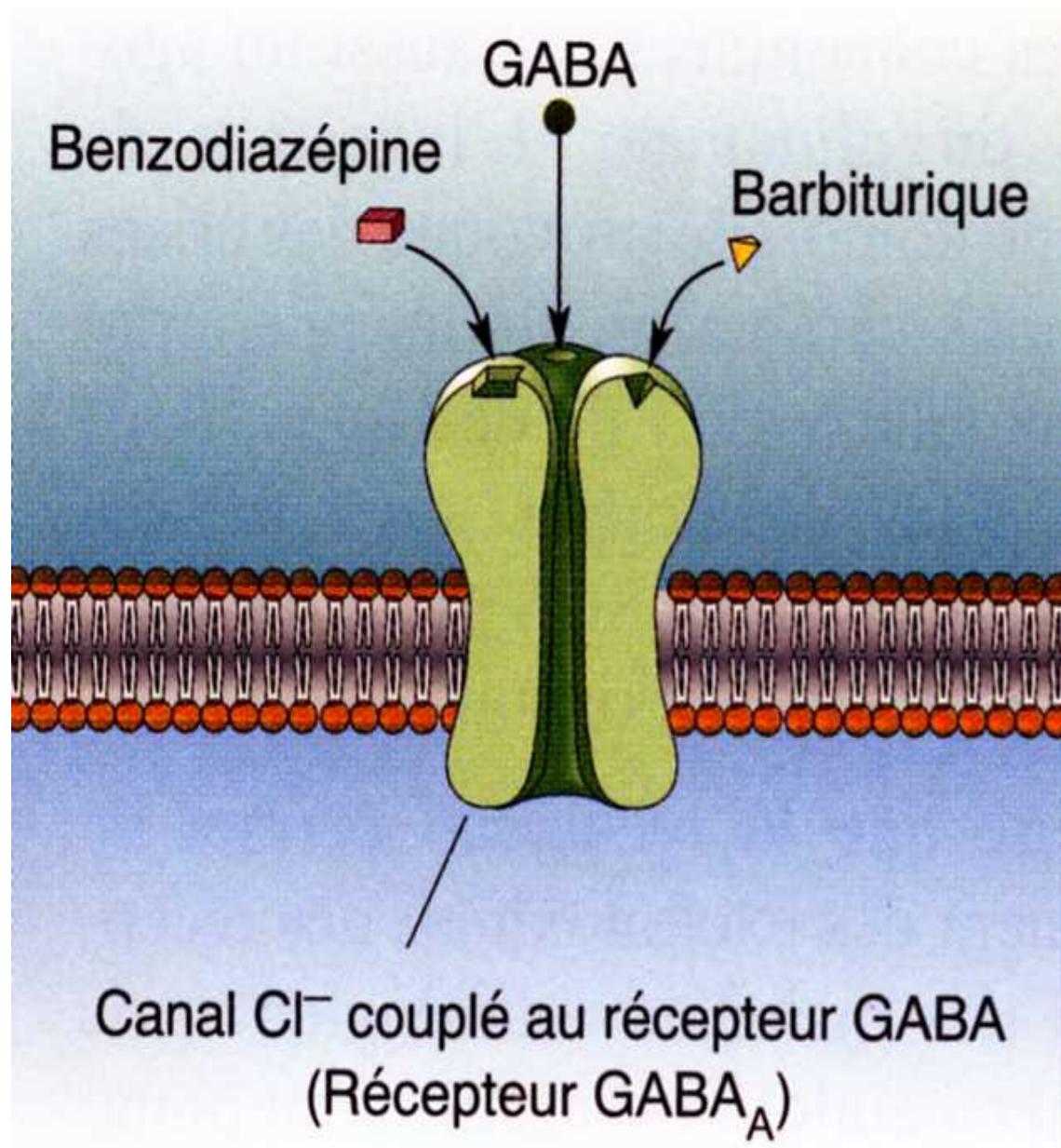
ouverture d'un canal ionique ou synthèse d'un second messager

MECANISMES DE L' EXCITOTOXICITE

Influence du Ca⁺⁺ intraneuronal

LIBERATION DU GLUTAMATE





Récepteur du Glutamate et dépolarisation

FACTEURS CELLULAIRES et MOLECULAIRES de l'EPILEPTOGENESE

1: FACTEURS MEMBRANAIRES

2: FACTEURS SYNAPTIQUES

3: FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

PRIMAIRE

GENETIQUE

EPILEPSIES

CRYPTOGENIQUE

SECONDAIRE à :

- Neuro-Cysticerose
- Neuro-Palu
- Neuro infections
- Autres infections
- Trauma
- Périnatal
- Tumeurs
- Vasculaires
- Metabolique
- Autres

**Quelle que soit la cause,
quand un groupe de neurones est, directement ou indirectement, stressé**

Nécrose

Apoptose

Souffrance

Mort

**Perte/ Hypoexcitabilité
→ Perte de fonction**

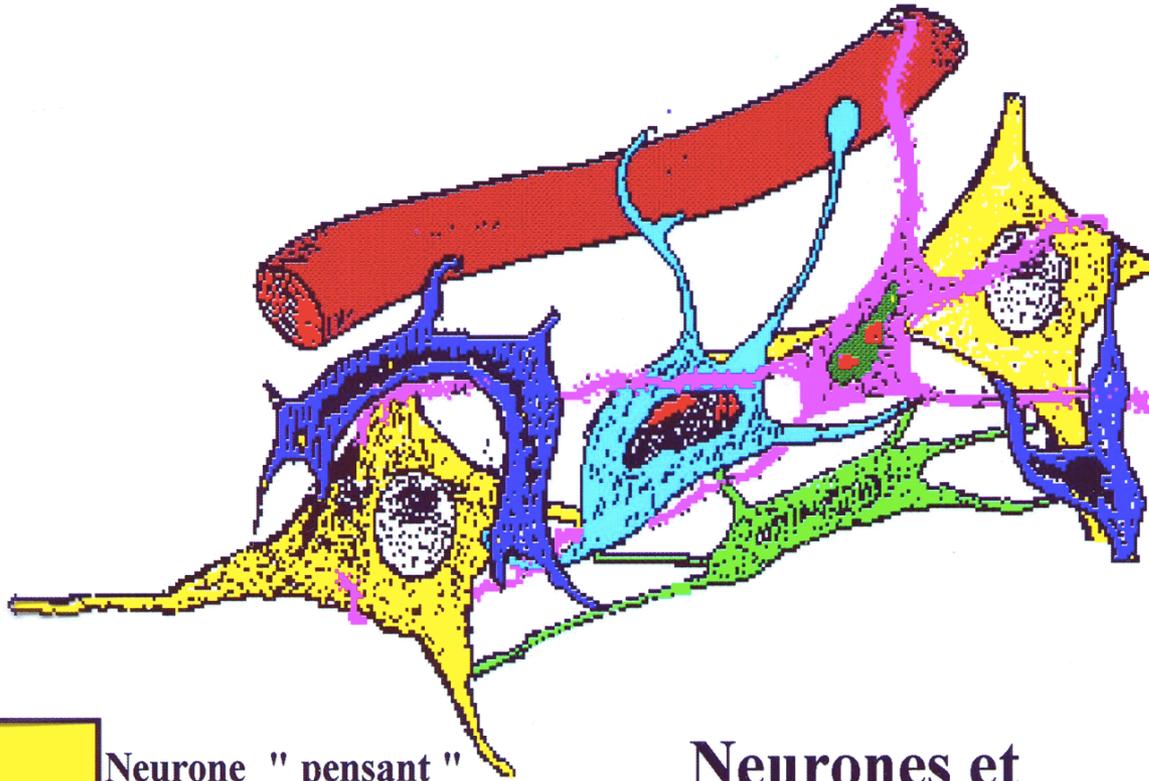
**Hyperexcitabilité.
→ exagération;
Si synchronisée
→ Epilepsie**

irreversible

reversible

La Vie ← Energie & Equilibre

neurone et son environnement



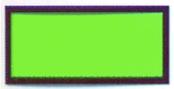
Neurone " pensant "



Astrocyte " intendant "



Astrocyte " pipelette "

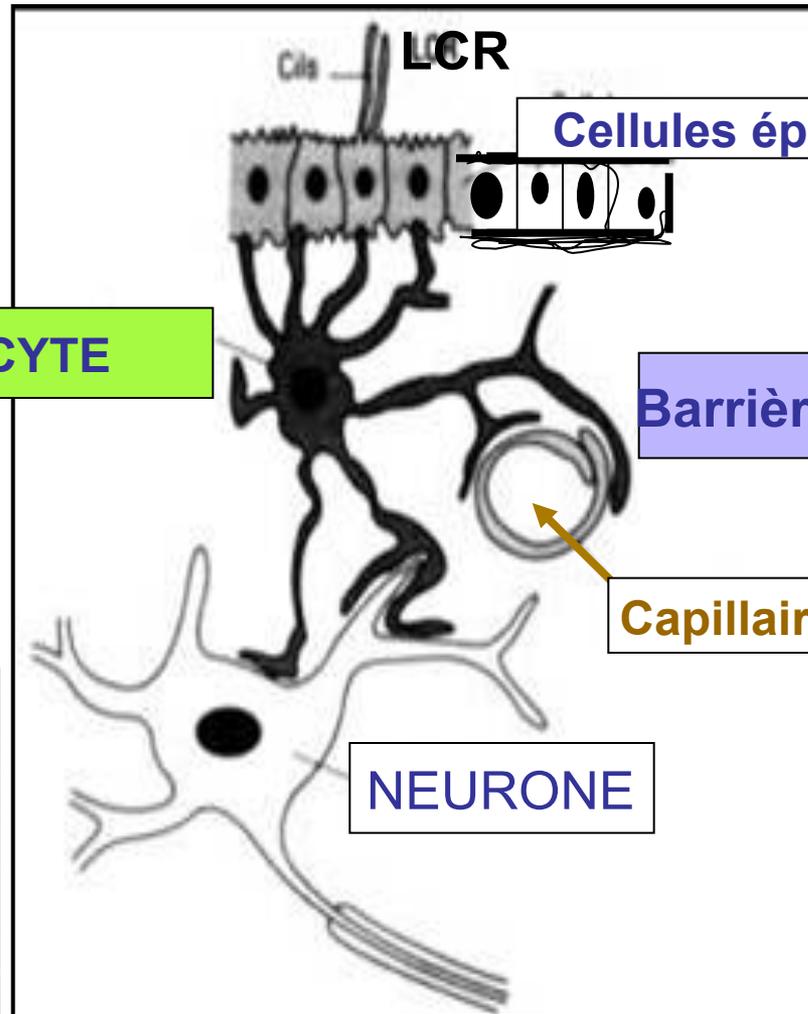


Astrocyte " entretien "

Neurones et
Cellules " serviteurs "



Cellules " Sécurité "



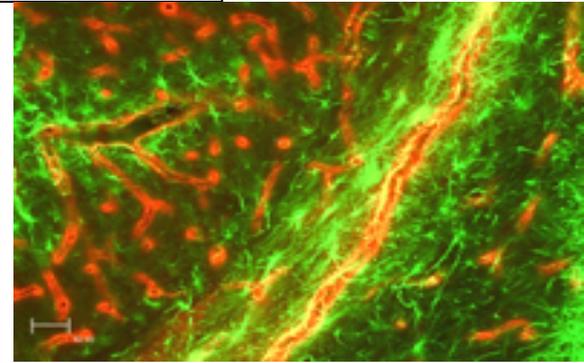
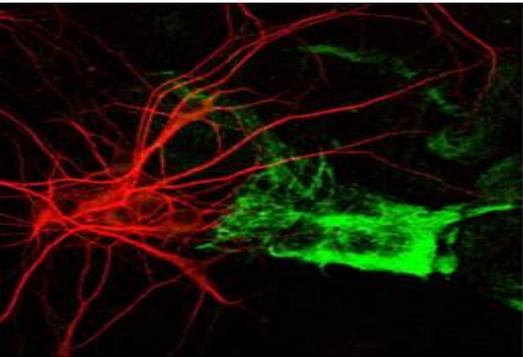
ASTROCYTE

Cellules épendymaires

Barrière Hémato encéphalique

Capillaire sanguin

NEURONE



Environnement neuronal

- **Homéostasie ionique**
 - Accumulation de K^+
 - Na^+/K^+ ATPase membranaire
 - + transport passif
- **Homéostasie acido-basique, pH**
 - Alcalinisation intra-astrocytaire lors de l'activité neuronale (acidification neuronale)
 - Flux acide du milieu extracellulaire
- **Régulation du volume extracellulaire**
 - Aux dépens de l'astrocyte et profit du neurone, jusqu'à la limite du soutenable

EPILEPTOGENESE PRIMAIRE → EPILEPTOGENESE SECONDAIRE

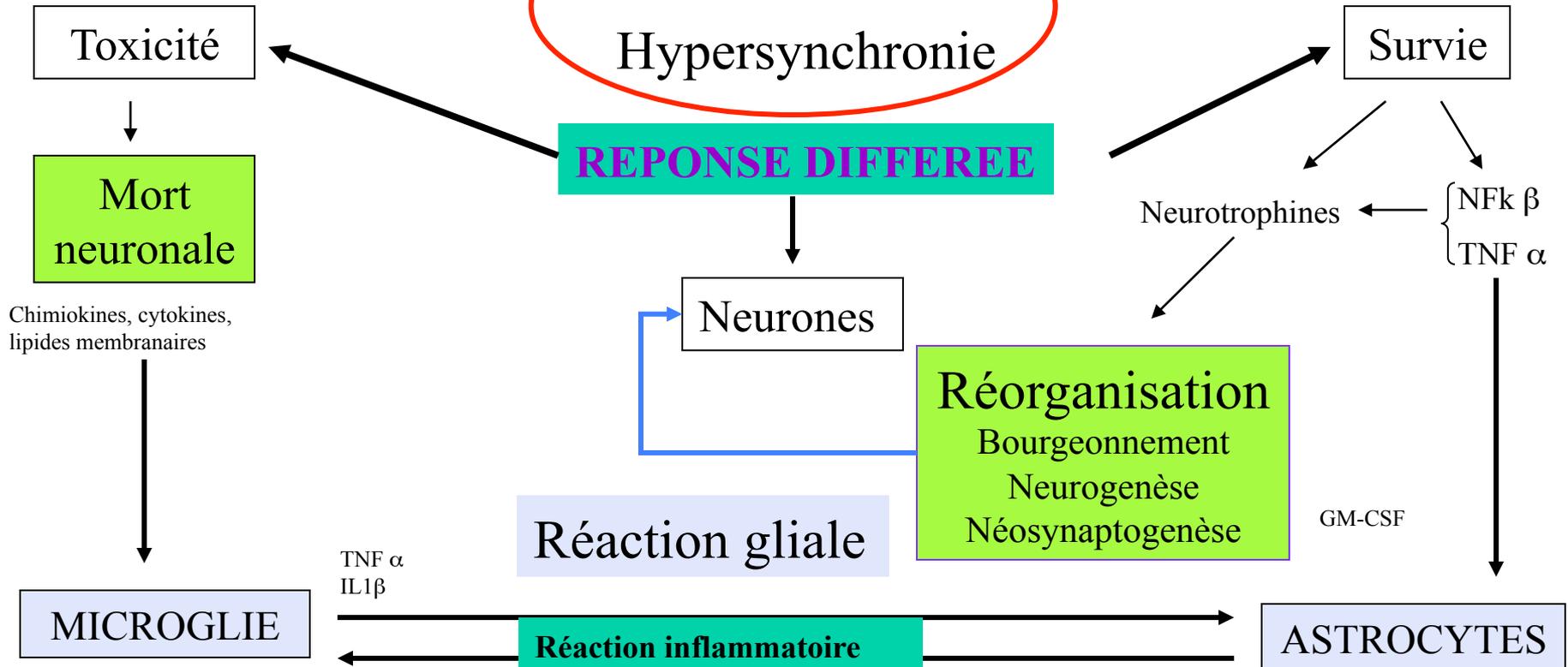
Implication des effets de la libération du glutamate

REPONSE IMMEDIATE

recepteurs glutaminergiques, Ca^{++} , AMPC, Kinase, Gènes précoces, Facteurs de transcription, Fonctionnement cellulaire modifié

Hyperexcitabilité
Hypersynchronie

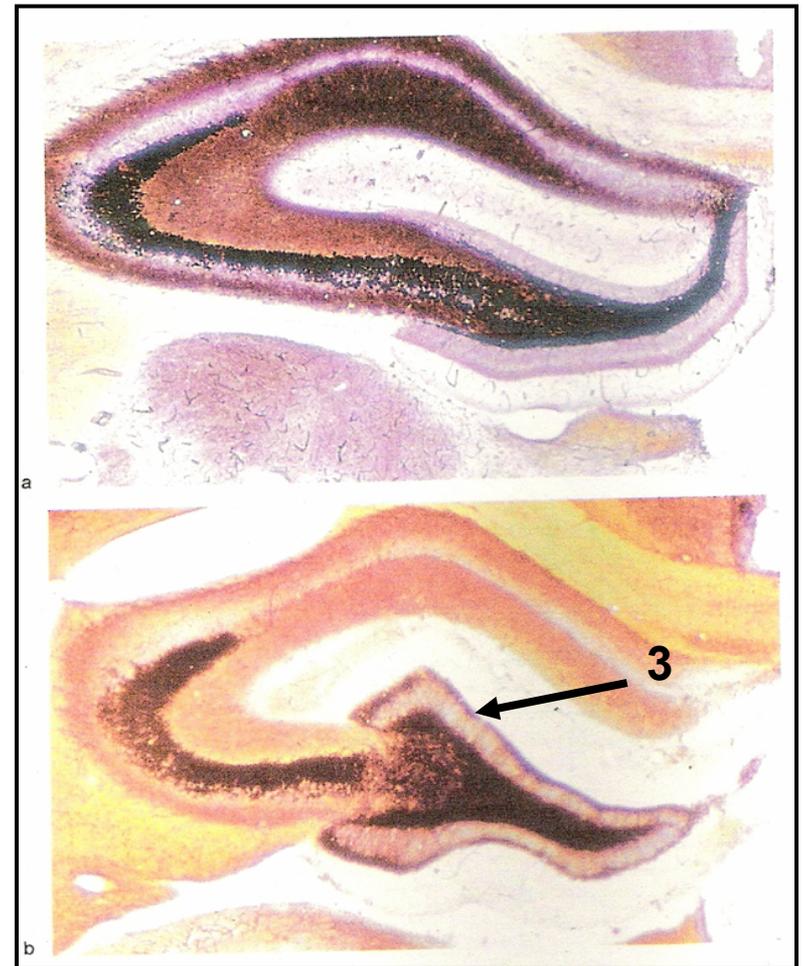
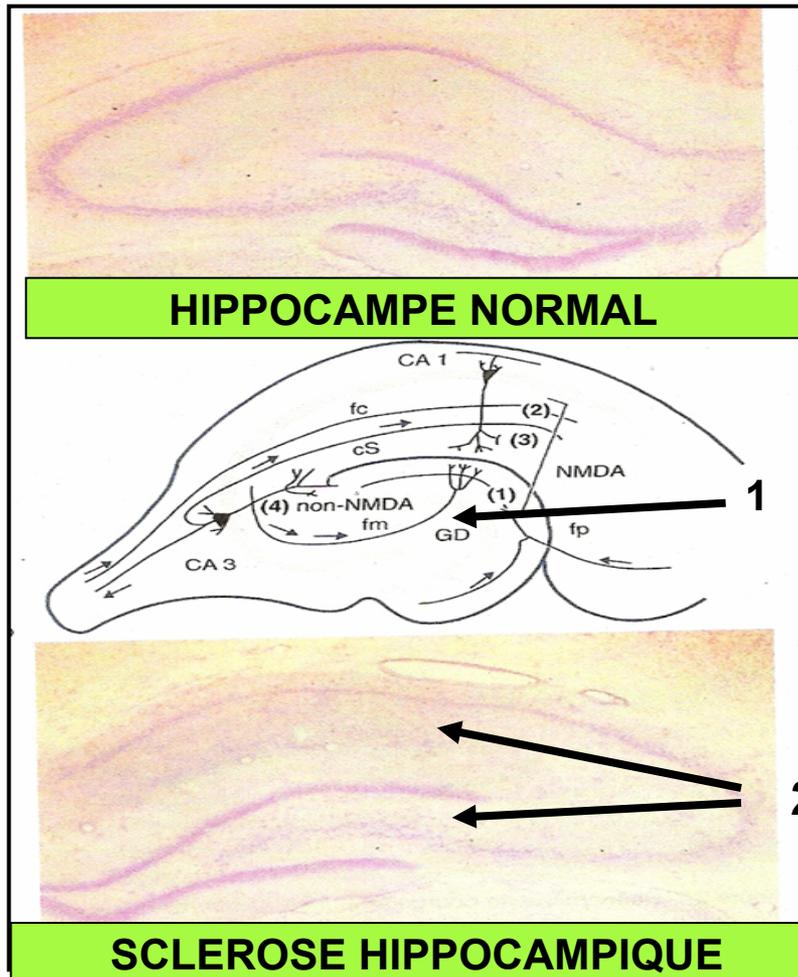
REPONSE DIFFEREE



EVENEMENT INITIAL → LIBERATION DE GLUTAMATE

Hyperexcitabilité(1) → Mort neuronale(2) → Bourgeonnement (3)

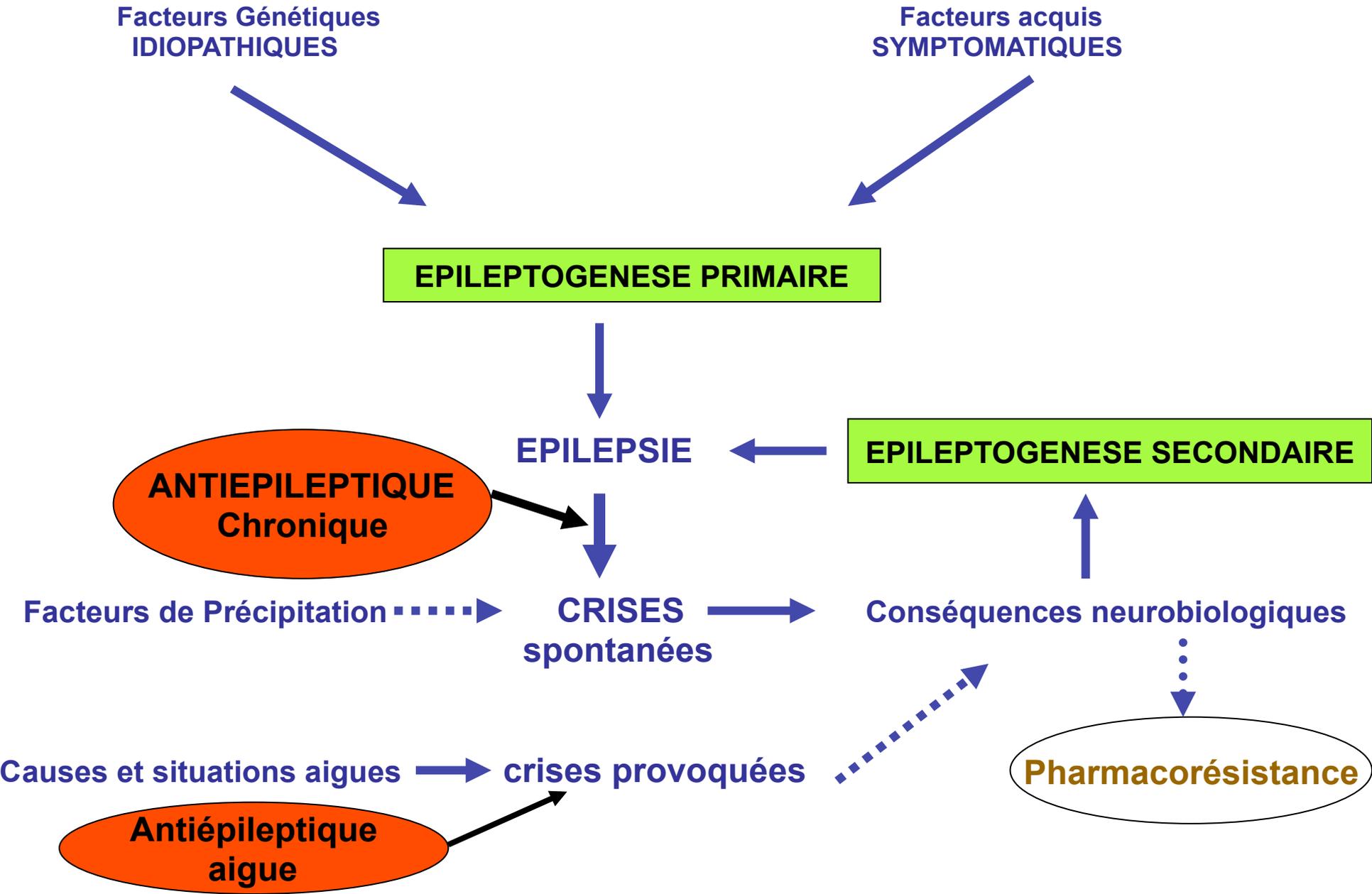
→ Néosynaptogenèse → Circuits aberrants



COMPRENDRE LE MANAGEMENT DE L'ÉPILEPSIE

- *Médicament anti-Epileptique? Lequel ?*
- *Chirurgie ?*
- *Régime cétogène ?*
- *Neuromodulation ?*

CIBLES THERAPEUTIQUES en fonction de la physiopathologie



PHYSIOPATHOLOGIE et TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

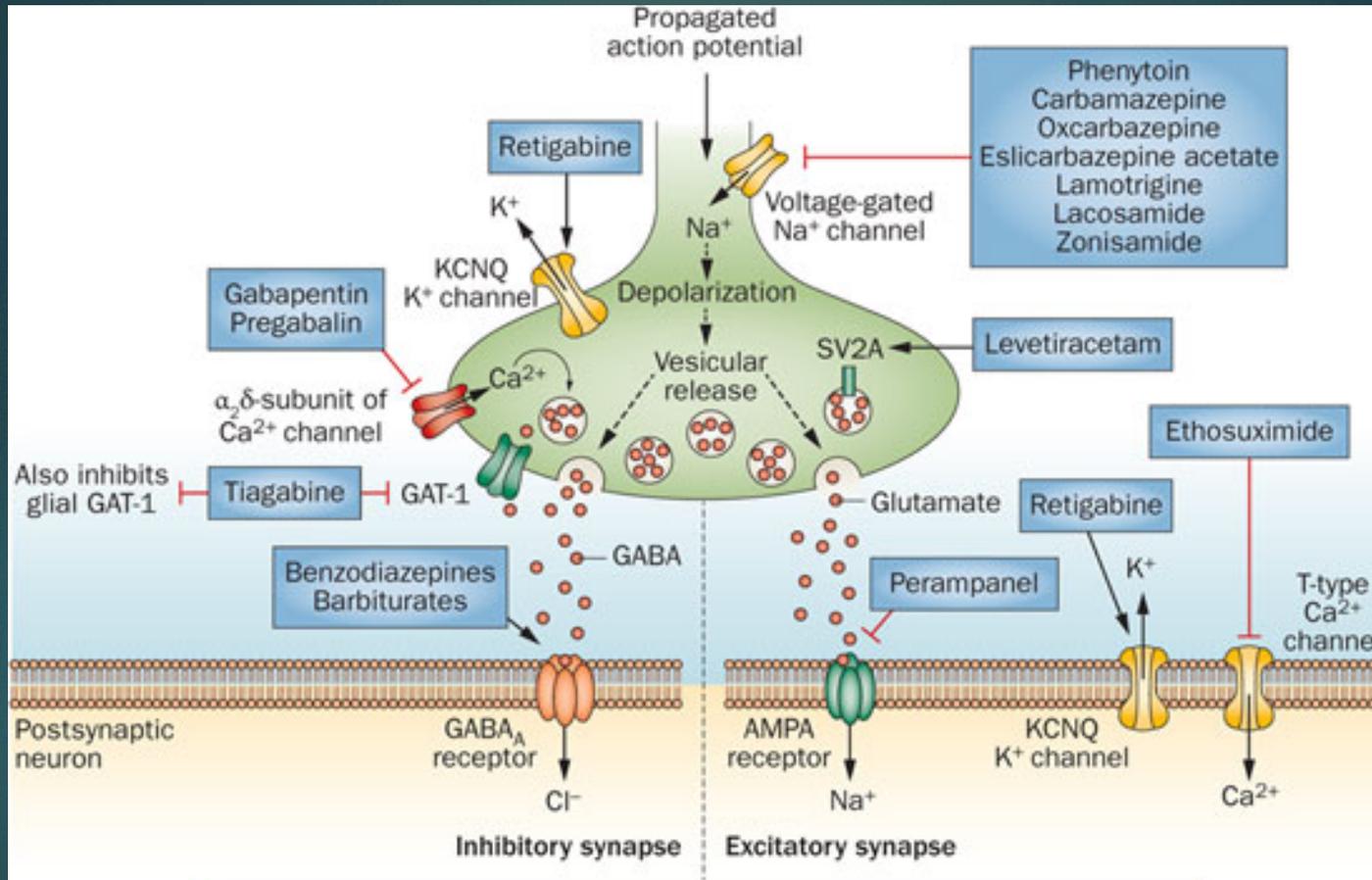
TRAITEMENT ANTICONVULSIVANT << antiépileptique >>

- 1) Blocage des canaux Na voltage-dépendants :
Barbiturique, Phénytoïne, Carbamazépine, Valproate, Lamotrigine, Topiramate, Zonisamide
- 2) Renforcement de l'inhibition GABAergique :
Barbiturique, BZD, Valproate, Vigabatrin, Tiagabine, Gabapentin,
- 3) Réduction de l'excitation glutamatergique :
Lamotrigine, Felbamate

TRAITEMENT ANTI-ABSENCE

- 4) Réduction des courants Ca⁺⁺T :
Ethosuximide, Valproate
- Médicaments aggravant les absences : CBZ, Pb, Pht, Gabaergiques

MECANISMES D'ACTION DES MAE



- Not illustrated:*
- Vigabatrin → ↓ GABA degradation
 - and drugs with multiple mechanisms:
 - Valproate → ↑ GABA turnover, ↓ Na⁺ channels, ↓ NMDA receptors
 - Topiramate → ↓ Na⁺ channels, ↓ AMPA/kainate receptors, ↑ GABA_A receptors
 - Felbamate → ↓ Na⁺ channels, ↑ GABA_A receptors, ↓ NMDA receptors

MECANISMES D'ACTION DES MAE

Drug	Na ⁺ channels	Ca ²⁺ channels	K ⁺ channels	HCN channels	GABA	Glutamate
Modulation of voltage-gated ion channels						
Phenytoin	I _{NaT} (↓) I _{NaP} (↓)					
Carbamazepine	I _{NaT} (↓)					
Oxcarbazepine	I _{NaT} (↓)					
Eslicarbazepine	I _{NaT} (↓)					
Lacosamide	Slow inactivation (↑)					
Lamotrigine	I _{NaT} (↓)	HVA (↓)		I _H (↑)		
Zonisamide	I _{NaT} (↓)	T-type (↓)				
Ethosuximide		T-type (↓)				
Retigabine (ezogabine)			KCNQ (↑)			
Increase in GABAergic inhibition						
Benzodiazepines					GABA _A R (↑)	
Vigabatrin					GABA-T (↓)	
Tiagabine					GAT-1 (↓)	
Decrease in glutamatergic excitation						
Perampanel						AMPA (↓)
Multiple mechanisms						
Valproate	? I _{NaT} (↓) I _{NaP} (↓)	? T-type (↓)	I _K (↑)		Turnover (↑)	NMDA (↓)
Felbamate	I _{NaT} (↓)	HVA (↓)			GABA _A R (↑)	NMDA (↓)
Topiramate	I _{NaT} (↓) I _{NaP} (↓)	HVA (↓)	I _K (↑)		GABA _A R (↑)	AMPA/KA (↓)
Phenobarbital		HVA (↓)			GABA _A R (↑)	AMPA/KA (↓)
Modulation of neurotransmitter release via presynaptic mechanisms						
Gabapentin/pregabalin	α2δ protein (accessory subunit of Ca ²⁺ channels)					
Levetiracetam	SV2A synaptic vesicle protein					

Limites de cette catégorisation

Simplifie la réalité

- ▶ MAE dans la même catégorie pourraient avoir une efficacité différente
 - ex. lamotrigine, et non phénytoïne efficace contre les crises absence
 - **ex.** Efficacités différentes phénytoïne et carbamazépine
- ▶ Majorité MAE mécanismes d'action multiples
 - ex.: phénytoïne >150 mécanismes d'action rapportés

Utilisation des MAE



Choisir un MAE ?

❖ Pour le médecin:

- ❖ Efficacité assurée (sur les crises et l'épilepsie)
- ❖ Pas d'effets secondaires sévères
 - Surtout les ES rares, mais potentiellement létaux
- ❖ Facilité d'utilisation
 - Pas d'interactions
 - Bonne expérience personnelle

❖ Pour le patient

- ❖ Pas d'effets secondaires
 - Surtout d'ES fréquents (sédation, troubles gastriques, céphalées, vertiges)
 - Médicament disponible et peu coûteux
- ❖ Facile à utiliser
 - Prise 1 ou 2 fois par jour
 - Facile à commencer, facile à arrêter

Choix en fonction du profil du patient

- **Problème des effets secondaires potentiels:**
 - Eviter les ES intellectuels (PB, BZD) particulièrement chez
 - Patients avec retard mental et/ou troubles du comportement
 - Pendant les périodes cruciales du développement
 - Pb cosmétiques: PHT (acné, gencives), VPA (prise de poids)
 - allergies: CBZ, PHT
 - Pb spécifiques, par ex. gastrointestinaux
- **Penser aux pathologies associées**
 - migraine (VPA), douleur (CBZ, VPA)
 - comorbidité psychiatrique (VPA, CBZ)
- **Coût et disponibilité peuvent être des facteurs importants**

Ce qui est accepté par tous (1)

- Monothérapie en première intention
- Exceptions:
 - Quand différents types de crises sont associés
 - Ex.: syndrome de Lennox-Gastaut
 - Terrains particuliers

Ce qui est accepté par tous (2)

- Le traitement ne dure en général pas toute la vie
- On peut diminuer et arrêter le traitement après une rémission prolongée
 - Exceptions ? Oui, plusieurs
 - EMJ (récidive à tout âge
 - Epilepsies qui ont été très difficiles à contrôler
 - Persistance d'importantes anomalies sur l'EEG...
- Le traitement doit être régulièrement surveillé

Ce qui reste controversé

- **Il ne faut pas traiter une première crise**
 - En fait, souvent il ne s'agit pas d'une première crise
 - Il faut traiter s'il y a des facteurs de récurrence
 - Il faut traiter dans de nombreux syndromes
 - EMJ, épi temporale mésiale, EGI en général...
 - Il faut traiter, car les CGTC font courir un risque vital
- **Toutes les épilepsies doivent être traitées ?**
 - Non, abstention possible (EPI enfant, oligoépilepsies...)

Choix des MAE en fonction du type des crises

- Les crises généralisées tonico-cloniques répondent à beaucoup de MAE. Attention à CBZ
- Les absences ont une sensibilité étroite
 - VPA, (+ BZD), PB à dose faible
- Les myoclonies ont une sensibilité étroite
 - VPA, PB
- Les crises focales répondent aux bloqueurs des canaux Na
 - CBZ, VPA, PHT (PB faiblement)

Choix des MAE dans les épilepsies focales

- Selon la localisation
 - Crises motrices nocturnes dans les E. frontales
CBZ, PHT
 - Frontales avec anomalies EEG diffuses
VPA, VPA+CBZ
 - Occipitales: VPA, CBZ
 - Épilepsie mésiale temporale: peu de chance de succès
si échec CBZ

titration/mise en place

- Dose d'entretien immédiatement
 - PHT (*LEV?*, *OXC?*)
- Titration rapide possible (jours/ semaines)
 - VPA, ESM, PB, LEV, OXC, GBP
- Titration lente (plusieurs semaines)
 - CBZ, VGB, FBM, TGB
- Très lente (plusieurs mois)
 - LTG, TPM

Associations de MAE

- La polythérapie est en général irrationnelle
 - Meilleure tolérabilité avec plusieurs MAE à doses faibles ?
- Se méfier des interactions médicamenteuses
- Quelques choix rationnels :
 - VPA+ESM dans les absences rebelles, les myoclonies...
 - VPA+LTG (coût réduit, efficacité accrue)
 - Mais effets secondaires: tremblement, vertiges, fatigue...
 - Beaucoup d'autres possibilités, en fonction des syndromes
 - Une polythérapie est en général nécessaire lorsqu'il y a plusieurs types de crises

Interactions entre MAE

- VPA et PB (et PHT)
 - Le PB et la PHT (inducteurs enzymatiques) diminuent +++ les taux sanguins et l'efficacité du VPA
 - Le VPA inhibe le catabolisme du PB, allonge sa demi-vie et peut provoquer une augmentation des taux sanguins et de la toxicité (somnolence....)

Interactions entre MAE

- VPA et CBZ
 - La CBZ (inducteur enzymatique) diminue les taux sanguins et l'efficacité du VPA
 - Le VPA inhibe le catabolisme de la CBZ et peut provoquer une augmentation des taux sanguins de l'époxy-CBZ avec toxicité (somnolence, ataxie, diplopie....)

accoutumance/retrait

- Risque majeur de phénomènes de sevrage :
 - BZD, PB, PRM, VGB
- Symptômes de sevrage modérés:
 - GBP, TGB, FBM, LTG
- Peu de symptômes de sevrage
 - VPA, PHT, CBZ, ESM, TPM

Pharmacorésistance



- ▶ Fréquente: jusqu'à 40% des patients
- ▶ Large spectre de la pharmacorésistance: Si résistance à un MAE, probabilité élevée de résistance aux autres MAE
- ▶ Coûts sanitaire et socio-économique élevés
- ▶ Petite avancée avec les nouveaux MAE
- ▶ Mécanismes exacts restent mal connus

Pharmacorésistance

- Echec d'au moins deux MAE
- Selectionnés et prescrits de manière appropriée
- En mono- ou polythérapie
- Dans le but d'arrêter les crises pour une période prolongée

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069Y1077.

Mécanismes possibles

- ▶ **Pharmacorésistance inhérente à la maladie**
 - Modification des circuits neuronaux,
 - Modifications neuronales
 - Ex: Spasmes infantiles, MTLE, Maladie Dravet, dysplasies corticales
- ▶ **Modification de la BHE**
- ▶ **Modifications des récepteurs**
 - Acquises ou génétiques
- ▶ **Modification du métabolisme hépatique**
- ▶ **Anomalies de l'absorption intestinale**
- ▶ **Autres facteurs modulateurs**



Neuromodulation thérapeutique: Altération de l'activité nerveuse par l'administration d'une stimulation électrique ou d'un agent chimique à une cible donnée de l'organisme

(The International Neuromodulation Society)

Neuromodulation

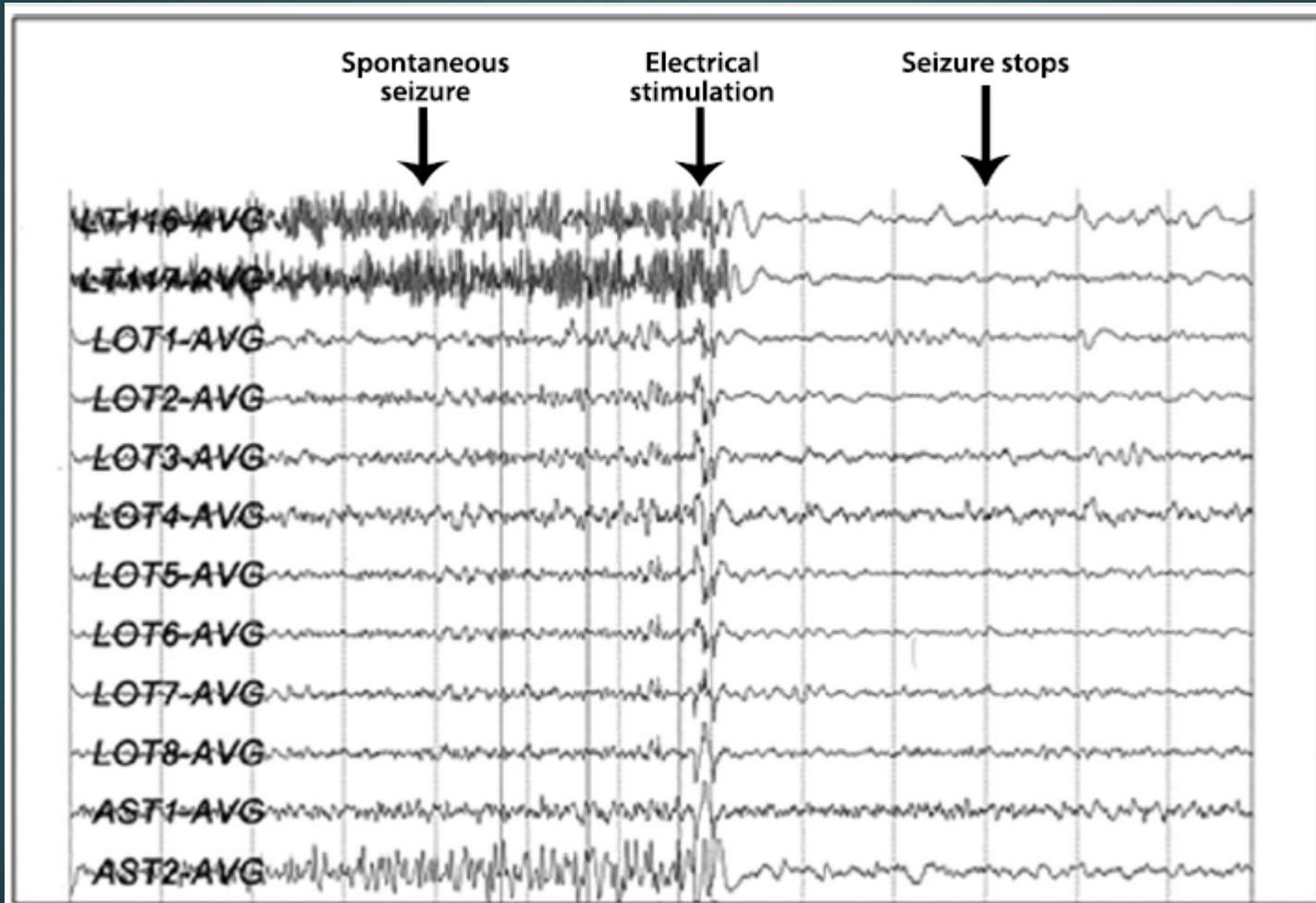
▶ Indications

- Epilepsie pharmacorésistante
- Contre-indication à la chirurgie résective

▶ Modalités

- **Stimulation du nerf vague:** VNS, t-VNS
- Stimulation du nerf trijumeau
- Stimulation cérébrale profonde du noyau thalamique antérieur
- RNS (Responsive Neuromodulation)

Responsive Neuro-Stimulation



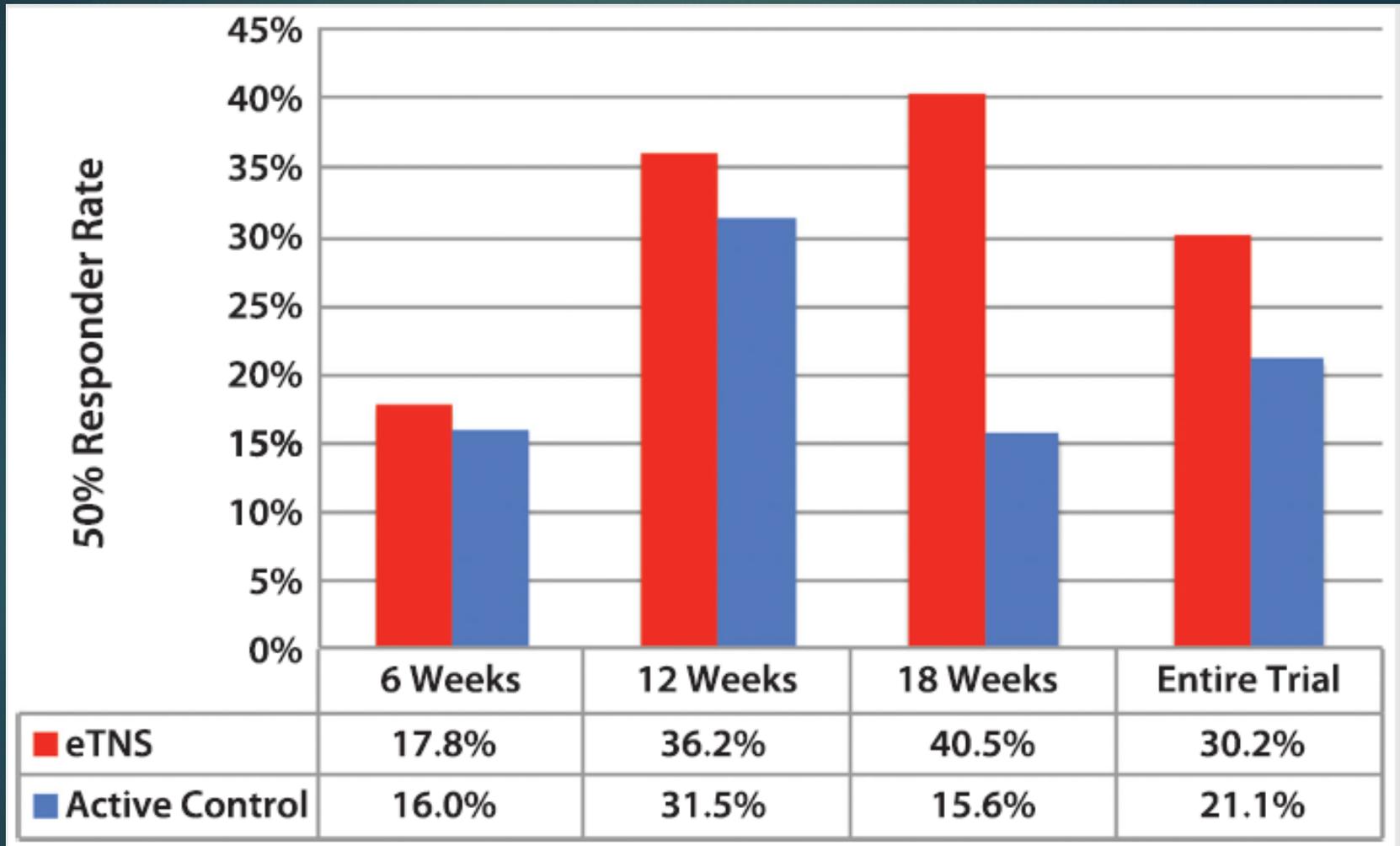
Stimulation externe du nerf trijumeau (eTNS)

Principes

- ▶ Nerf trijumeau: plus gros nerf crânien
- ▶ Projetée sur:
 - Structures clés du tronc cérébral impliquées dans l'inhibition des crises (Noyau du tractus solitaire, noyau du X)
 - Thalamus et cortex cérébral: impliqués dans la génèse et la régulation des crises
- ▶ Stimulation bilatérale supra orbitaire du V

DeGiorgio et al, Neurology 2009

eTNS: efficacité



Régime cétogène: Mécanismes d'action potentiels

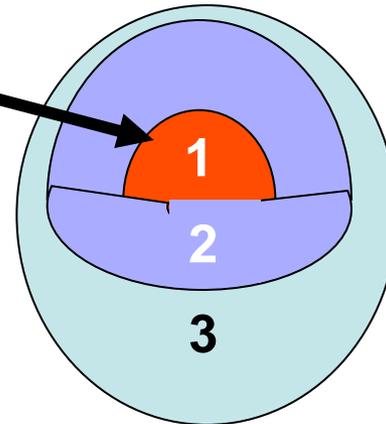
- ▶ Altération de la fonction mitochondriale
- ▶ Effets directs des corps cétoniques sur l'activité neuronale et la libération des neurotransmetteurs
- ▶ Effets antiépileptique des acides gras
- ▶ Corps cétoniques: Hyperpolarisation membranaire
- ▶ Augmentation de la synthèse du GABA
- ▶ Diminution de la libération du glutamate, de la norepinephrine et de l'adénosine
- ▶ Inhibition de la voie de signalisation mTOR (mammalian target of rapamycin) impliquée dans l'épileptogénèse

PHYSIOPATHOLOGIE et TRATEMENT CHIRURGICAL

Traitement curatif résection corticale

a) léSIONnectomie (1), b) cortectomie (1 + 2)

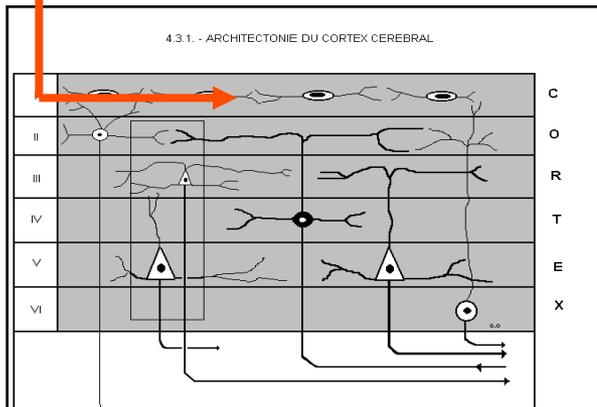
- 1) lésion épileptogène
- 2) zone épileptogène
- 3) zone irritative



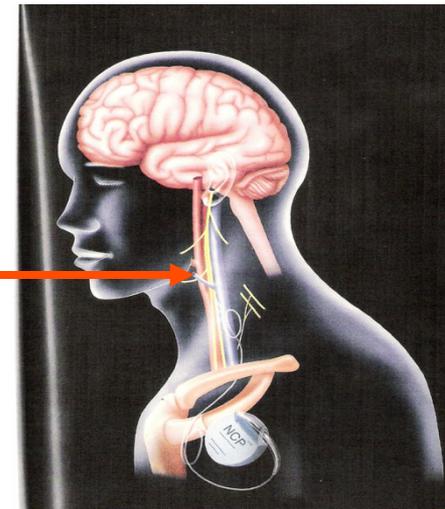
Traitement palliatif

a

Multitransections sous piales



b Neuro-Modulations



Chirurgie de l'épilepsie: bases neurobiologiques

Indication: épilepsie pharmacorésistante

Buts

▶ Curatif

- Foyer épileptogène identifié
- Zone non ou peu éloquente
- Lobe temporal ++

▶ Palliatif

- Multiples foyers
- Handicap et morbidité liés aux crises ++

Chirurgie de l'épilepsie: bases neurobiologiques

Principes

- ▶ Résection de la zone épileptogène
- ▶ Interruption des voies de propagation
 - Faisceaux d'association intrahémisphériques
 - Commissures interhémisphériques
(Corps calleux++)

Conclusion et perspectives

- ▶ Maîtrise des fondamentaux/physiopathologie de l'épilepsie
 - Indispensable à la compréhension des mécanismes d'action des thérapies antiépileptiques
 - Orientation logique des choix thérapeutiques
 - Conception de nouvelles thérapeutiques
- ▶ Cependant, tout n'est pas connu sur les MAE actuels, et le mécanisme d'action seul n'explique pas l'efficacité
- ▶ Futur: développement des traitements antiépileptogènes