

Epilepsie

Maturation cérébrale et maladies du développement

résumé de la conférence du Pr. Yehezkel Ben-Ari¹

La conférence du Pr Ben-Ari a traité de la chronologie des événements du développement du cerveau : des cellules indifférenciées subissent des phases successives de prolifération, de migration, de différenciation et de construction de réseaux. A l'issue du processus de développement on estime à 10^{15} le nombre de connections entre neurones. A chaque phase du développement, des facteurs divers vont pouvoir agir.

« Le développement du cerveau est un processus où aucun rendez-vous ne doit être manqué. »

Les épilepsies d'origine développementales, c'est-à-dire suite à un défaut de migration des neurones corticaux, représentent 20 à 30% des cas d'épilepsie.

L'utilisation de modèles animaux chez lesquels une « mutation » est injectée durant la gestation permet de juger de la sévérité de la mutation.

Migration neuronale

L'orateur rappelle une donnée fondamentale : les neurones qui ne migrent pas gardent des propriétés de cellules jeunes. Il souligne par ailleurs que dans beaucoup de systèmes, les récepteurs de neurotransmetteurs sont présents dans les neurones avant la formation de synapses.

Le Pr Ben-Ari et son équipe ont étudié la communication des neurones en migration : ces neurones sont-ils capables de communiquer avant même que des synapses ne se forment ?

Ces neurones en effet sont sensibles à l'environnement lors de leur migration. Le GABA et le glutamate, deux neurotransmetteurs, sont capables de moduler la migration. Un antagoniste (molécule qui empêche l'activation d'un récepteur par son neurotransmetteur en bloquant la fixation de ce dernier) de ces transmetteurs diminue la migration des neurones. L'injection expérimentale de molécules anti-épileptiques pendant la gestation chez des modèles animaux montre que certaines d'entre elles provoquent des retards de migration.

Formation des synapses

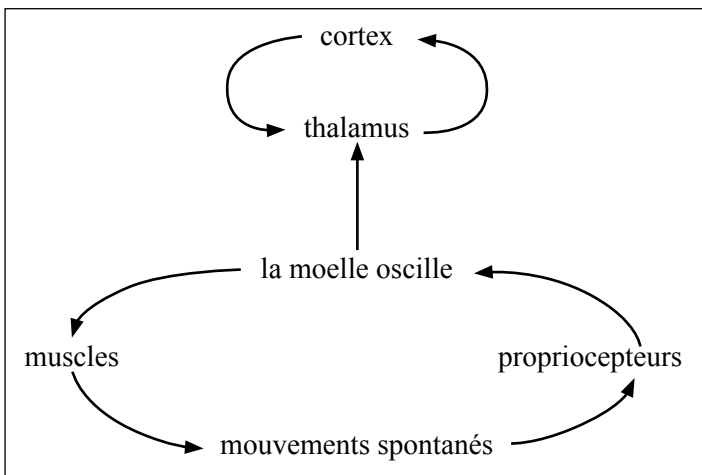
Les synapses que forment les neurones entre eux peuvent être excitées ou inhibées. Le glutamate et le GABA exercent leur action respectivement excitatrice et inhibitrice par l'activation de canaux qui vont laisser passer sélectivement des ions sodium, chargés positivement, ou des ions chlorure, chargés négativement. Les cellules matures contiennent moins de chlorure de sodium que leur environnement immédiat. Ainsi lorsque le glutamate active les canaux sodium et qu'ils s'ouvrent, les ions sodium entrent dans le neurone et le dépolarisent, ce qui correspond à un événement excitateur. Les canaux chlorure, activés sous l'effet du GABA, laissent entrer des charges négatives, ce qui a un effet hyperpolarisant et inhibiteur sur l'activité du neurone. Chez les cellules jeunes, cependant, la concentration en chlore est plus forte que chez les cellules matures. Et le GABA a alors un effet excitateur.

En conséquence, des molécules qui agissent sur les récepteurs au GABA auront un effet opposé chez une mère et son fœtus. C'est le cas des benzodiazépines (anxiolytiques). Le cerveau du fœtus a une spécificité par rapport au cerveau de la mère.

En outre le GABA a une activité inhibitrice transitoire dans le cerveau en formation du fœtus : juste avant l'accouchement simultanément à la sécrétion d'ocytocine qui déclenche les contractions utérines.

Rôle de l'ocytocine : chez les fœtus, il existe des récepteurs à l'ocytocine mais pas d'ocytocine. Lors de l'accouchement, il y a libération par la mère d'ocytocine. Cette hormone a un effet neuroprotecteur : elle met en quelque sorte les neurones du fœtus en hibernation et les rend plus résistants à l'anoxie : sans oxygène, les neurones d'un adulte survivent environ deux minutes tandis que chez le fœtus ils peuvent survivre jusqu'à 45 min dans les mêmes conditions. Il est à noter que les diurétiques abaissent les concentrations extracellulaires d'ions chlorure et sodium et donc augmentent également la résistance à l'anoxie.

¹ Directeur de INSERM U29-INMED, Parc Scientifique de Luminy, Marseille



(Trends in neuroscience, Pattern oscillators : from spinal cord to centre)

Formation de réseaux neuronaux

« Les circuits immatures jouent une seule et même mélodie au départ » : pour toutes les espèces animales et, à au moins une phase du développement, les neurones présentent une phase de décharges synchrones. Les neurones qui se dépolarisent ensemble se connectent ensemble.

Lexique

Synapse : les connections entre neurones

Neurotransmetteurs : la transmission de l'information au niveau des synapses est assurée par des molécules, les neurotransmetteurs (GABA, Glutamate...), qui se fixent sur des récepteurs et déclenchent l'activation ou l'inhibition d'événements neuronaux.



Epilepsies et régression autistique : aspects cliniques

résumé de la conférence du Dr Alexis Arzimanoglou¹

Le conférencier traite des problèmes diagnostiques et thérapeutiques de l'épilepsie chez le sujet atteint d'un syndrome autistique :

- S'agit-il seulement d'un trouble du comportement ou d'un équivalent épileptique évoquant une absence atypique ? Il est parfois difficile de trancher tant les symptômes sont fugaces ou trompeurs. Seule la signature électrique de la crise à l'EEG pourra emporter la conviction du praticien.
- Selon les statistiques de la littérature en méta-analyse le pourcentage de personnes atteintes d'autisme qui présentent une épilepsie varie de 5 à 38 pour cent. Cette épilepsie est un facteur aggravant pour l'évolution et la conduite d'un traitement mettant en œuvre des techniques d'intervention dans le domaine de la communication sociale et du comportement. Les périodes d'absence ou leurs équivalents constituent un obstacle supplémentaire à l'acquisition des outils du comportement social surtout en intervention précoce.
- La survenue des manifestations épileptiques évolue selon une chronologie bimodale : les premiers signes

apparaissent vers 5 ans puis, après quelques années de calme, ils vont réapparaître à l'adolescence.

- Le traitement médical recourt aux mêmes médicaments que ceux utilisés chez l'enfant non-autiste. La nécessité de traiter est évidente quand on sait que les crises d'épilepsie aggravent d'environ dix fois la symptomatologie du handicap lié à l'autisme. Une forme bénigne, l'épilepsie focale rolandique, a été décrite : sa durée d'évolution est d'environ trois ans avant qu'elle ne disparaisse spontanément. Une autre forme est l'épilepsie avec pointes-ondes continues du sommeil.
- Dans la perspective évolutive du développement de l'enfant il faut intégrer un fait important : la durée de l'épilepsie est le facteur aggravant du handicap.
- Dans les formes focales il faut recourir le plus tôt possible au traitement chirurgical ce qui entraîne une amélioration significative du pronostic évolutif de la personne atteinte d'autisme.

En conclusion il faut traiter la personne atteinte d'autisme le plus tôt possible après diagnostic et bilan par une équipe compétente en épileptologie.

¹ neuropédiatre, Hôpital Robert Debré, Paris et CTRS – Institut des Epilepsies de l'Enfant et l'adolescent (IDEE), Lyon
www.fondation-idee.org