

# Lauréats FFRE et LFCE 2011 de la recherche en épileptologie



Cette année encore grâce au soutien financier des laboratoires GSK, Sanofi, ESAI et UCB Pharma, la LFCE a pu financer 3 bourses de recherche d'un montant de 30 000 euros sur un an. Ainsi que 2 prix récompensant des médecins ou chercheurs de moins de 40 ans ayant publié un article original en langue anglaise, réalisé dans une équipe française et publié dans l'année précédant la soumission aux JFE (soit sur la période janvier 2011-Septembre 2011). Il faut encore souligner la grande qualité scientifique des candidats qui se sont présentés et qui témoigne du dynamisme de notre communauté.

Les lauréats des bourses LFCE cette année sont : Julien Artinian, Pascale Quilichini et Béatrice Desnous. Les lauréats des prix LFCE 2011 sont Gilles Huberfeld et Sylvain Rheims.

**Fabrice BARTOLOMEI**  
Président du Conseil  
Scientifique de la LFCE




En 2011 la Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie (FFRE) a souhaité se tourner vers le financement de projets de recherche clinique, réalisés en milieu hospitalier sans pour autant s'éloigner de son rôle de promotion d'une recherche d'excellence sur la maladie épileptique.

On distingue surtout aujourd'hui d'une part les recherches 'd'amont' destinées à comprendre les mécanismes de l'épilepsie à l'échelle du gène, de la molécule ou de la cellule, ou sur des modèles expérimentaux, auxquelles la FFRE a apporté un soutien constant, et d'autre part les essais de nouvelles molécules thérapeutiques pour la plupart menés en partenariat avec les industriels du médicament.

Mais les recherches menées à l'hôpital pour améliorer la fiabilité du diagnostic, la qualité de la prise en charge, mais aussi la compréhension de la maladie, souffrent d'un déficit de soutien pour financer l'implantation d'équipements dédiés à la recherche clinique. C'est pourquoi l'Appel à Projets 2011 lancé par la FFRE fut ciblé sur l'acquisition par des équipes hospitalières disposant d'un savoir-faire reconnu d'équipements nécessaires à la réalisation de projets innovants.

Pour un montant global de 310.000 € cinq équipements ont ainsi été financés :

- Au CHU Pitié-Salpêtrière un système de vidéo-projection pour la réalisation d'examen d'IRM fonctionnelle visant à localiser les régions cérébrales impliquées dans le langage et la mémoire avant traitement chirurgical des épilepsie (Dr Sophie Dupont).
- Au CHU de Marseille un système d'enregistrement des signaux physiologiques reflétant l'état émotionnel au cours de la réalisation de tâches cognitives pour mieux comprendre les relations entre stress émotionnel et crises épileptiques (Pr. Fabrice Bartolomei).
- Au CHU de Lille un matériel de Vidéo-EEG pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des états de mal non-convulsifs du sujet âgé (Pr Philippe Derambure)
- Au CHU de Rennes un système d'enregistrement EEG à très haute résolution pour augmenter la précision de la localisation des foyers épileptogènes de façon non-invasive (Dr Arnaud Biraben).
- Aux CHU de Grenoble et de Lyon un système d'acquisition des signaux intracérébraux par macro et micro-électrodes pour mieux comprendre comment les signaux paroxystiques observés dans l'épilepsie viennent interférer avec ceux qui reflètent le fonctionnement normal du cerveau et perturber les performances cognitives des patients.

Le Conseil Scientifique de la FFRE se réjouit du succès de cet appel à projets qui reflète la nécessité de soutenir à l'hôpital une recherche dont les patients peuvent tirer un bénéfice immédiat.

**François MAUGUÈRE**  
Président du Conseil  
Scientifique de la FFRE



## LAURÉATS BOURSES DE LA LFCE EN 2011

### ALTÉRATIONS DU CODAGE NEURONAL DES CELLULES GRANULAIRES DU GYRUS DENTÉ DANS UN MODELE D'ÉPILEPSIE CHRONIQUE DU LOBE TEMPORAL



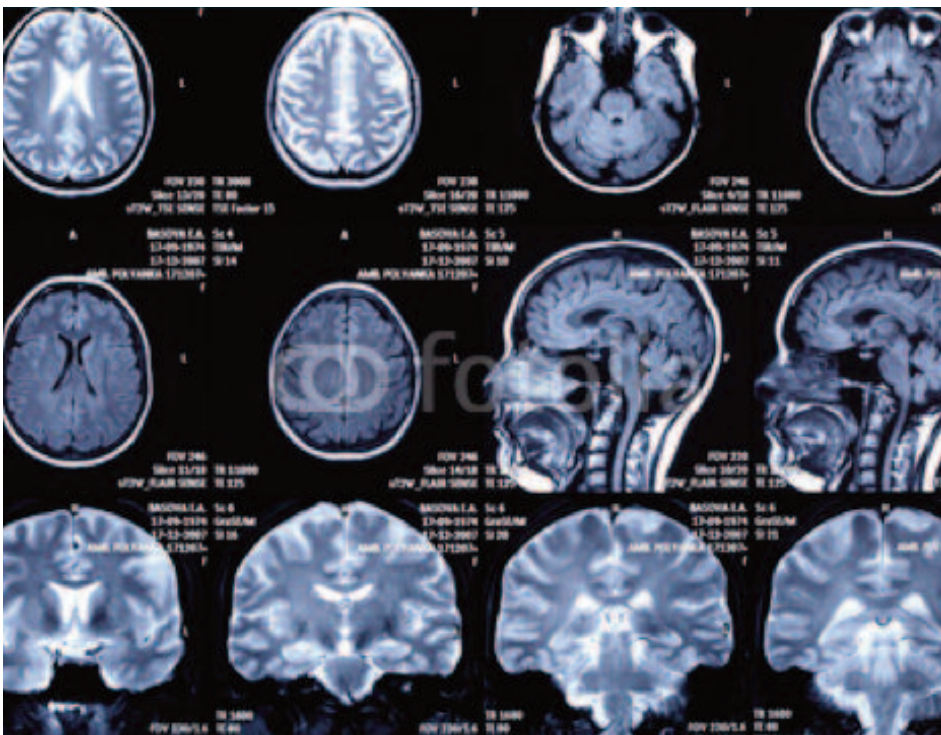
**Julien ARTINIAN** (Marseille - FRANCE)  
Doctorant - Institut de Neurobiologie de la  
Méditerranée - INMED - INSERM U901

Au-delà des crises récurrentes, l'épilepsie du lobe temporal s'accompagne généralement de déficits cognitifs importants et très invalidants. Cependant, les mécanismes neuronaux sous-jacents demeurent méconnus. Ce type d'épilepsie est également très souvent associé à un remaniement synaptique consécutif à la crise inaugurale, notamment au niveau du gyrus denté dont les fibres moussues bourgeonnent et établissent des synapses glutamatergiques excitatrices aberrantes au niveau des cellules granulaires. De plus, ces synapses aberrantes

portent des récepteurs glutamatergiques de type kainate, absents en condition contrôle, qui génèrent des événements à cinétique lente.

Durant la première partie de ma thèse, nous avons montré que ce ralentissement de la transmission synaptique au niveau de ce réseau récurrent aberrant, dû à l'activation de ces récepteurs kainate, élargit la fenêtre temporelle d'intégration des événements synaptiques au sein des cellules granulaires du gyrus denté. Cette facilitation de l'intégration synaptique conduit à une multiplication du gain de la relation d'entrée/sortie des cellules granulaires, participant ainsi à leur hyperexcitabilité. De plus, cette activation des récepteurs kainate s'est révélée capable de déclencher l'émission de trains de potentiels d'action anormalement rythmiques par ces cellules. Enfin, ce phénotype physiopathologique implique également l'activation du courant sodique persistant INaP.

Dans la première partie de ma thèse j'ai donc étudié l'impact des fibres moussues récurrentes sur le patron de décharge des cellules granulaires dans un modèle animal d'épilepsie du lobe temporal. Cependant, l'afférence majeure du gyrus denté demeure la voie perforante, qui convoie des informations en provenance d'une structure adjacente : le cortex entorhinal. Pour finir ma thèse, la LFCE va me soutenir afin de tester l'impact de l'activité rythmique pathologique au niveau des fibres moussues récurrentes sur le fonctionnement de la voie perforante, voie qui convoie des informations fondamentales du cortex vers l'hippocampe pour la réalisation de certaines tâches cognitives telles que l'apprentissage et la mémoire.



### DYNAMIQUES DES RÉSEAUX HIPPOCAMPO-ENTORHINAUX DANS UN MODELE EXPERIMENTAL D'ÉPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL



**Pascale QUILICHINI** (Marseille - FRANCE)  
Doctorant - Faculté de Médecine La Timone  
INSERM U7511

L'épilepsie est une maladie des réseaux de neurones qui se trouvent réorganisés et ne fonctionnent plus comme ils le devraient. Dans l'épilepsie du lobe temporal, forme la plus fréquente chez l'adulte, de nombreux troubles de processus cognitifs (mémoire, etc), très invalidants pour les patients, sont associés aux crises.

En effet, les réseaux de neurones affectés (ceux impliqués dans les crises) sont ceux qui sous-tendent ces fonctions cognitives. Notre hypothèse est que, au sein du lobe temporal, le dialogue entre les réseaux du cortex entorhinal et de l'hippocampe serait profondément altéré et serait à l'origine des dysfonctions cognitives (et/ou des crises).

Pour vérifier cette hypothèse, nous utiliserons des enregistrements simultanés des dynamiques de l'activité des réseaux ainsi que de dizaines de neurones du cortex entorhinal et de l'hippocampe grâce à des multi-électrodes en silicone à haute densité implantées chez des animaux épileptiques anesthésiés.

Ceci nous permettra de cartographier le système à deux niveaux d'intégration, à la fois au niveau du neurone et au niveau des réseaux. Notre but est de déterminer (i) comment les dynamiques oscillatoires des réseaux sont affectées, (ii) si et comment la nature du dialogue entre cortex entorhinal et hippocampe est modifiée (iii) et enfin définir si et comment la matrice de connectivité fine de ces réseaux est altérée. Les résultats qui seront obtenus par cette étude constitueront une base de données cruciale qui ultérieurement pourra nous permettre de corréler directement les altérations observées aux déficits cognitifs associés aux crises chez l'animal libre de ses mouvements.



## IMPLICATION DES TOLL-LIKE RECEPTEURS VIRAUX DANS L'ÉPILEPSIE DU CERVEAU IMMATURE : UNE VOIE PHYSIOPATHOLOGIQUE COMMUNE ENTRE INFECTION ET ÉPILEPSIE



**Béatrice DESNOUS** (PARIS)

PH interface INSERM  
Unité 676 Inserm

Notre projet part d'une préoccupation clinique, les crises fébriles (CF), qui concernent 2 à 5% des enfants. Les CF sont la principale cause de crise épileptique chez l'enfant de moins de 6 ans. Elles posent deux problèmes. D'une part la récurrence des crises qui intéressent 30% des patients et d'autre part nous savons qu'une crise fébrile prolongée peut favoriser la survenue à l'âge adulte d'une épilepsie du lobe temporal plus ou moins associée à une sclérose hippocampique.

La physiopathologie des CF semble complexe et multifactorielle. L'ictogénèse de ces crises peut être expliquée par la rencontre d'un organisme avec un pathogène et l'inflammation qui en découle, la fièvre et/ou une prédisposition génétique.

**Les Toll like récepteurs** sont à la base de l'immunité innée. Ils reconnaissent différents signaux bactériens et viraux.

Nous souhaitons étudier l'implication des TLR viraux dans l'épilepsie au cours du développement cérébral avec un modèle de fièvre virale utilisant un polymère synthétique, **le Polyoside 1 :C, agoniste des TLR 3 viraux.**

Nous étudierons l'effet de cette stimulation immunitaire au cours du développement cérébral sur l'ictogénèse et l'épileptogénèse en combinant une approche par plusieurs modèles murins. Nous souhaitons également mettre en évidence les points clés de la voie de signalisation intracellulaire des TLR-3 en adoptant une approche mécanistique avec différents modèles de souris KO TLR3, MyD88, TRIF). Nous désirons ainsi identifier d'éventuelles cibles thérapeutiques afin d'utiliser

un traitement sur la voie de l'inflammation pour la mise en place d'une stratégie de neuroprotection précoce de l'épileptogénèse.

## LAURÉATS PRIX LFCE EN 2011

### GLUTAMATERGIC PRE-ICTAL DISCHARGES EMERGE AT THE TRANSITION TO SEIZURE IN HUMAN EPILEPSY



**Gilles HUBERFELD**

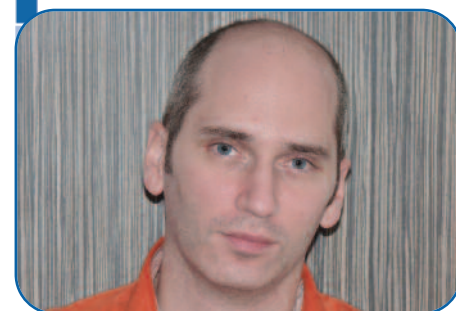
MCU-PH

EEG – Epileptologie (Département de Neurophysiologie Clinique) / Equipe 'Cortex & Epilepsie' - Institut du Cerveau et de la Moelle épinière UPMC - CHU Pitié-Salpêtrière

Ce travail explore les mécanismes de transition vers la crise épileptique dans du tissu temporal humain épileptique post-opératoire in vitro, maintenu en vie plusieurs heures après l'exérèse chirurgicale. Notre approche, s'affranchissant des modèles animaux, permet de plus une exploration pharmacologique et des enregistrements de neurones. Nous avons montré que la transition de l'état interictal (entre deux crises) vers la crise correspond à une période prolongée de plusieurs dizaines de minutes au cours de laquelle émergent progressivement des événements synchrones spécifiques. Ces décharges que nous avons nommées préictales coexistent avec les décharges marquant la phase interictale mais se déploient dans un réseau différent : elles sont purement glutamatergiques, sont initiées par une sous-population de cellules pyramidales et synchronisent la majorité des cellules, se propagent rapidement à partir d'un site d'initiation unique. Les décharges interictales, marqueur du défaut tissulaire de la pathologie dépendent de la signalisation glutamatergiques mais aussi de réponses paradoxalement dépolarisantes au GABA du fait d'anomalies de la régulation du ChloreChlore. Elles sont initiées par des interneurons, impliquent 1/5 des cellules pyramidales, et se propagent plus lentement à partir de sites multiples. Nous avons pu confirmer

l'existence de ces décharges in vivo chez des patients explorés par électrodes intracérébrales et avons montré que si elles marquaient l'initiation de la crise, elles étaient aussi restreintes à son site d'initiation. Finalement, les décharges préictales, une fois établies, se répètent en séquences rapides pour initier la crise épileptique. Ce travail rend compte de la complexité de la dynamique des réseaux neuronaux conduisant à la crise épileptique chez l'homme. Il dévoile des voies pharmacologiques de l'initiation des crises et des marqueurs électrophysiologiques pour les localiser dans le temps et l'espace.

### DIMINUTION DU RISQUE DE SUDEP APRES L'ADJONCTION D'UN ANTIÉPILEPTIQUE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'UNE ÉPILEPSIE PHARMACORÉSISTANTE : UNE META-ANALYSE DES ESSAIS RANDOMISÉS CONTRE PLACEBO



**Sylvain RHEIMS**

Assistant - Chef de Clinique au sein du service de Neurologie Fonctionnelle et d'Epileptologie des Prs François Mauguière et Philippe Ryvlin à Lyon.

**Contexte :** La mort subite inattendue dans l'épilepsie (SUDEP) représente la principale cause de décès chez les patients atteints d'épilepsie réfractaire. A ce jour, aucune intervention n'a fait la preuve de son efficacité dans la prévention des SUDEP. Dans ce travail, nous avons fait l'hypothèse qu'au cours des essais randomisés contre placebo des antiépileptiques dans l'épilepsie pharmacorésistante, les patients recevant un antiépileptique (AE) à dose pourrait voir leur risque de SUDEP diminué par rapport à ceux recevant le placebo.

**Méthodes :** Les essais randomisés contre placebo ayant évalué un AE dans le traitement en add-on des épilepsies pharmacorésistantes de l'adulte ont été sélectionnés à travers une recherche des bases de données MEDLINE et COCHRANE LIBRARY. Pour chaque essai sélectionné, nous avons extrait le nombre et les

causes de décès survenus chez les patients recevant : (i) un AE à des doses qui ont démontré une efficacité supérieure au placebo, (ii) un AE à dose non efficace, (iii) le placebo. Notre analyse primaire visait à comparer le nombre de SUDEP certaines ou probables observées chez les patients recevant un AE à dose efficace par rapport à celui observé sous placebo. La méthode de Mantel-Haenszel excluant les événements nuls a été utilisée.

**Résultats :** Les données concernant 33 décès, dont 20 SUDEP, ont été extraites à partir des 112 essais inclus. 18 décès ont été classés comme des SUDEP certaines ou probables et deux comme des SUDEP possibles. Les SUDEP certaines et probables, toutes les SUDEP et toutes les causes de décès étaient significativement moins fréquentes dans le groupe recevant un AE efficace que dans celui recevant le placebo, avec des odds ratios respectifs de 0,17 (95% CI 0,05-0,57,  $p = 0,0046$ ), 0,17 (0,05-0,57,  $p = 0,0046$ ), et 0,37 (0,17-0,81,  $p = 0,0131$ ). La fréquence de survenue des SUDEP certaines ou probables pour 1000 personnes-années était de 0,9 (95% CI 0,2-2,7) chez les patients recevant un AE à dose efficace et de 6,9 (3,8-11,6) chez ceux affectés au groupe placebo.

**Conclusion :** L'adjonction d'un traitement AE à dose efficace pourrait diviser par sept l'incidence des SUDEP par rapport au placebo chez les patients souffrant d'épilepsie pharmacoré-

sistante. Ce résultat apporte des arguments en faveur d'une gestion active du traitement des patients présentant des crises réfractaires.

## LAURÉATS DE LA FONDATION FRANÇAISE POUR LA RECHERCHE SUR L'ÉPILEPSIE EN 2011

### EVALUATION SYSTÉMATIQUE DU RISQUE DE DÉFICIT MNÉSIQUE PAR L'IRM FONCTIONNELLE AVANT CHIRURGIE DU LOBE TEMPORAL



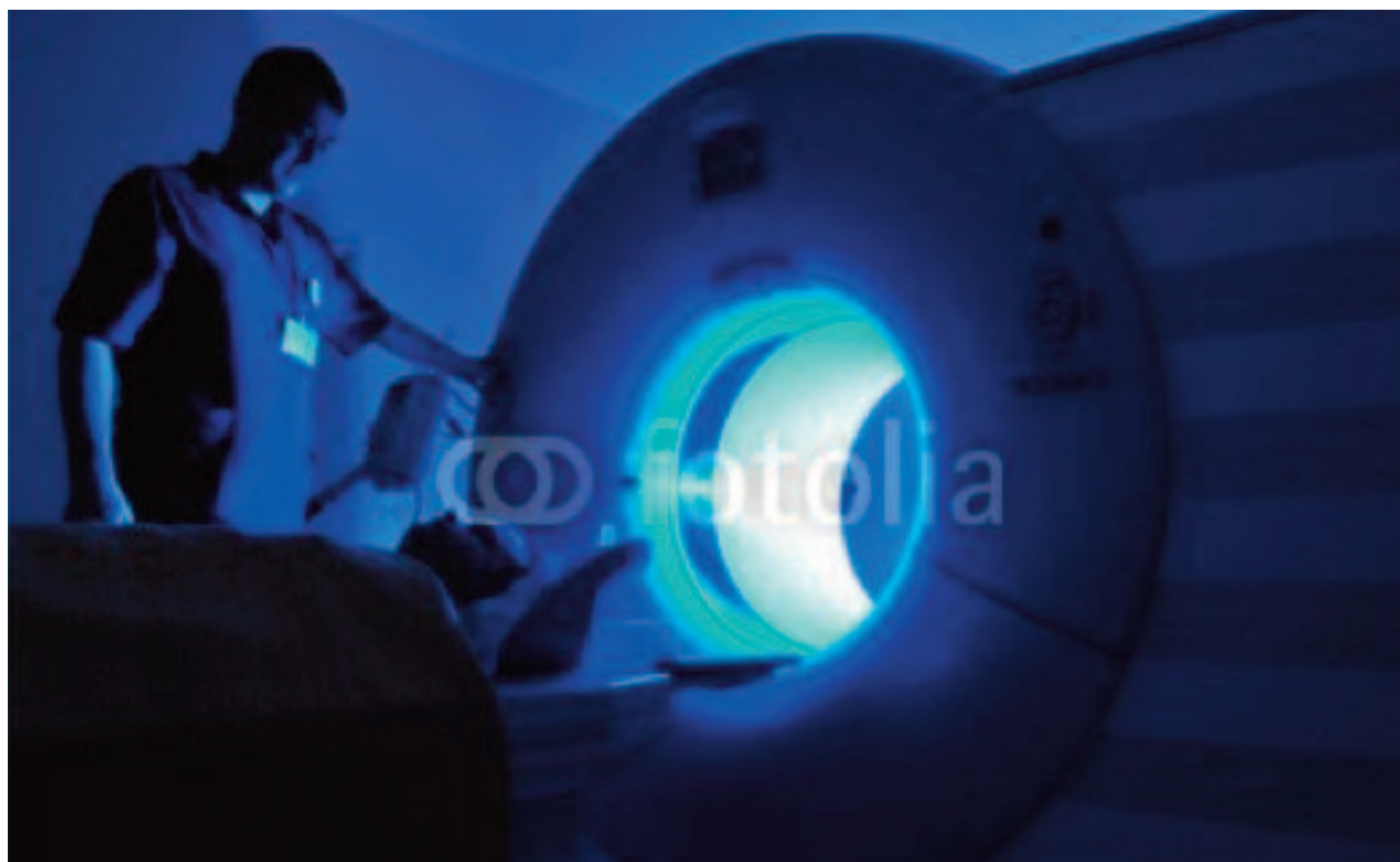
**Sophie DUPONT** (Paris 13) MCU-PH Unité d'épileptologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière.

Ce projet consistait à financer l'achat d'un vidéo-projecteur compatible avec l'IRM pour développer de façon systématique chez tous les patients, en dehors de la recherche clinique, un protocole d'évaluation préopératoire de la mémoire en IRM fonctionnelle (IRMf).

La chirurgie de l'épilepsie temporale médiale pharmacorésistante est une procédure efficace consistant à réséquer l'hippocampe épileptique et souvent sclérosé. Elle peut parfois entraîner des effets secondaires mnésiques invalidants compte tenu de l'implication connue de l'hippocampe dans la mémoire épisodique.

La prédiction du risque d'aggravation mnésique postopératoire est donc cruciale pour les patients et repose à ce jour sur deux examens : les tests neuropsychologiques préopératoires et le test (invasif) de Wada. Nous avons dans notre centre développé un protocole d'IRMf dédié à l'étude de la mémoire et démontré que ce protocole s'avérait supérieure au test de Wada dans la prédiction du devenir mnésique postopératoire. Notre désir est donc désormais d'implémenter ce protocole en routine clinique dans le bilan préchirurgical de tous les patients souffrant d'épilepsie temporale.

L'achat d'un matériel adapté à la projection du protocole dans l'aimant était le prérequis de l'implémentation en routine du protocole.





## EEG TRÈS HAUTE RÉOLUTION ET TRAITEMENT AVANCÉ DU SIGNAL DANS L'ÉVALUATION DES ÉPILEPSIES PARTIELLES PHARMACO-RÉSISTANTES (EPPR) SEVERES



**Isabelle MERLET** PhD

Chargée de Recherche INSERM - EPIC Dynamique des systèmes neuronaux dans l'épilepsie LTSI-INSERM U642 - Université de Rennes 1



**Arnaud BIRABEN** INSERM U642, LTSI, Equipe EPIC. Service de Neurologie, Unité d'Epileptologie CHU Rennes

Les enregistrements vidéo-EEG de scalp constituent l'un des principaux examens au cours de la phase I du bilan préchirurgical, dans les épilepsies partielles pharmacorésistantes (EPPR). Dans la pratique clinique courante ces enregistrements sont effectués au moyen d'un nombre réduit d'électrodes (25 à 32, rarement 64) et analysés de façon qualitative. Des progrès au cours de cette phase 1 peuvent encore être réalisés en perfectionnant les techniques d'acquisition EEG ainsi qu'en appliquant des méthodes avancées de traitement du signal. Grâce au soutien financier de la FFRE, nous allons pouvoir doter le service d'épileptologie clinique du CHU de Rennes (Hôpital Pontchaillou) d'un système d'acquisition EEG très Haute Résolution (EEG-tHR) offrant une couverture optimale de la tête (256 électrodes), avec une mise en place et une utilisation simplifiées. Cet équipement va donc nous permettre de réaliser des enregistrements EEG dans les meilleures conditions actuellement possibles (à la fois en terme de résolution temporelle et spatiale) et donc d'améliorer l'interprétation de ces enregistrements au cours du bilan préchirurgical de phase I. Par ailleurs, sur la base de ces enregistrements EEG réels, et sur la base de signaux EEG simulés à partir de modèles développés par notre équipe, nous pourrions évaluer les performances de nos nouvelles techniques de localisation de source (Birot et al. 2011), et comparer leur performance à celle des méthodes classiques implémentées dans la plupart des systèmes commerciaux d'analyse de l'EEG. A terme, cette étude pourrait permettre (i) de conforter les résultats des analyses qualitatives classiquement effectuées chez les patients épileptiques à partir des corrélations anatomo-électro-cliniques, (ii) de mieux délimiter les régions à explorer par électrodes intracérébrales (SEEG) et de diminuer parfois le nombre d'électrodes à implanter ou (iii) de

mettre en évidence dès la première phase du bilan des contre-indications chirurgicales, sans avoir recours aux enregistrements SEEG.

## APPORT DE L'ENREGISTREMENT VIDÉO-EEG PROLONGÉ DANS LA DÉTECTION DES CRISES NON CONVULSIVES DU SUJET ÂGÉ ET DANS LEUR PRISE EN CHARGE



**William SZURHAJ**, CHRU Lille, neurologue, MD, PhD



**Philippe DERAMBURE**, PU-PH, Neurologue, CHRU Lille

Si l'incidence des crises épileptiques augmente avec l'âge, elles restent encore sous-estimées. Pourtant, le diagnostic est important, du fait des complications potentielles des crises, convulsives ou non, sur des terrains fragilisés. Mais leur présentation est souvent trompeuse, fruste, difficile à distinguer parmi les multiples pathologies associées chez les patients âgés ; de plus, la sensibilité de l'électroencéphalogramme standard est faible, ne dépassant pas 35% après 65 ans. L'enregistrement vidéo-EEG prolongé permet d'améliorer la sensibilité de l'EEG ; mais, paradoxalement, cet examen est sous-utilisé dans cette population.

Nous souhaitons évaluer l'apport de l'exploration EEG-Vidéo de 24 heures par rapport à l'EEG standard, dans le diagnostic et la prise en charge des crises non convulsives du sujet âgé. Grâce au financement obtenu de la FFRE, nous allons pouvoir disposer de



2 stations mobiles d'acquisition de l'EEG, qui seront dédiées aux services de gériatrie et permettront d'enregistrer de façon continue l'EEG, couplé à la vidéo, chez les patients de plus de 65 ans suspects de crises non convulsives. Nous espérons que ces enregistrements permettront un meilleur diagnostic initial des crises non convulsives, et ainsi peut-être de diminuer la durée d'hospitalisation, le nombre d'hospitalisations futures, voire d'influer sur l'évolution cognitive de ces patients.

## EMOTIONAL VULNERABILITY IN TEMPORAL LOBE EPILEPSY «STRESS AS A PRECIPITANT OF SEIZURES»



**Fabrice BARTOLOMEI** (Marseille)  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier à  
l'université Aix-Marseille 2.  
Responsable médical de l'Hôpital Henri Gastaut/

Centre Saint-Paul et chercheur au sein de l'unité  
«Epilepsie & Cognition» ULR 751 à Marseille.  
Spécialisé dans le bilan préchirurgical des épilepsies.  
Recherche sur les réseaux neuraux des épilepsies  
partielles pharmacorésistantes et sur les émotions.  
Unité Epilepsie & Cognition, INSERM U 751,  
Aix-Marseille Université, Faculté de Médecine

**C**e projet vise à caractériser les troubles émotionnels et plus particulièrement les biais attentionnels au matériel émotionnel chez les patients ayant une épilepsie temporale. Nous avons en effet montré dans un travail préliminaire (Lanteaume et al, 09,011) que certains patients porteurs d'une épilepsie temporale étaient particulièrement sensibles aux facteurs émotionnels, stressants. Cette population de patients sont en majorité des femmes et ont souvent commencé ou aggravé leur épilepsie après un épisode biographique chargé émotionnellement. Les bases neurales de cette «vulnérabilité émotionnelle» restent mal connues. Nous avons pu montrer que ce sous-groupe de patients avait une réponse anormale aux informations émotionnelles et plus particulièrement une capture de l'information émotionnelle anormale aux tests comme le Stroop émotionnel.

Le projet actuel a pour objectif de mieux caractériser les altérations électrophysiologiques de ces patients en étudiant la connectivité fonctionnelle EEG de repos, les réponses évoqués lors de tâches attentionnelles comportant du matériel émotionnel et les réponses physiologiques (réponses électrodermales) lors de présentation de matériel émotionnel. Dans l'avenir, il est possible que des approches psychothérapeutiques ou/et pharmacologiques puissent être proposées spécifiquement à ce sous-groupe de patients.

## MULTI-SCALE APPROACH OF HIGH-FREQUENCY OSCILLATIONS UNDERLYING EPILEPSY AND COGNITION (MAHFO)



**Jean-Pierre LACHAUX**

Directeur de recherche à l'INSERM - au Centre  
de Recherche en neurosciences de Lyon - U1028

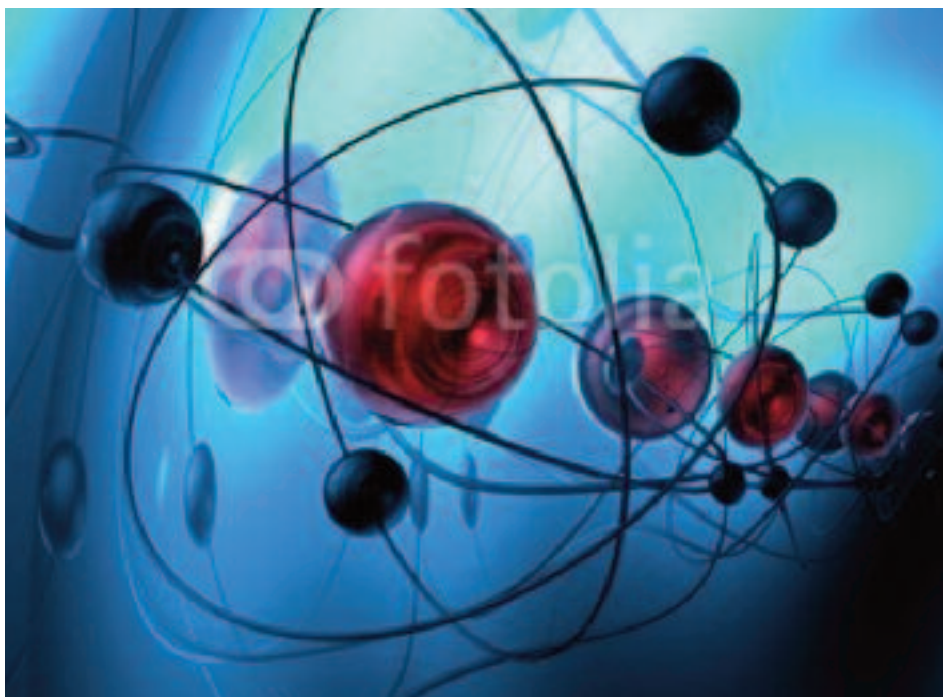
**L**e financement obtenu auprès de la FFRE va permettre l'acquisition d'un système d'acquisition de signaux électrophysiologiques isolant l'activité de neurones individuels chez l'homme.

Ces enregistrements, qui sont les plus fins que l'on puisse réaliser dans le cerveau humain, seront réalisés chez des patients implantés en vue d'une chirurgie de l'épilepsie, au C.H.U de Grenoble. La mise en place de ce dispositif est particulièrement importante pour deux raisons : d'abord, parce qu'il va être possible de détecter et d'étudier des phénomènes de synchronisation neuronale rapide, à des fréquences supérieures à la centaine de Hz.

Nous avons toutes les raisons de croire, sur la base d'études déjà publiées par d'autres groupes internationaux, que ces phénomènes sont précurseurs des crises d'épilepsie. En particulier, leur origine anatomique pourrait constituer un marqueur très fiable du réseau épileptogène, et guider ainsi de façon efficace la chirurgie. Par ailleurs, un autre type de synchronisation neuronale, dans des gammes de fréquence très proches, permet la communication entre neurones lors de l'accomplissement de processus cognitifs.

Nous avons - avec d'autres équipes étrangères - bien étudié cette synchronisation à un échelle spatiale moins fine, mais nous ne connaissons pas encore les mécanismes fins qui la génèrent.

Grâce à notre nouvel équipement, nous allons pouvoir étudier en détail ces mécanismes et les comparer à ceux - pathologiques - produits avant la crise. Nous aurons alors toutes les clefs pour comprendre les liens étroits reliant cognition et épilepsie.





LAURÉAT DU PRIX  
**VALÉRIE CHAMAILLARD**  
EN 2011  
(FONDATION DE FRANCE)

IDENTIFICATION D'UN  
FOYER CORTICAL ET DES  
NEURONES  
ICTOGENIQUES DANS UN  
MODELE GÉNÉTIQUE DE  
L'EPILEPSIE-ABSENCE



**Stéphane CHARPIER**

Professeur de Neurosciences à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC-Paris 6).  
Responsable de l'équipe « Dynamiques des réseaux neuronaux et excitabilité cellulaire »  
Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM-  
Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris).

**Existe-t-il un traitement neurophysiologique des informations sensorielles lors des absences ?**

L'absence typique constitue le prototype des épilepsies généralisées non-convulsives. Survenant le plus fréquemment chez l'enfant, la crise d'absence se manifeste par des décharges pointes-ondes sur l'ensemble du cortex cérébral, corrélées à une détérioration des processus conscients et des perceptions sensorielles. Bénéficiant d'un modèle génétique (rongeur) possédant de remarquables homologies avec la pathologie humaine, nous avons décrit, par des enregistrements EEG et intracellulaires combinés, les événements électrophysiologiques sous-tendant le déclenchement et la généralisation des paroxysmes corticaux. Nous avons identifié une sous-population de neurones pyramidaux, localisés au sein d'un foyer cortical somatosensoriel, dont l'hyperactivité et les décharges rythmiques précoces initient les crises<sup>1,2</sup>.

Notre projet sera de décrire pour la première fois les processus neurophysiologiques d'intégration sensorielle lors des crises. Nous étudierons chez le rat les propriétés intégratives du foyer et des neurones corticaux dont l'accroissement pathologique d'excitabilité conduit à une oblitération des perceptions sensorielles conscientes lors des crises. A l'aide d'enregistrements intracellulaires dans le foyer cortical, et des potentiels évoqués locaux, nous montrerons comment des stimuli somatosensoriels naturels sont intégrés dans le réseau et les neurones épileptogéniques, durant et en

dehors des crises. Les réponses sensorielles recueillies chez l'animal épileptique seront comparées à celles obtenues dans la région corticale homotypique d'animaux sains.

Ainsi, nous pourrions évaluer les propriétés fonctionnelles de la région corticale initiant les absences et identifier les possibles désordres électrophysiologiques, globaux (potentiels évoqués) et élémentaires (intracellulaires) associés à la « déconnexion » sensorielle lors des crises.

En parallèle, nous mènerons une étude clinique visant à mettre en évidence les modifications dans le traitement neurophysiologique des informations sensorielles chez l'enfant atteint d'épilepsie-absence.

Nous étudierons en particulier les caractéristiques des potentiels évoqués durant et en dehors des crises et nous les comparerons à ceux obtenus chez des sujets sains conscients ou non de la scène visuelle présentée.

1. Polack P-O, Guillemain I, Hu E, Deransart C, Depaulis A and Charpier S. Deep layer somatosensory cortical neurons initiate spike-and-wave discharges in a genetic model of absence seizures. *J Neurosci.* 27:6590-6599, 2007.

2. Polack P-O, Mahon S, Chavez M and Charpier S. Inactivation of the somatosensory cortex prevents paroxysmal oscillations in cortical and related thalamic neurons in a genetic model of absence epilepsy. *Cereb Cortex* 19:2078-91, 2009.



## LE POINT SUR LE RÉSEAU SENTINELLE MORTALITÉ EPILEPSIE (RSME)



En 2010, face au problème de la mortalité dans l'épilepsie, la Ligue Française Contre l'Epilepsie (LFCE) avec le soutien de la Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie (FFRE), a mis en place le Réseau Sentinelle Mortalité Epilepsie (RSME). Implanté sur tout le territoire national il est composé aujourd'hui de plus de 80 neurologues et neuropédiatres, chercheurs mais aussi de représentants de familles endeuillées.

### Quels sont les principaux objectifs du Réseau RSME ?

- Recenser les décès liés à l'épilepsie afin de décrire les causes et les circonstances de décès et identifier ainsi des décès potentiellement évitables par des mesures de prévention adaptées.
- Accompagner les familles touchées par un décès en leur proposant de rencontrer d'autres familles endeuillées ou de s'entre-

tenir avec un neurologue ou un neuropédiatre pour répondre à leurs questions.

- Informer les patients et leur famille sur les risques liés à l'épilepsie.

### Comment fonctionne-t-il ?

Ce réseau concerne l'ensemble des décès liés à l'épilepsie. En cas de survenue d'un décès, le neurologue peut aborder l'existence du réseau à l'occasion d'un entretien avec les proches du patient. Si la famille accepte de participer, le neurologue signale le décès au réseau. Les familles peuvent également prendre contact directement avec le centre coordonnateur. En cas de décès par mort soudaine et inattendue (SUDEP), après accord de la famille, un psychologue de l'étude proposera un entretien dans les 3 à 12 mois suivant le décès selon les modalités définies par les familles. Il comportera un entretien pour recueillir les besoins et attentes des familles et des questionnaires explorant les facteurs de risque de SUDEP (étude PRERIES).

### Quels sont les premiers résultats et les actions entreprises ?

Depuis sa mise en place effective en janvier 2010, grâce à la mobilisation de tous les acteurs impliqués dans l'accompagnement et la prise en charge des patients épileptiques, 35 signalements de décès ont été recensés et une dizaine d'entretiens ont pu être menés auprès des familles endeuillées. Ce réseau représente un espace de communication entre les professionnels, les patients et les associations, favorisant ainsi le dialogue patient-médecin autour de la mortalité liée à l'épilepsie. Un site web à destination des professionnels de santé

mais aussi du grand public a été développé sur le site de la LFCE. Accessible à l'adresse [www.mortalite-epilepsie.fr](http://www.mortalite-epilepsie.fr), ce site constitue un espace de ressources pour les patients et leurs familles mais aussi pour les professionnels confrontés aux décès. Il regroupe des documents d'information sur les activités du réseau et recherches en cours sur la mortalité, sur les SUDEP, mais aussi sur la thématique du deuil. Une rubrique "familles endeuillées" a été créée. Les familles pourront y retrouver des informations sur la mortalité liée à l'épilepsie mais aussi les contacts des associations de familles endeuillées. La création de ce lieu d'échanges et de ressources représente un point d'appel pour rompre l'isolement des familles.

**Des informations sont également disponibles sur le site de la FFRE. Une plaquette RSME est mise à disposition à la demande. Elle est un premier niveau d'information sur le réseau pour que neurologues, généralistes, urgentistes... signalent les décès et comprennent l'importance de notre démarche. Elle est disponible sur le site FFRE et LFCE des Journées Françaises de l'Epilepsie à Bordeaux.**

Si vous souhaitez devenir correspondants réseau, si vous souhaitez des informations complémentaires sur le réseau, si vous souhaitez signaler un décès vous pouvez contacter le centre coordonnateur à l'adresse suivante : [rsme@chu-montpellier.fr](mailto:rsme@chu-montpellier.fr)  
Vous trouverez également plus d'informations sur le site : [www.mortalite-epilepsie.fr](http://www.mortalite-epilepsie.fr)

**Dr Marie-Christine PICOT** CHU Montpellier



Retrouvez nos prochains appels à candidatures et appels d'offres sur nos sites Internet :

[www.lfce.fr](http://www.lfce.fr)  
[www.fondation-epilepsie.fr](http://www.fondation-epilepsie.fr)

### Ligue Française Contre l'Epilepsie

Secrétariat de la LFCE - ANT Congrès  
154 avenue de Lodève - 34070 Montpellier  
Tél : 04 67 10 92 23  
[secretariat-lfce@ant-congres.com](mailto:secretariat-lfce@ant-congres.com)

### Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie

9, avenue Percier - 75008 PARIS  
Tél : 01 47 83 65 36 - Fax : 01 40 61 01 44  
[ffre@fondation-epilepsie.fr](mailto:ffre@fondation-epilepsie.fr)