

Lauréats FFRE et LFCE 2013

de la recherche en épileptologie



Pr Fabrice
BARTOLOMEI



L'épileptologie est une discipline médicale difficile et pour laquelle nos connaissances progressent lentement. Cette progression ne peut se faire sans une recherche forte et la LFCE est engagée dans un partenariat ancien et fidèle pour soutenir les équipes françaises.

Cette année, la LFCE a pu financer deux bourses de recherche d'un montant de 30 000 euros sur un an. Cette année, les lauréats des bourses LFCE sont Angélique Peret (INSERM U901, Marseille) pour ses travaux sur le rôle des récepteurs Kainate dans la genèse des activités épileptiformes dans un modèle d'épilepsie du lobe temporal et Marion Jalabert (INSERM U901, Marseille) pour ses travaux sur la répression du foyer épileptogène par approche génétique dans un modèle animal d'hétérotopie en bande sous-corticale.



Pr Franck
SEMAH



Cette année 2013, la FFRE a attribué quatre prix de recherche dans des domaines très variés, puisqu'ont été financés des projets de recherche, que vous découvrirez dans les pages qui suivent, sur les épilepsies de l'enfant, la génétique, l'électrophysiologie et la neuropsychologie.

Par ailleurs, la FFRE a poursuivi ses efforts de financement de la recherche en soutenant un programme commun avec la LFCE sur l'étude des morts subites chez les patients avec une épilepsie (projet SUDEP de Marie-Christine Picot, déjà présenté dans ces pages).

La FFRE a aussi continué ses actions en lançant, en collaboration avec la FRC, en cette fin d'année 2013, un nouvel appel à projet d'un montant de 50 000 euros sur la recherche sur l'épilepsie.

Tous ces projets ont été rendus possibles grâce à des dons, des legs et subventions et nous espérons pouvoir garder le même niveau de soutien financier l'an prochain.

LAURÉATS 2013 DE LA FFRE

PRIX MARION-CLIGNET ÉPILEPSIES PHARMACORÉSISTANTES



Agathe LAURENT

Service Épilepsie, Sommeil et Explorations fonctionnelles neuropédiatriques, Lyon
Hôpital Femme-Mère-Enfant, Groupement hospitalier Est, Hospices civils de Lyon

COGNITION SOCIALE ET RÉGULATION ÉMOTIONNELLE CHEZ L'ENFANT ATTEINT D'ÉPILEPSIE TEMPORALE PHARMACORÉSISTANTE : ÉTUDE DES TROUBLES ET DE LEUR CORRÉLATION

Les enfants avec épilepsie du lobe temporal présentent des troubles de la régulation émotionnelle avec une prévalence plus élevée que dans la population tout venant. Dans le cadre d'un projet pilote, notre objectif est d'étudier chez ces enfants les corrélations entre des performances sociocognitives et des troubles de la régulation émotionnelle. Les compétences sociocognitives, à la base des interactions sociales, et nécessaires à leur stabilité, se développent précocement. On connaît le rôle précoce du cortex temporal dans leur développement et l'effet perturbateur d'une épilepsie du lobe temporal pharmacorésistante sur leur organisation. Un déficit de reconnaissance des émotions peut conduire à des interactions sociales peu fiables entre l'enfant et son entourage. Les conséquences de ce type d'interaction sur le développement social de l'enfant avec épilepsie ne sont pas connues. C'est dans ce contexte que nous avons élaboré un protocole d'évaluation

des compétences sociocognitives (émotions, regard, humour) et des troubles de la régulation émotionnelle (dépression, anxiété, tempérament cyclothymique). Nos résultats préliminaires montrent que les patients (nombre de patients = 10, épilepsie du lobe temporal pharmacorésistante) vs témoins, répondent plus souvent de façon inattendue aux tâches "regard" et "humour" et qu'ils ont des scores plus élevés aux échelles de dépression et d'anxiété. Par ailleurs, les performances sociocognitives sont corrélées avec les scores aux questionnaires évaluant les troubles de la régulation émotionnelle.

Ces résultats confirment l'intérêt de poursuivre l'investigation des différents processus mentaux impliqués dans la cognition visuo-sociale et dans l'adaptation de l'individu à son milieu social. Nous souhaitons pouvoir confirmer ces résultats par une étude sur un plus grand échantillon d'enfants avec épilepsie du lobe temporal pharmacorésistante.



Dr Luc VALTON

Service de Neurologie & d'Explorations fonctionnelles du système nerveux, Pôle Neurosciences, Hôpital Rangueil, CHU Toulouse

LES FAST RIPPLES COMME NOUVEAUX BIOMARQUEURS DE LA ZONE ÉPILEPTOGÈNE DANS L'EXPLORATION DES ÉPILEPSIES PARTIELLES PHARMACORÉSISTANTES

Les épilepsies focales ou partielles sont réfractaires au traitement médical dans 30 % des cas. La définition de la zone épileptogène nécessite parfois une exploration invasive par enregistrement intracérébral de l'EEG (SEEG). Ces dernières années, une série d'études chez l'animal et chez l'Homme a suggéré que certaines oscillations très courtes à très haute fréquence (> 250 Hz), appelées *fast ripples* (FR), pourraient être des biomarqueurs particulièrement intéressants de la zone épileptogène. Les FR pourraient ainsi fournir de précieux renseignements lors de la SEEG. Elles sont présumées être plus faciles à enregistrer à partir de microélectrodes (des microfilaments de 25-50 microns de diamètre) que des macroélectrodes utilisées dans les SEEG. L'objet de la présente étude est d'évaluer l'utilité de

quantifier les FR à l'aide de microélectrodes pour définir la zone épileptogène.

Les FR seront enregistrées chez tous les patients bénéficiant d'une SEEG consécutivement et ayant donné leur accord sur une période de 24 mois (18 patients inclus au total).

L'utilité de quantifier les FR sera évaluée en comparant le nombre de FR enregistrées dans la zone épileptogène présumée et dans la même aire cérébrale controlatérale. L'intérêt d'utiliser des microélectrodes sera évalué en comparant la valeur pronostique des FR enregistrées sur les microélectrodes et les macroélectrodes.

Le bénéfice pour les patients épileptiques sera une meilleure définition de la zone épileptogène et la possibilité d'identifier celle-ci plus rapidement.

III PRIX PAYS ÉMERGENTS



**Dr Reham
KHALAF**

Faculté de
Sciences et
Médecine,
An-Najah
National Uni-
versity, Nablus,
Palestine

LES CAUSES MOLÉCULAIRES DE SYNDROMES ÉPILEPTIQUES PARMILA POPULATION PALESTINIENNE : VERS LA CONSTRUCTION D'UNE BASE DE DONNÉES DES GÈNES DE L'ÉPILEPSIE ET DES MUTATIONS POUR LE DÉVELOPPEMENT FUTUR DES SERVICES DE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

L'épilepsie est une des maladies neurologiques les plus courantes, elle affecte environ 1 à 1,5 % de la population générale. Par conséquent, elle est considérée comme un problème majeur de santé. Les progrès de la recherche dans la dernière décennie montrent que certains syndromes épileptiques de l'Homme ont une cause génétique. L'épilepsie génétique signifie que la cause fondamentale est la mutation des gènes. Un certain nombre de syndromes épileptiques suit une hérédité mendélienne et peut être identifié par des tests génétiques. Parmi les Arabo-Palestiniens, la structure de la famille étendue, associée aux mariages consanguins, résulte dans l'accumulation des maladies génétiques ayant des modes

héréditaires spécifiques. Ainsi, les efforts de mise en œuvre pour identifier les causes génétiques des maladies sont essentiels si nous voulons améliorer la prestation des soins de santé dans cette société.

Dans ce projet, nous cherchons à identifier les causes génétiques de l'épilepsie chez les Palestiniens. Un diagnostic précis peut avoir des effets positifs en termes de tests de diagnostic fournissant des informations sur le pronostic, l'évolution future probable de la maladie et servant de base pour la consultation génétique familiale. En outre, cette recherche pourrait ouvrir le champ de la découverte de nouveaux gènes de syndromes épileptiques, ajoutant une valeur scientifique importante à ce projet.

III PRIX VALÉRIE-CHAMAILLARD SENIOR (SOUS L'ÉGIDE DE LA FONDATION DE FRANCE)



**Dr
Stéphane
AUVIN**

Hôpital Robert-
Debré, Paris
Inserm U676
& Neurologie
pédiatrique

ÉTUDES DES MÉCANISMES CONDUISANT À LA FACILITATION DE L'ÉPILEPTOGENÈSE LORS DE LA STIMULATION DES TOLL-LIKE RÉCEPTEURS VIRAUX DE TYPE 3

Les crises fébriles sont des crises épileptiques observées au cours de la fièvre chez 2 à 5 % des enfants. Le plus souvent, il s'agit d'un événement bénin. Mais deux problèmes se posent aux médecins qui voient ces enfants. Le premier problème est celui des récurrences régulières des crises fébriles chez 20 à 30 % d'entre eux. Le second problème est celui des conséquences à long terme. Les crises fébriles prolongées ont été identifiées comme un facteur de risque de développer une épilepsie du lobe temporal à l'âge adulte (épilepsie la plus fréquente chez les adultes).

Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer l'histoire naturelle de la survenue d'une épilepsie temporale à l'âge adulte faisant suite à la présence de crises fébriles prolongées au cours de l'enfance est indispensable afin d'identifier des cibles thérapeutiques. Des données issues de la recherche expérimentale,

comme de la recherche génétique, suggèrent que l'inflammation fait partie des facteurs contribuant aux conséquences des crises fébriles.

Nous utilisons au sein de notre laboratoire une stimulation d'un récepteur de l'immunité innée mimant une infection virale dans des modèles de crises épileptiques et d'épilepsie afin de mieux comprendre les mécanismes induisant des crises fébriles ou induisant le développement d'une épilepsie temporale. Le choix de ces méthodes est basé sur le fait que 70 % des fièvres impliquées dans les crises fébriles sont d'origine virale. Nous utiliserons une approche expérimentale pour identifier le rôle de l'inflammation et pour identifier des cibles de traitement. L'objectif ultime de ce travail conduira au développement de traitements qui protègent de la répétition des crises fébriles et/ou de protection des enfants ayant eu des crises fébriles prolongées afin d'éviter le développement d'une épilepsie temporale.

LAURÉATS 2013 DE LA LFCE



**Angélique
PERET**

Doctorante
à l'Institut de
Neurobiologie
de la Méditer-
ranée (INMED),
Équipe du
Dr Valérie
CRÉPEL,
Inserm U901,
Marseille

RÔLE DES RÉCEPTEURS KAÏNATE DANS LA GENÈSE DES CRISES DANS UN MODÈLE ANIMAL D'ÉPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL

L'épilepsie du lobe temporal représente une forme grave et souvent intractable d'épilepsie dans laquelle l'hippocampe joue un rôle central. Cette pathologie se définit par la présence de crises récurrentes et spontanées ainsi que par la présence d'activité intercritique entre les crises.

Ce type d'épilepsie est très souvent associé à un remaniement synaptique, notamment au niveau du gyrus denté dont les fibres mossues bourgeonnent et établissent des synapses glutamatergiques excitatrices aberrantes au niveau des cellules granulaires. Cette plasticité réactive induit un changement dans la nature de la transmission synaptique au niveau de ce réseau récurrent aberrant. En effet, dans ces conditions pathologiques, la transmission synaptique est largement portée par des

récepteurs glutamatergiques de type kaïnate qui génèrent des événements à cinétique lente, absents en condition naïve. Il est bien connu qu'une injection de kaïnate induit chez l'animal naïf des crises de type limbique. Cependant et paradoxalement, le rôle des récepteurs kaïnate post-synaptiques, activés par le glutamate endogène chez des animaux chroniquement épileptiques, n'a toujours pas été démontré.

L'hypothèse à la base de mon projet de thèse est que la présence des récepteurs kaïnate aberrants pourrait jouer un rôle majeur dans la genèse des crises.

Cette hypothèse est basée sur les derniers travaux de l'équipe montrant que l'activation des synapses opérant *via* les récepteurs kaïnate génère une décharge neuronale soutenue et rythmique (Artinian et al. 2011).



**Marion
JALABERT**

Post-
doctorante à
l'Institut de
Neurobiologie
de la Méditer-
ranée (INMED),
Inserm U901,
Marseille

RÉPRESSION DU FOYER ÉPILEPTOGENÈSE PAR UNE APPROCHE GÉNÉTIQUE CHEZ UN MODÈLE ANIMAL D'HÉTÉROTOPIE EN BANDE SOUS-CORTICALE

Chez l'enfant, on estime que 25 à 40 % des épilepsies sont associées à la présence d'anomalies corticales.

La mutation du gène DCX codant une protéine indispensable à la migration cellulaire est responsable d'un type de malformation corticale appelée hétérotopie en bande sous-corticale. Cette malformation se caractérise au niveau anatomique par l'accumulation de neurones dans la substance blanche sous le cortex normotopique et peut être reproduite chez le rongeur (rat DCX-KD) grâce à l'utilisation d'ARN interférents dirigés contre le gène DCX. À l'instar de ce qui est observé chez les patients, plusieurs zones d'ombre persistent quant à la zone de genèse de ces crises chez les rats

DCX-KD, à savoir s'il s'agit de l'hétérotopie ou du cortex normotopique.

Dans un premier temps, je propose d'identifier cette zone par des approches d'électrophysiologie *in vivo*. Cette identification sera cruciale pour développer, dans un second temps, une approche thérapeutique consistant à rendre "silencieuse" la zone d'initiation identifiée. Mon second objectif sera donc d'observer *in vivo* l'impact de la suppression d'activité de la zone d'initiation des crises sur le profil d'activité de celles-ci. Les résultats de ce travail pourraient permettre d'ouvrir de nouvelles solutions alternatives pour traiter ces épilepsies souvent pharmacorésistantes et difficilement opérables.



www.fondation-epilepsie.fr

Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie
28, rue Tronchet - 75009 PARIS
Tél : 01 47 83 65 36
Fax : 01 40 61 01 44
ffre@fondation-epilepsie.fr



www.lfce.fr

Ligue Française Contre l'Épilepsie
Secrétariat de la LFCE - ANT Congrès
154 avenue de Lodève - 34070 Montpellier
Tél : 04 67 10 92 23
secretariat-lfce@ant-congres.com