

30 ANS DE LA FFRE: 30 ANS DE RECHERCHE SUR L'ÉPILEPSIE, BILANS ET PERSPECTIVES



24 MARS 2022

CENTRE SÈVRES, PARIS
COLLOQUE ANIMÉ PAR CÉCILE COUMAU

Suivez-nous: Twitter:@FFREpilepsie /Facebook: @fondationepilepsie #Purpleweekffre #30ANSFFRE #ColloqueFFRE





INTRODUCTION PAR DOMINIQUE FELTEN, PRÉSIDENT DE LA FFRE







I. LA FFRE ET LA RECHERCHE







I. LA FFRE ET LA RECHERCHE



BERNARD ESAMBERT,

FONDATEUR ET PRÉSIDENT D'HONNEUR

DE LA FFRE



I. LA FFRE ET LA RECHERCHE



ETIENNE AUDINAT

PRÉSIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE LA

FFRE ET DIRECTEUR DE RECHERCHE AU

CNRS

Quelles avancées pour la connaissance de l'épilepsie, sa prise en charge et pour les patients?



Depuis 30 ans...

- Croissance exceptionnelle des nos connaissances sur les mécanismes moléculaires et cellulaires cérébraux qui dysfonctionnent dans les épilepsies.
- Les progrès de la génétique ont permis l'identification de mutations responsables de plusieurs formes d'épilepsie
- Les méthodes d'exploration fonctionnelle (SEEG, Imagerie cérébrale) ont beaucoup progressé (aide au diagnostic, à la chirurgie)

Mais...

- Le pourcentage de patients pour lesquels les anti-épileptiques disponibles sont sans effet ne baisse pas.
- Il existe encore des disparités territoriales importantes pour la prise en charge des patients.

30 ans de financement de la recherche



Depuis 30 ans la FFRE a financé plus de 100 projets pour soutenir 6 grands axes de recherche

1/ Comprendre les mécanismes Impliqués dans l'apparition ou la sévérité de crises. 4/ Des techniques innovantes pour le diagnostic.

2/ Identifier des cibles pour de nouveaux traitements.

5/ Contrôler l'épilepsie.

3/ Etudier les déterminants de l'épilepsie, de la génétique à l'épidémiologie.

6/ Améliorer la qualité de vie des patients et leur prise en charge.

Les projets les plus marquants



Exemples d'avancées financées par la FFRE

Axe 4: Des techniques innovantes pour le diagnostic

Projet: Anticipation et contrôle des crises d'épilepsie (1999)



Michel LE VAN QUYEN, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB), Sorbonne Université, Inserm, CNRS, Paris

Nouvelles méthodes mathématiques appliquées à l'analyse des signaux EEG permettant de prédire plusieurs minutes à l'avance la survenue des crises.

Plus de 20 après la FFRE a apporté une nouvelle aide à M Le Van Quyen pour le développement de nouveaux dispositifs embarqués (écouteurs-EEG).

Les projets les plus marquants



Exemples d'avancées financées par la FFRE

Axe 6: Améliorer la qualité de vie des patients et leur prise en charge **Projet**: Description et analyse des parcours de soins pour une meilleure prise en charge de l'épilepsie (2019)



Adeline Degremont, Recherche en Pharmaco-épidémiologie et Recours aux soins, Université de Rennes 1 et EHESP

Exploitation du Système National des Données de Santé. Faire des recommandations sur la prise en charge afin d'assurer l'égalité territoriale, de minimiser les ruptures dans la chaîne des soins, et de réduire le nombre de prises en charge inappropriées.

Les projets les plus marquants



Exemples d'avancées financées par la FFRE

Axe 4: Des techniques innovantes pour le diagnostic

Projet: Des électrodes non-magnétiques pour l'épilepsie (2014)



Christophe Bernard, Institut de Neurosciences des Systèmes, Inserm, Université de Marseille.

Appel à projets « Epilepsie-Chimie », Projet d'interface en collaboration avec l'Université de Bordeaux (G Hadziioannou, Chimie) et l'Ecole des Mines de St Etienne (G Malliaras, Bio-électronique).

Développer de nouvelles électrodes non-magnétiques à base de polymères organiques permettant de combiner EEG et imagerie par résonnance magnétique (IRM)

Quel avenir pour la recherche sur l'épilepsie ?



Dans 30 ans...

- L'avancée de nos connaissances sur la structure des molécules qui fonctionnent ou dysfonctionnent dans le cerveau va permettre de trouver de meilleurs médicaments anti-épileptiques.
- Médecine personnalisée, dispositifs embarqués, suivi en temps réel de paramètres physiologiques (biomarqueurs, EEG...)
- Progrès majeurs en intelligence artificielle pour traiter des données complexes et nombreuses. Analyse en temps réel, prévoir, contrôler...
- Agir dans le cerveau pour contrôler (application locale de médicaments, stimulation profonde) ou soigner (thérapie cellulaire).
- Nécessité d'interagir avec les autres disciplines (chimie, physique, mathématique, sciences humaines et sociales...).









TÉMOIGNAGE

ANNE-SOPHIE BEAUVALLET,

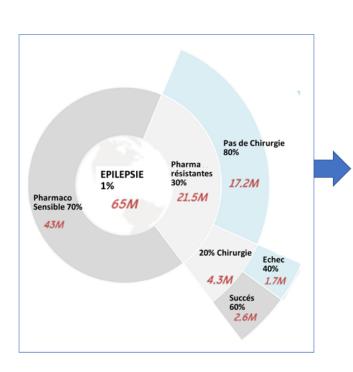
PATIENTE



PR FABRICE BARTOLOMEI,
NEUROLOGUE, CHEF DU SERVICE
D'EPILEPTOLOGIE ET RYTHMOLOGIE CÉRÉBRALE
HÔPITAL DE LA TIMONE, MARSEILLE



Pharmacorésistance, Inopérabilité, Chirurgie-Résistance: Grands challenges du futur

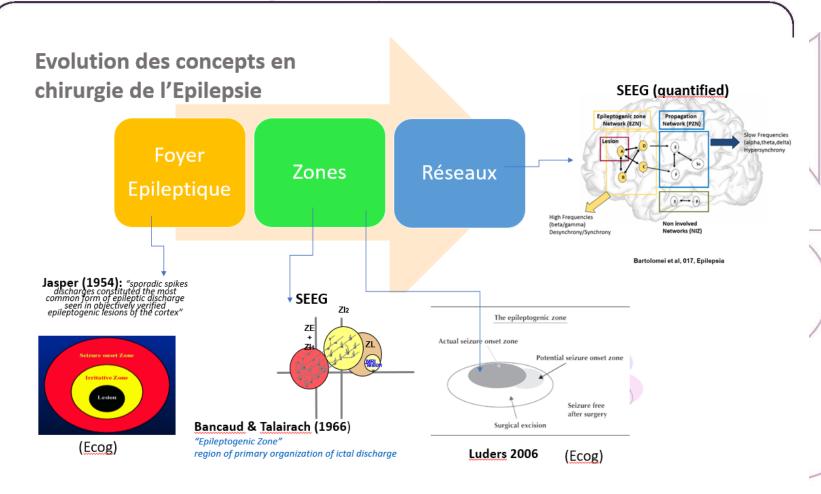


- Nouveaux mdédicaments (CBD; mTOR targeted treatments, new compounds, immunotherapy)
- Thérapie génique, médecine de précision



- Amélioration des techniques de cartographie/diagnostic
- Amélioration des techniques de chirurgie de l'épilepsie
- (RF-thermoSEEG, LITT..)
- Meilleure prédiction du résultat chirurgical (modélisation ++)
- Amélioration des techniques de neurostimulation invasive/non invasive (VNS, DBS, RNS, TCS..)







Notion de Réseaux Epileptogènes

- Affectant les systèmes anatomo-fonctionnels du cortex et des régions sous corticales
- Zone épileptogène: nœuds les plus pathologiques
- Nécessité d'impacter le réseau au lieu de faire une résection/action focale

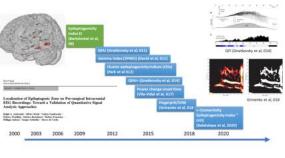
PZ EZ

CRITICAL REVIEW AND INVITED COMMENTARY

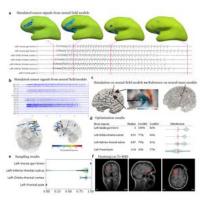
Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis

*†Fabrice Bartolomei 👵 *†Stanislas Lagarde, ‡\$Fabrice Wendling, *†Aileen McGonigal, *Viktor Jirsa, ¶Maxime Guye, and *Christian Bénar

Epilepoia, ***(*):1-17, 2017



Methods for Quantifying the Epileptogenic Zone Network from SEEG

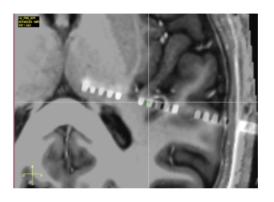


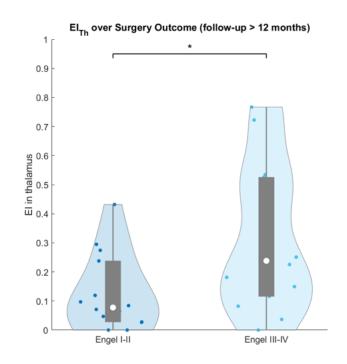
Modélisation par cerveau virtuel (VEP) Rhu EPINOV Project



Le rôle épileptogène du Thalamus dans les Epilepsies Focales Pharmacorésistantes

• Enregistrements intracérébraux du Thalamus (pulvinar)



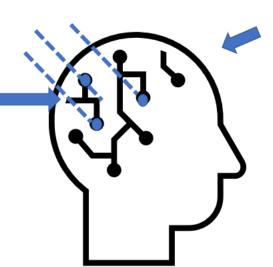


Guye et al, Brain. 2006 Jul;129(Pt 7):1917-28; Arthuis et al, Brain. 2009 Aug;132(Pt 8):2091-101, Pizzo et al, Neurology 2021



Comment agir sur les réseaux épileptogènes ?

Détruire certains noeuds (RF-SEEG thermocoagulation , LITT)



Neuromodulation

Neurostimulation (DBS, VNS, Hipp stim, RNS, tDCS)



La <u>thermocoagulation</u> par radiofréquence (RF-TC guidée par SEEG) comme technique thérapeutique





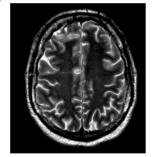
thermocoagulation

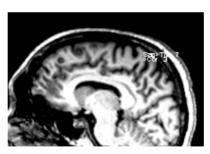


Micro-lesions







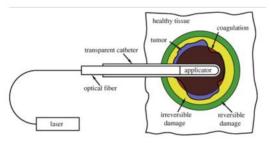


23% libres de crises et 58% de répondeurs un an après le RF-TC guidé par SEEG (Bourdillon et al, Review, 018)

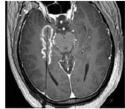
Guenot M et al, Adv Tech Stand Neurosurg 2011;36:61–78. Schmitt Fcet al Epilepsia 2011;52:101–105 Cossu et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:611–617. Cossu et al. J Neurosurg 2015;123:1358–1367 al. Neurology 2008;71:1719–1726. Bourdillon et al. Epilepsia 2018;59(00):1–9., Contento et al. 201



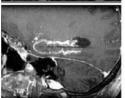
Thérapie thermique interstitielle au laser (LITT)



Fasano et al, 2010

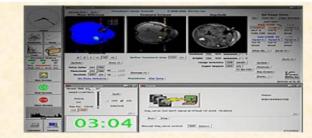






Post Ablation MRI

- Minimalement invasif (électrode/canule)
 Moins de risque hémorragique
- Accès à une structure profonde difficile à atteindre
- Guidage par IRM (précision++)
- · Sécurité des régions voisines

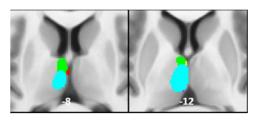


Laser Ablation Software provides real-time imaging of the procedure to the surgeon to measure temperatures.

Wu et al, Epilepsia 019 (58% Engel 1; 2 ans)



Stimulation cérébrale profonde (DBS)

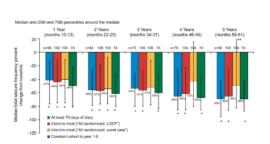






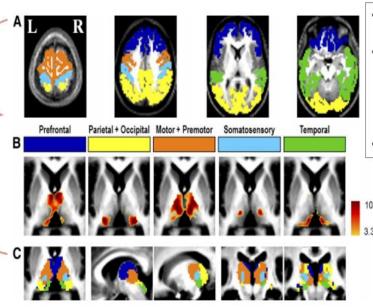


- Essai contrôlé SANTE (Fisher et al, 010; Salanova et al, 2015)
- Approbation européenne et américaine
- Stimulation bilatérale, cyclique
- Résultats à long terme : 16% de SF ; 68% de répondeurs
- Bonne tolérance, amélioration de la qualité de vie
- Peut être combiné avec le VNS
- Etude France en cours d'analyse (Coord Pr <u>Chabardes</u>)



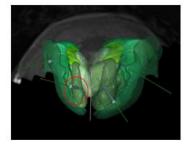


Stimulation thalamique et cibles <u>neuro-anatomiques</u>



Zhang et al. , J. Neurophysiol , 2008

- Différents secteurs/noyaux thalamo-corticaux
- Le choix de la cible thalamique doit être adapté à l'anatomie fonctionnelle des crises en fonction de la connectivité de ces noyaux.
- · Cibles combinées ?



Pulvinar Stimulation in Epilepsy: a Pilot Study (PULSE) (start july 2021) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04692701

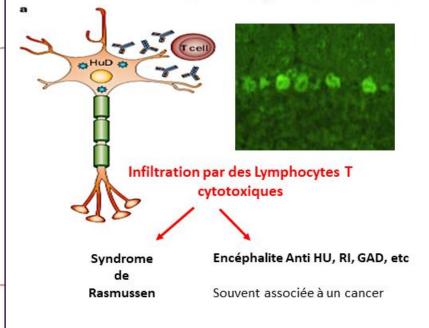
- Étude pilote ouverte
- Marseille (France)
- 12 patients atteints d'épilepsie focale Echec de l'ANT-DBS ou/et du VNS
- PUm DBS: stimulation continue, 130 Hz, 90 ms



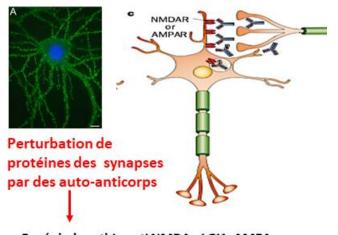
PR VINCENT NAVARRO,
RESPONSABLE DE L'UNITÉ D'ÉPILEPSIE ET DE
L'UNITÉ D'EEG, HÔPITAL PITIÉ SALPÊTRIÈRE
À PARIS



Epilepsies associées à une encéphalite auto-immune



Traitements immunosuppresseurs agissant sur les lymphocytes T (cyclophosphamide, tacrolimus, ...) +/- inhibiteur spécifique de cytokines



Encéphalopathie anti NMDAr, LGI1, AMPAr, GABA_Ar...

Traitements immuno-modulateurs agissant sur les anticorps (Immunoglobulines humaines polyvalentes, échanges plasmatiques) agissant sur les lymphocytes B (antiCD20...)



Épilepsies auto-immunes

- Epilepsie sévère pharmacorésistante
 - Une cause majeure d'épilepsie sans cause préalable (de novo)
 - Chez l'adulte et l'enfant
 - Inefficacité des traitements antiépileptiques
 - Efficacité (variable) des traitements immuno-modulateurs
 = Traitement « curatif »
- En l'absence de traitement précoce: risque de séquelles (mort des neurones)
 - Notamment fragilité accrue des hippocampes



Cohorte d'encéphalites auto-immunes avec épilepsie

84 encéphalites auto-immunes confirmées

Etude réalisée dans l'Unité d'épilepsie adulte et la réa neurologique Hôpital Pitié-Salpêtrière 2006 à 2018

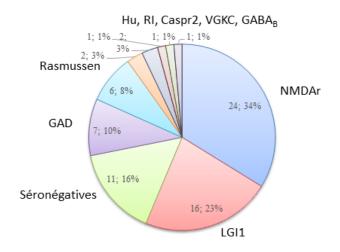
70 encéphalites autoimmunes avec crises épileptiques

8 Syndromes de Rassmussen 58 encéphalites avec auto-anticorps identifié

> Cousyn et al, 2021 Epileptic Disorder



Fréquence des différents types d'encéphalites autoimmunes avec épilepsie



71 patients

Cousyn et al, 2021 Epileptic Disorder



Des tableaux variés

Selon la présentation des crises Selon l'EEG Selon l'IRM

Ac anti-Hu

- Crises focales simples motrices (toniquesdystoniques longues, myoclonies continues) ou temporales internes
- Rythme de fond ralenti, ondes lentes diffuses, foyer lent temporal, anomalies intercritiques et crises frontales et temporales
- HS temporal interne et frontal

Encéphalites de Rasmussen

- Crises focales motrices et sensitives, CTCG, EDM focal et généralisé dans l'évolution
- Foyer lent, anomalies intercritiques et crises de topographie surtout frontale
- HS étendus et atrophie hémisphérique

Ac anti-GAD

- Crises temporales internes et CTCG
- Anomalies intercritiques et crises temporales
- HS temporal interne et atrophie hippocampique

Ac anti-VGKC indifférenciés

- Crises focales temporales internes complexes et motrices simples (clonies, EDM focal)
- Rythme de fond ralenti, ondes delta diffuses, foyer lent et anomalies intercritiques frontaux
- HS temporal interne

Ac anti-CASPR2

- CTCG durant l'installation puis crises temporales internes complexes
- Anomalies intercritiques temporales
- HS temporal interne

Ac anti-Ri

- * Etats de mal confusionnels, crises motrices complexes
- Rythme de fond ralenti, foyer lent, anomalies intercritiques et crises temporales
- HS étendus (temporal interne, insula, pôle temporal)

Ac anti-GABA_B-R * CTCG et EDM généralisé

- CTCG et EDM généralise durant la phase d'installation.
- Rythme de fond ralenti, ondes delta monomorphes diffuses
- Absence d'anomalie

Caractéristiques cliniques •, EEG • et IRM •

crises motrices sil

Séronégatives

- CTCG et crises focales,
 EDM focal et généralisé
 intial
- Rythme de fond ralenti, ondes delta diffuse, anomalies intercritiques temporales
- HS temporal interne et atrophie hippocampique

Groupe anti-LGI1

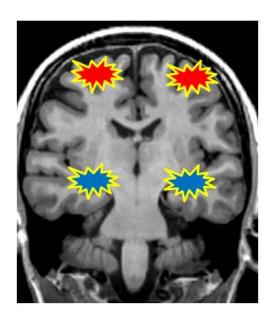
- Crises brachio-faciales toniques-dystoniques brèves et crises temporales internes
- Déflexion lente frontocentrale controlatérale des crises
- HS temporal interne et atrophie hippocampique

Groupe anti-NMDA-R

- CTCG initialement puis crises motrices simples
- Rythme de fond ralenti, ondes delta diffuses volontiers monomorphes et rythmiques, EDB
- HS punctiformes souscorticaux et cérébelleux assez spécifiques



Crises dans l'encéphalopathie liée à des anticorps anti-LGI1 : 2 principales cibles corticales



Le cortex moteur

⇒ Crises toniques-dystoniques caractéristiques

L'hippocampe

⇒ troubles de la mémoire

Et crises temporales internes

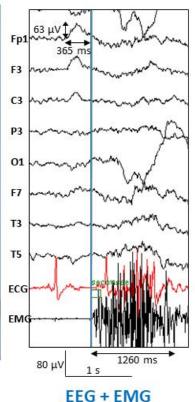
Lai et al., 2010; Irani et al., 2010; Navarro et al, Brain 2016



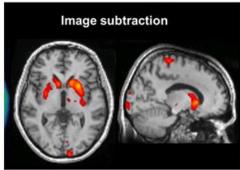
Identifier les caractéristiques de l'encéphalopathie liée à des anticorps anti-LGI1



Vidéo





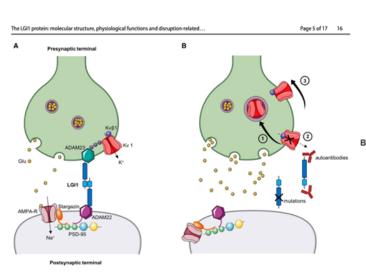


EEG + EMG

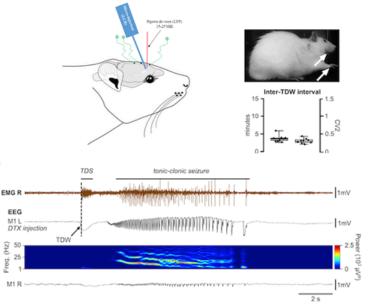


Comprendre les mécanismes à l'origine des crises dans l'encéphalopathie liée aux anti-LGI1

Le blocage de canaux potassiques spécifiques produit les mêmes symptômes



Baudin, Cousyn and Navarro. Cellular and Molecular Life Sciences, 2022



Baudin, ... and Navarro. Progress in Neurobiology, 2022



Perspectives

- Identifier les mécanismes inflammatoires d'épilepsies présumées dysimmunes chez adultes et enfants
 - FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome)
 - New onset Refractory Status Epilepticus (NORSE)
 - Syndrome de Rassmussen
 - Épilepsies liées à des encéphalites « séro-négatives »



Perspectives

 Constituer une bio-banque (sérum, LCR) d'une large cohorte française d'épilepsies présumées auto-immunes

(Protocole COLETTE; promotion AP-HP)

- Réaliser des dosages spécifiques dans des laboratoires de recherche en immunologie
 - Cytokines (Pr Gorochov, Salpêtrière)
 - Analyse des lymphocytes
 - Identification de nouveaux anticorps





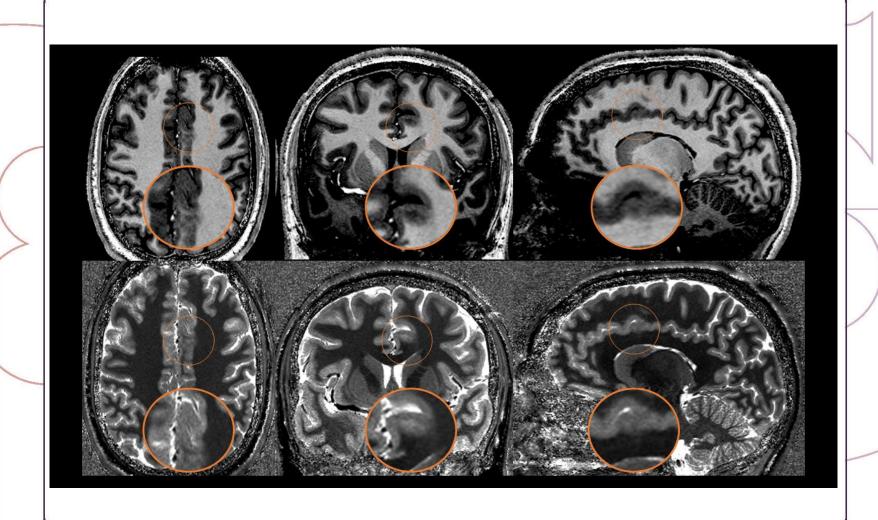
Progrès de l'IRM





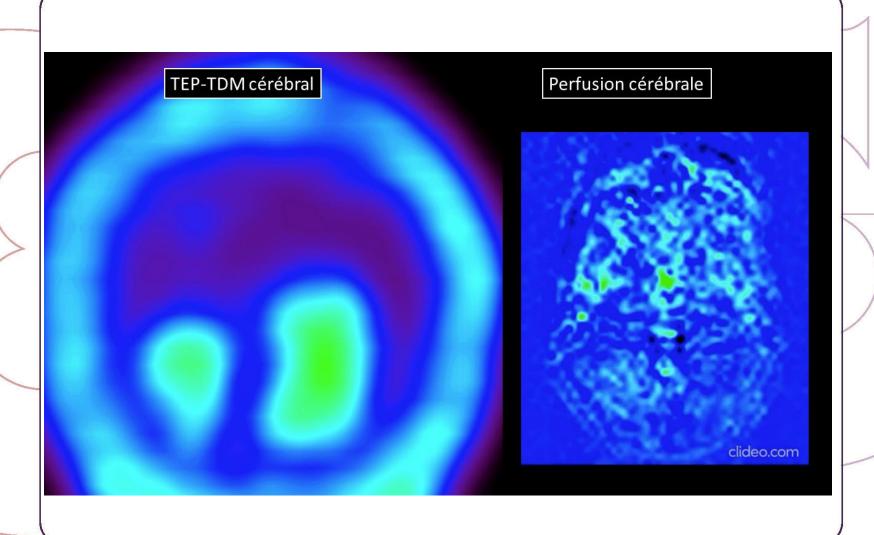
Progrès de l'IRM





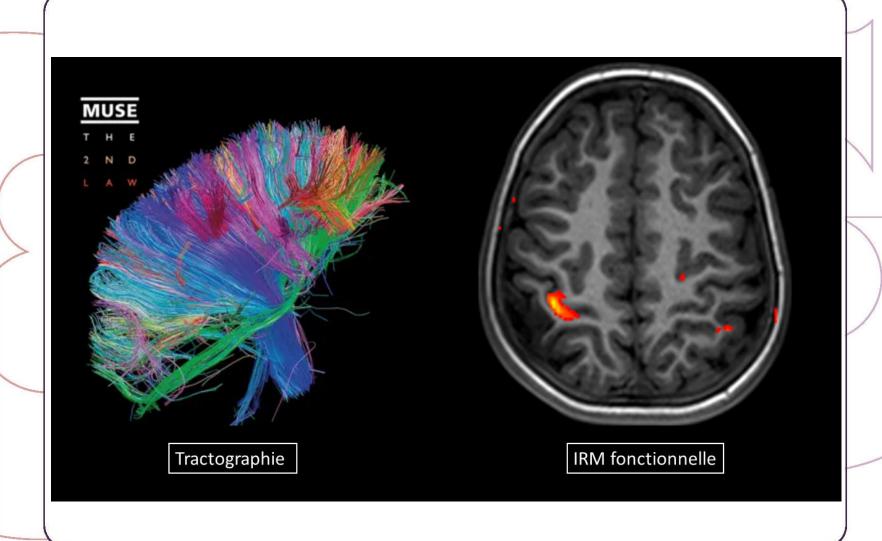
Progrès de l'IRM





Progrès de l'IRM





II. AVANCÉES DE LA RECHERCHE SUR LES ÉPILEPSIES DES ADULTES



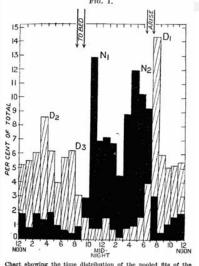
CHRISTOPHE BERNARD
INSTITUT DE NEUROSCIENCES
DES SYSTÈMES À MARSEILLE

Apport de la connaissance des rythmes circadiens et multidiens pour la prédiction des crises



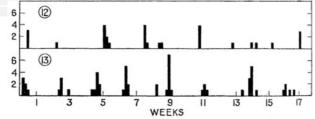
CRISES ET RYTHMES

Circadien

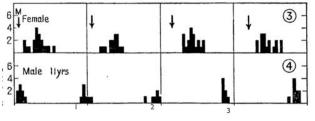


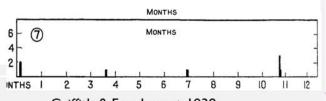
Langdon-Down MRB, W.TIME OF DAY IN RELATION TO CONVULSIONS IN EPILEPSY. The Lancet 1929;213:1029-1032

Multidien



Regular rhythms with recurrence of fits at various intervals.

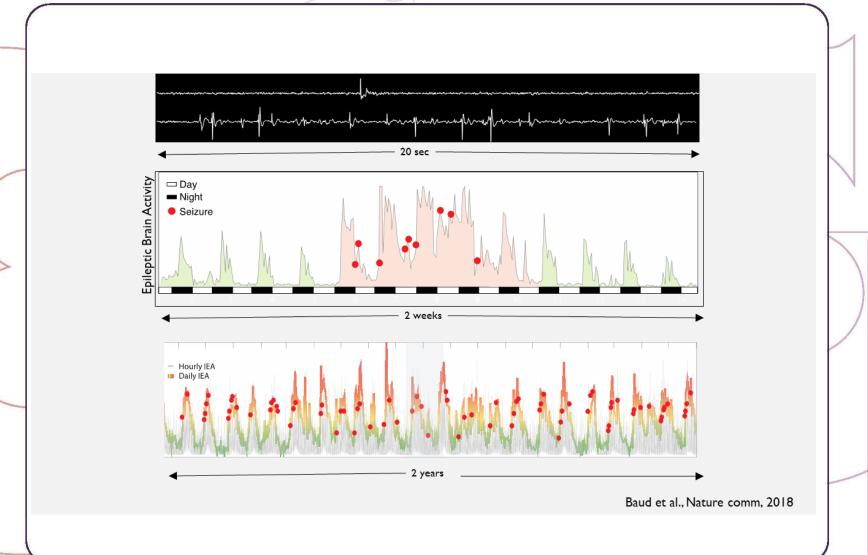




Griffith & Fox, Lancet, 1938

Apport de la connaissance des rythmes circadiens et multidiens pour la prédiction des crises



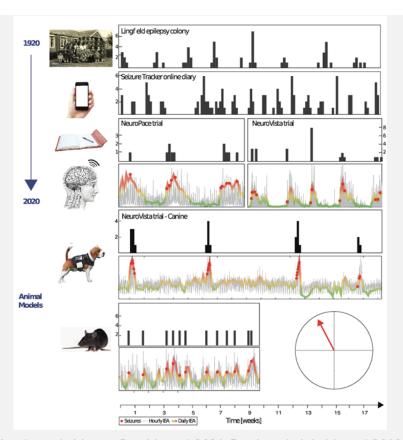


Apport de la connaissance des rythmes circadiens et multidiens pour la prédiction des crises



CYCLES MULTIDIENS

Universels



Karoly et al., Nature Rev Neurol, 2021, Baud et al., Adv Neurol 2019

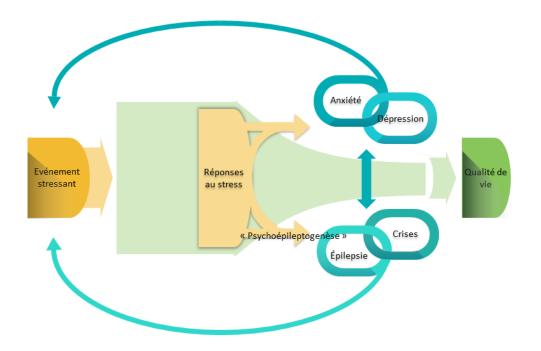
II. AVANCÉES DE LA RECHERCHE SUR LES ÉPILEPSIES DES ADULTES



PR FABRICE BARTOLOMEI,
NEUROLOGUE, CHEF DU SERVICE
D'EPILEPTOLOGIE ET RYTHMOLOGIE CÉRÉBRALE
HÔPITAL DE LA TIMONE À MARSEILLE



Rôle du stress et des expériences de vie traumatisante, dans l'Epilepsie



I Kotwas et al

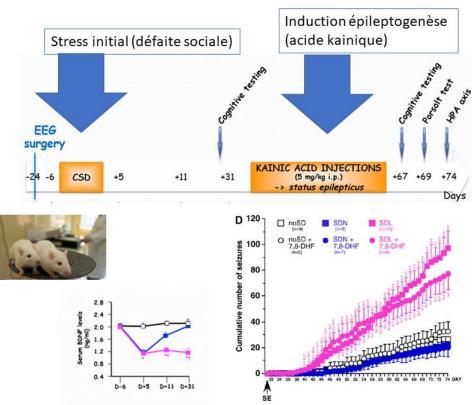


Modèle Expériemntal mêlant évènement stressant initial et induction d'une épileptogenèse

Predicting and Treating Stress-Induced Vulnerability to Epilepsy and Depression

Christel Becker, PhD, ^{1,2,3,4}
Elodie Bouvier, PhD, ^{1,2,3}
Antoine Ghestem, BS, ^{5,6}
Safia Siyoucef, PhD, ^{5,6}
Damien Claverie, MSc, MD, ^{1,2,3,7}
Françoise Camus, BS, ^{1,2,3}
Fabrice Bartolomei, PhD, MD, ^{5,6}
Jean-Jacques Benoliel, PhD, ^{1,2,3,8} and Christophe Bernard, PhD^{5,6}

Ann Neurol, 2015





Etude sur la sensibilité au stress émotionnel des epilepsies temporales

Table 1 Characteristics of participants.

Emo-TLE group Other-TLE group (n = 14) (n = 21)					
Education level (vears) 11.7 (2.3) 12.2 (1.9) 12.7 (2.6) Sex (M, F) M: 4, F: 13 M: 8, F: 6 M: 7, F: 14 State—Trait Anxiety Inventory State 32.2 (8.6) 32.3 (9.6) 32.8 (8.5) Trait 41.9 (8.7) 40.5 (8.9) 39.1 (7.2) Beck depression inventory 5.1 (3.8) 6 (4.5) 5.6 (5.3) Side of epilepsy (R, L) R: 8, L: 9 R: 7, L: 7 — Ictal emotional symptoms 13 7 — Initial emotional event 9 0 — Epilepsy duration (years) 12.6 (9) 17.2 (13.9) — Seizure frequency (/month) 13.1 (19.6) 11.8 (19.6) — IQ 90.3 (14.3) 84.8 (9.1) — Total Verbal 88.6 (14.2) 87.1 (5.7) — Nonverbal 91.3 (14.8) 86.6 (14.1) — Stroop (classic) 39.6 (8.8) 37.6 (11.5) — Etiology Hippocampal sclerosis 6 5 — How donn't have a cognit ha	Characteristic			_	
Sex (M, F) M: 4, F: 13 M: 8, F: 6 M: 7, F: 14 State—Trait Anxiety Inventory 32.2 (8.6) 32.3 (9.6) 32.8 (8.5) Trait 41.9 (8.7) 40.5 (8.9) 39.1 (7.2) Beck depression inventory 5.1 (3.8) 6 (4.5) 5.6 (5.3) Side of epilepsy (R, L) R: 8, L: 9 R: 7, L: 7 — Ictal emotional symptoms 13 7 — Initial emotional event 9 0 — Epilepsy duration (years) 12.6 (9) 17.2 (13.9) — Seizure frequency (/month) 13.1 (19.6) 11.8 (19.6) — IQ 90.3 (14.3) 84.8 (9.1) — Total Verbal 88.6 (14.2) 87.1 (5.7) — Nonverbal 91.3 (14.8) 86.6 (14.1) — Stroop (classic) 39.6 (8.8) 37.6 (11.5) — Etiology — How does not be a common of the common of					
Inventory State 32.2 (8.6) 32.3 (9.6) 32.8 (8.5) Trait 41.9 (8.7) 40.5 (8.9) 39.1 (7.2) Beck depression inventory 5.1 (3.8) 6 (4.5) 5.6 (5.3) Side of epilepsy (R, L) R: 8, L: 9 R: 7, L: 7 - Ictal emotional symptoms 13 7 -					
State 32.2 (8.6) 32.3 (9.6) 32.8 (8.5) Trait 41.9 (8.7) 40.5 (8.9) 39.1 (7.2) Beck depression inventory 5.1 (3.8) 6 (4.5) 5.6 (5.3) Side of epilepsy (R, L) R: 8, L: 9 R: 7, L: 7 — Ictal emotional symptoms 13 / — Initial emotional event 9 0 — Epilepsy duration (years) 12.6 (9) 17.2 (13.9) — Seizure frequency (/month) 13.1 (19.6) 11.8 (19.6) — IQ 90.3 (14.3) 84.8 (9.1) — Total Verbal 88.6 (14.2) 87.1 (5.7) — Nonverbal 91.3 (14.8) 86.6 (14.1) — Stroop (classic) 39.6 (8.8) 37.6 (11.5) — Etiology — — Hippocampal sclerosis 6 5 — How does not be a cognit Normal MRI 3 5 — Laura	_				
Beck depression inventory S.1 (3.8) 6 (4.5) 5.6 (5.3) Side of epilepsy (R, L) R: 8, L: 9 R: 7, L: 7		32.2 (8.6)	32.3 (9.6)	32.8 (8.5)	
Side of epilepsy (R, L) R: 8, L: 9 R: 7, L: 7 — Initial emotional symptoms 13 / — Initial emotional event 9 0 — Epilepsy duration (years) 12.6 (9) 17.2 (13.9) — Seizure frequency (/month) 13.1 (19.6) 11.8 (19.6) — IQ 90.3 (14.3) 84.8 (9.1) — Total Verbal 88.6 (14.2) 87.1 (5.7) — Nonverbal 91.3 (14.8) 86.6 (14.1) — Stroop (classic) 39.6 (8.8) 37.6 (11.5) — Etiology — Hippocampal sclerosis 6 5 — How does not consider the constant of the const		, ,	, ,	39.1 (7.2)	
Initial emotional symptoms 13		* *	, ,	5.6 (5.3)	
Initial emotional event 9			R: 7, L: 7	_	
Epilepsy duration (years) 12.6 (9) 17.2 (13.9) — Seizure frequency (/month) 13.1 (19.6) 11.8 (19.6) — IQ 90.3 (14.3) 84.8 (9.1) — Total Verbal 88.6 (14.2) 87.1 (5.7) — Nonverbal 91.3 (14.8) 86.6 (14.1) — Stroop (classic) 39.6 (8.8) 37.6 (11.5) — Etiology —— Hippocampal sclerosis 6 5 —— Other lesion 8 4 —— Normal MRI 3 5 —— Laura Laur			7	_	
Seizure frequency (/month) 13.1 (19.6) 11.8 (19.6) — IQ 90.3 (14.3) 84.8 (9.1) — Total Verbal 88.6 (14.2) 87.1 (5.7) — Nonverbal 91.3 (14.8) 86.6 (14.1) — Stroop (classic) 39.6 (8.8) 37.6 (11.5) — Etiology — Hippocampal sclerosis 6 5 — How does not consider the construction of co			•	_	
IQ 90.3 (14.3) 84.8 (9.1) — Total Verbal 88.6 (14.2) 87.1 (5.7) — Nonverbal 91.3 (14.8) 86.6 (14.1) — Stroop (classic) 39.6 (8.8) 37.6 (11.5) — Etiology —— Hippocampal sclerosis 6 5 —— Other lesion 8 4 —— Normal MRI 3 5 —— Laura La			, ,	_	
Total Verbal 88.6 (14.2) 87.1 (5.7) — Nonverbal 91.3 (14.8) 86.6 (14.1) — Stroop (classic) 39.6 (8.8) 37.6 (11.5) — Etiology —— Hippocampal sclerosis 6 5 —— Other lesion 8 4 4 —— Normal MRI 3 5 —— Laura L		, ,	,	_	
Verbal 88.6 (14.2) 87.1 (5.7) — Nonverbal 91.3 (14.8) 86.6 (14.1) — Stroop (classic) 39.6 (8.8) 37.6 (11.5) — Etiology — — Hippocampal sclerosis 6 5 — How does not consider the constant of the constan	_	90.3 (14.3)	84.8 (9.1)	_	
Nonverbal 91.3 (14.8) 86.6 (14.1) — Stroop (classic) 39.6 (8.8) 37.6 (11.5) — Etiology —— Hippocampal sclerosis 6 5 — Other lesion 8 4 — cognit Normal MRI 3 5 — Laura La					
Stroop (classic) 39.6 (8.8) 37.6 (11.5) — Etiology — — Hippocampal sclerosis 6 5 — Other lesion 8 4 — cognit Normal MRI 3 5 — Laura La	Verbal	88.6 (14.2)	87.1 (5.7)	-	
Etiology	Nonverbal	91.3 (14.8)	86.6 (14.1)	- 500	
Etiology	Stroop (classic)	39.6 (8.8)	37.6 (11.5)	- FLSE	
Other lesion 8 4 – cognit Normal MRI 3 5 – Laura La	Etiology			_	
Other lesion 8 4 — cognit Normal MRI 3 5 — Laura La	Hippocampal sclerosis	6	5	- How	
Normal MRI 3 5 — Laura La	Other lesion	8	4		
	Normal MRI	3	5	— Laura	

Note. Values represent means (SD) or numbers.

Prédominance Féminine p = 0.05

L'Epilepsie débute dans un contexte de stress émotionnel P=0.004



How do cognition, emotion, and epileptogenesis meet? A study of emotional cognitive bias in temporal lobe epilepsy

Laura Lanteaume a.b., Fabrice Bartolomei c.d.e.f., Mireille Bastien-Toniazzo a.b

*Laboratoire Parole et Langage, CNRS, Aix-en-Provence, Fit *Université de Provence, Aix-en-Provence, França

INSERM U751, Laboratoire de Neurophysiologie et Neuropsychologie, Marseille, France

"CHU Timone, Service de Neurophysiologie Clinique, Assistance Publique des Hilpitaux de Marseille, Marseille, Fra

47



Les experiences infantiles traumatisantes sont plus fréquentes chez les patients épileptiques

Epilepsy Research 135 (2017) 43-49



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres



CrossMark

K. Labudda et al.

All patients (n = 120)

43.3

21.7

% at least one disorder % at least one affective % at least one anxiety

Current psychiatric disorders in patients with epilepsy are predicted by maltreatment experiences during childhood

Kirsten Labudda^{a,b,*}, Dominik Illies^{a,b}, Cornelia Herzig^a, Katharina Schröder^a, Christian G. Bien^b, Frank Neuner^a

- a Bielefeld University, Department of Psychology, Bielefeld, Germany
- b Epilepsy Center Bethel, Krankenhaus Mara, Bielefeld, Germany

ABSTRACT

Purpose: Childhood maltreatment has been shown to be a risk factor for the development of psychiatric disorders. Although the prevalence of psychiatric disorders is high in epilepsy patients, it is unknown if childhood maltreatment experiences are elevated compared to the normal population and if early maltreatment is a risk factor for current psychiatric comorbidities in epilepsy patients. This is the main purpose of this study.

factor for current psychiatric comorbidities in epilepsy patients. This is the main purpose of this study, Methods: Structured interviews were used to assess current Asis I diagnoses in 120 epilepsy patients from a tertiary Epilepsy Center (34 TLE patients, 86 non-TLE patients). Childhood maltreatment in the family and peer victimization were assessed with validated questionnaires. Patients' maltreatment scores were compared with those of a representative matched control group. Logistic regression analysis was conducted to assess the potential impact of childhood maltreatment on current psychiatric comorbidity in epilepsy patients.

Results: Compared to a matched control group, epilepsy patients had higher emotional and sexual maltreatment soores. Patients with a current psychiatric diagnosis reported more family and peer maltreatment than patients without a psychiatric distorder. Family maltreatment stores predicted the likelihood of a current psychiatric disorder. TLE patients did not differ from non-TLE patients according to maltreatment experiences and rates of current psychiatric.

Conclusion: Our findings suggest that in epilepsy patients emotional and sexual childhood maltreatment is experienced more often than in the normal population and that early maltreatment is a general risk factor for psychiatric comorbidities in this group.

Table 2
CTQ results: Epilepsy patients compared to the control group.

	Epilepsy patients (n = 120)	Control group (n = 120)	statistics
CTQ total score, M (SD) CTQ emotional abuse score, M (SD) CTQ emotional neglect score, M (SD) CTQ physical abuse score, M (SD) CTQ sexual abuse, M (SD) emotional abuse, n (%) emotional neglect*, n (%) physical abuse*, n (%) sexual abuse*, n (%) sexual abuse*, n (%)	28.65 (10.31) 7.88 (3.75) 8.88 (3.78) 6.08 (2.73) 5.83 (2.45) 25 (20.8) 17 (14.2) 13 (10.8) 12 (10.0)	26.47 (6.05) 6.20 (1.96) 9.53 (4.39) 5.73 (1.85) 5.17 (.70) 10 (8.3) 11(9.2) 12 (10.0) 3 (2.5)	$\begin{split} t &= 2.01, p = 0.046 \\ t &= 4.33, p < 0.001 \\ t &= -1.23, p = 0.220 \\ t &= 1.16, p = 0.246 \\ t &= 2.83, p = 0.005 \\ \chi^2 &= 7.53, p = 0.006 \\ \chi^2 &= 1.46, p = 0.0228 \\ \chi^2 &= 0.05, p = 0.883 \end{split}$

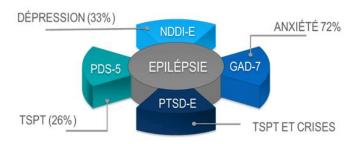
^{*} According to the cutoff criteria by Walker et al. (Walker et al., 1999).



Post-traumatic stress disorder (PTSD) in patients with epilepsy

Lisa-Dounia Soncin ^{a,b}, Aileen McGonigal ^{b,c}, Iliana Kotwas ^c, Sara Belquaid ^{a,d}, Bernard Giusiano ^{b,e}, Sylvane Faure ^{a,*,1}, Fabrice Bartolomei ^{b,c,*,1}

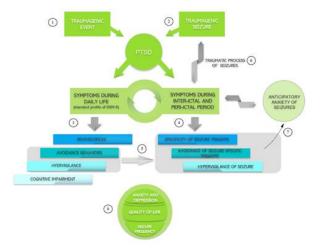
- 54 patients adultes atteints d'une épilepsie résistante aux traitements
- 46 participants témoins sans épilepsie



PDS-5-PTSD-E(r-0.529; p < 0.001)</p>

- PTSD-E-NDDI-E(r=0.359; p<0.008)</p>
- ❖ PTSD-E-GAD-7 (r-0.288; p < 0.035)</p>
- PDS-5 GAD-7 (r = 0.356; p < 0.039)</p>
- PDS-5 NDDI-E (r = 0.444; p < 0.009)</p>

Epilepsy & Behavior 121 (2021) 108083



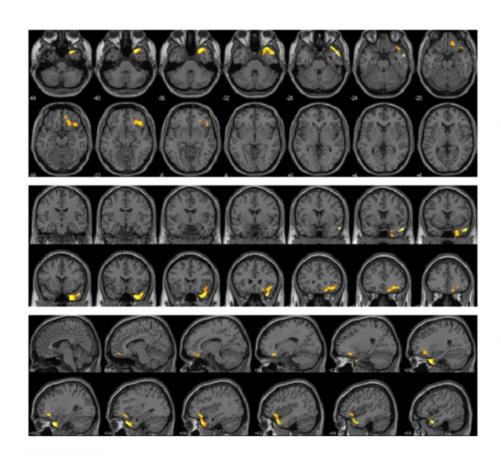
^a Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie Cliniques, Cognitives et Sociales, Université Côte d'Azur, 28 Avenue de Valrose, 06103 Nice, France ^b Institut de Neurosciences des Systèmes, INSERM, Aix-Manseille Université Marseille, 58 bd Charles Livon, 13284 Manseille, France

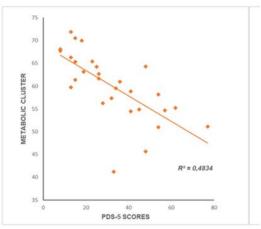
Service d'Epileptologie et Rythmologie Cérébrale, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

d Service de Psychiatrie générale, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, 30 Voie Romaine, 06000 Nice, France

[°] Pôle de Santé Publique, Hôpital de la Timone, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France







Soncin et al, 2022



PTSD lié au caractère traumatique des crises et de leurs conséquences

Table 1
The means and standard deviations of PDS, HADS, TAS-20 and GSE.

	Epilepsy		Control	
	Mean	SD	Mean	SD
PTSD symptoms following epilepti	c seizure			
Re-experiencing	3.82	2.67	-	=
Avoidance	5.97	4.04	-	-
Hyperarousal	3.26	2.99	-	=
PTSD symptoms following other tr	aumatic eve	nts		300
Re-experiencing	2.57	1.59	3.67	4.18
Avoidance	2.10	1.94	2.81	4.93
Hyperarousal	1.65	2.04	2.13	3.8
HADS				
Anxiety	12.78	2.46	9.64	5.42
Depression	7.77	3.22	4.52	2.89
TAS-20				
Difficulty identifying feelings	17.36	6.38	_	1
Difficulty describing feelings	13.43	5.14	-	-
Externally-oriented thinking	24.09	5.49	-	-
GSE				
Self-efficacy	27.05	7.09	-	_

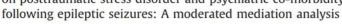
Psychiatry Research 210 (2013) 1033-1041

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

Contents lists available at ScienceDirect
Psychiatry Research

Psycholog Research

The impact of self-efficacy, alexithymia and multiple traumas on posttraumatic stress disorder and psychiatric co-morbidity



Man Cheung Chung a.*, Rachel D. Allen b, Ian Dennis b



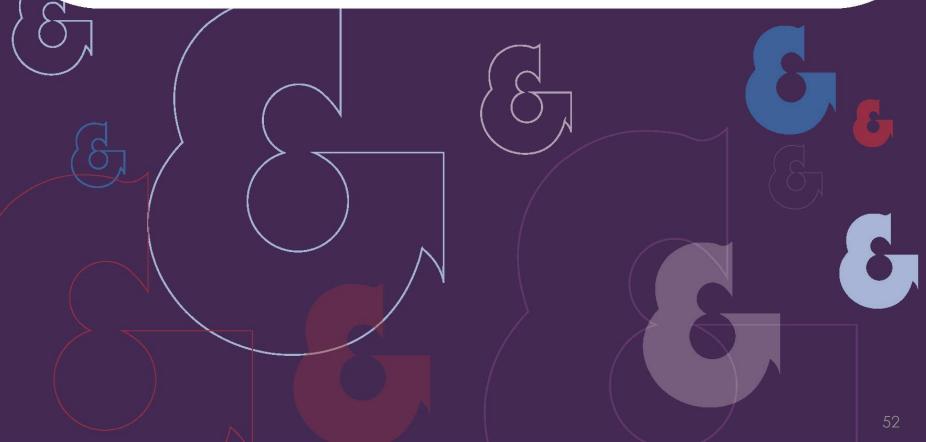
20% 2 groupes

^a Zayed University, Natural Science and Public Health, Abu Dhabi, P.O. Box 144534, United Arab Emirates ^b University of Plymouth, School of Psychology, Plymouth, UK



SESSION QUESTIONS/RÉPONSES







III. AVANCÉES DE LA RECHERCHE SUR LES ÉPILEPSIES DES ENFANTS







III. AVANCÉES DE LA RECHERCHE SUR LES ÉPILEPSIES DES ENFANTS



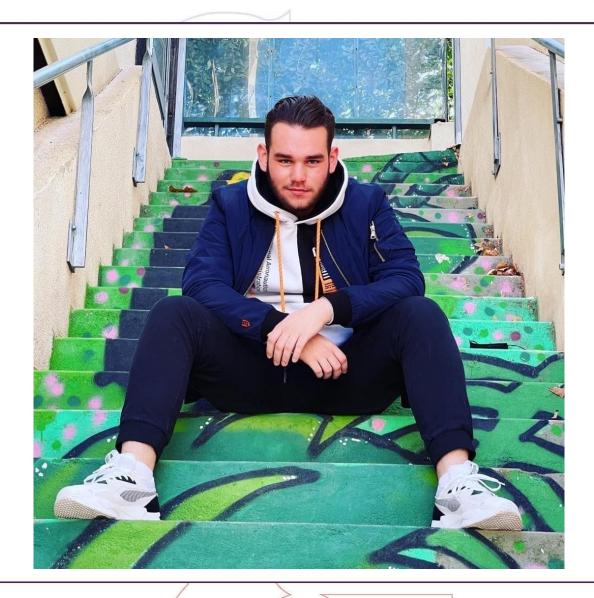
TÉMOIGNAGE

JEAN-NOËL GUY,

PARENT DE PATIENT

Témoignage Jean-Noël Guy, parent de patient







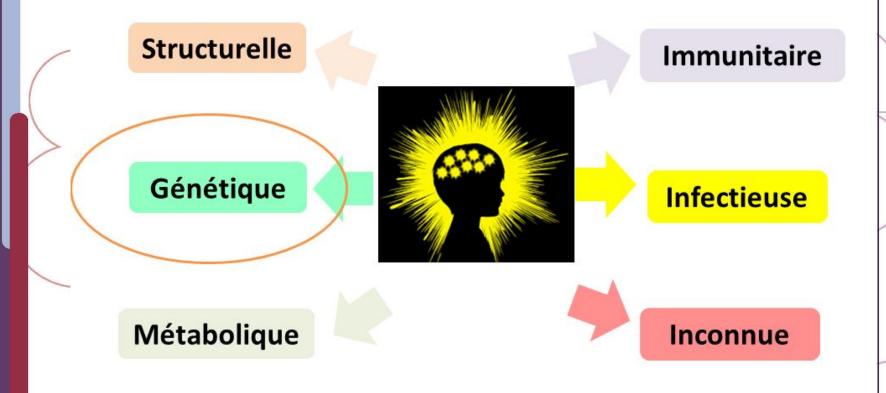
III. AVANCÉES DE LA RECHERCHE SUR LES ÉPILEPSIES DES ENFANTS



PR STÉPHANIE BAULAC,
DIRECTRICE DE RECHERCHE INSERM,
CHEFFE D'ÉQUIPE À L'INSTITUT DU CERVEAU
À PARIS
PR SYLVIE NGUYEN THE TICH,
NEUROPÉDIATRE CHRU DE LILLE

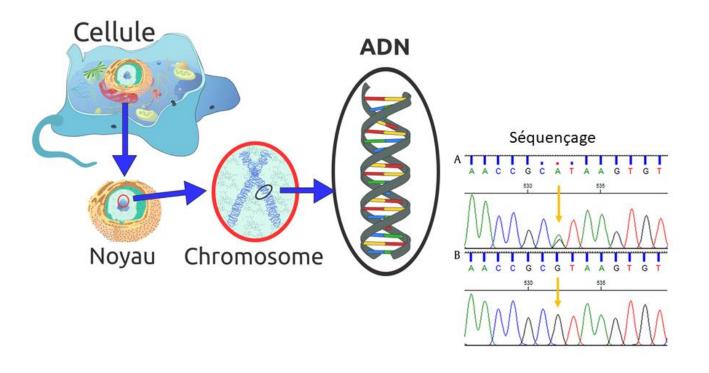


Les causes de l'Epilepsie





Les mutations génétiques

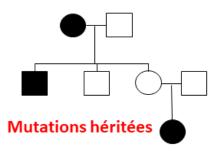


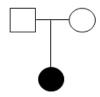


Les épilepsies génétiques

Epilepsies héréditaires

Épilepsies génétiquement déterminées



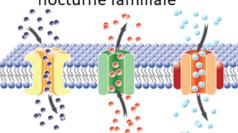




Mutations de novo

Mutations somatiques « cerveau-spécifique »

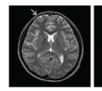
ex: épilepsie frontale nocturne familiale



Encéphalopathies épileptiques (ex: syndrome de Dravet)

- 200 gènes
- Diagnostic génétique
- Médecine précision

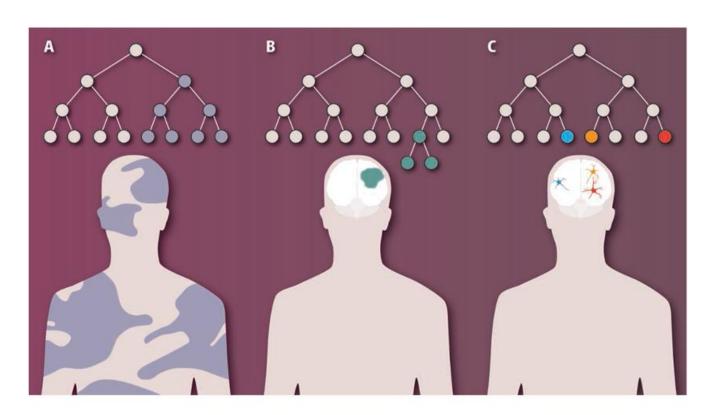
Epilepsies focales lésionnelles ex: Dysplasie Focale Corticale





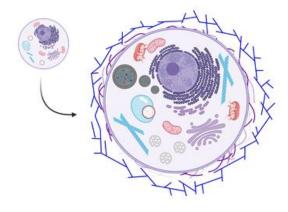


Mosaïsme somatique dans les dysplasies focales corticales

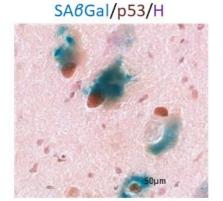




Elimination spécifique des cellules mutées à l'aide sénolytiques



Sénescence cellulaire



Utilisation de sénolytiques, molécules qui éliminent les celles sénescentes

III. AVANCÉES DE LA RECHERCHE SUR LES ÉPILEPSIES DES ENFANTS



PR SYLVIE NGUYEN THE TICH, NEUROPÉDIATRIE CHRU DE LILLE

Pr Sylvie Nguyen The Tich



Évolution dans le parcours de soin + évolution et apport des entretiens premières crises

Pr Stéphanie BAULAC



Amélioration du diagnostic génétique à partir du tissu post opératoire des épilepsies chirurgicales des enfants

Pr Sylvie Nguyen The Tich



Évolution de la connaissance de certains syndromes notamment la sclérose tubéreuse de Bourneville



SESSION QUESTIONS/RÉPONSES

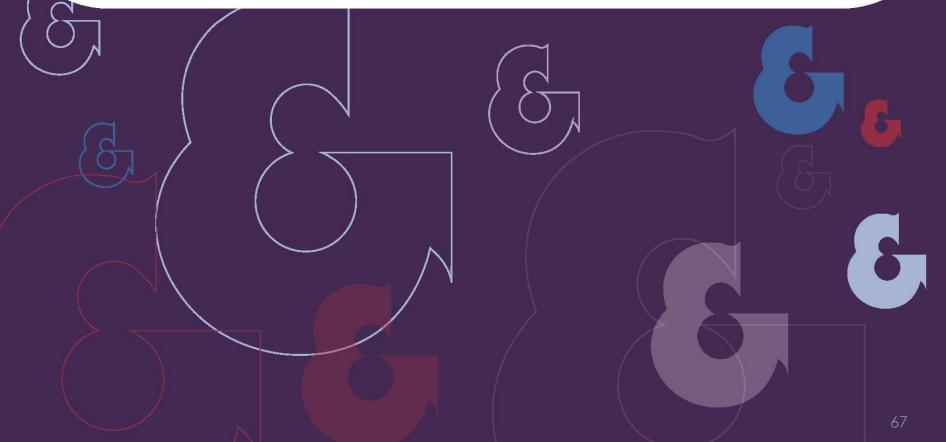






IV. QUELLES INNOVATIONS (IA)
RÉCENTES ET PROMETTEUSES POUR LA
PRISE EN CHARGE DE L'ÉPILEPSIE





IV. QUELLES INNOVATIONS (IA)
RÉCENTES ET PROMETTEUSES POUR LA
PRISE EN CHARGE DE L'ÉPILEPSIE







Recherche Hospitalo-Universitaire en sante – Vague3 RHU / 3rd Call for proposals RHU

Improving EPilepsy surgery management and progNOsis using Virtual brain technology (EPINOV)



F. Bartolomei









Hospices Civils de Lyon

5 Partenaires, Etude multicentrique sur 11 Centres de Chirurgie de l'épilepsie



Enregistrement SEEG



Données du patient

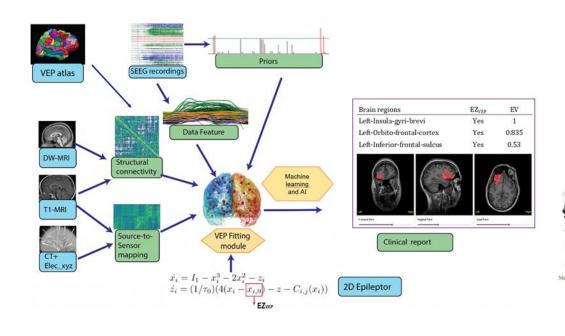


Modèle computational Cerveau virtuel "Double digital" Estimation de la zone épileptogène





Mise au point d'une suite logicielle pour créer un cerveau virtuel epileptique (VEP)

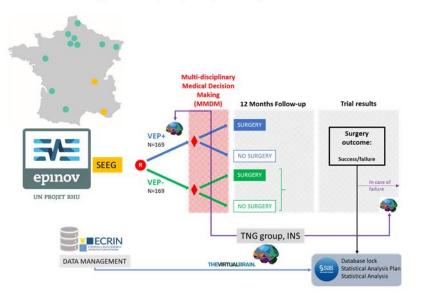




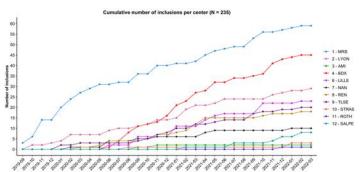


Essai Clinique EPINOV

11 Centres chirurgie de l'Epilepsie (France)



 Objectif: évaluer le rôle de la PEV dans la planification et le résultat de la chirurgie de l'épilepsie, chez les patients épileptiques résistants aux médicaments chez qui la SEEG était indiquée pour déterminer leur zone épileptogène.

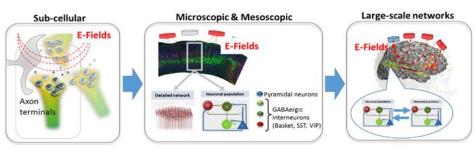


Focus sur le projet de cerveau virtuel (Epinov) de stimulation intracranienne électrique



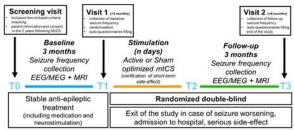
Le projet GALVANI : un projet européen ERC visant à optimiser la stimulation électrique transcranienne

• Multi-level modeling (animals and computational)



galvani









Fabrice BARTOLOMEI (PI) Marseille, France





Focus sur le projet de cerveau virtuel (Epinov) de stimulation intracranienne électrique



Etude Pilote tDCS « personnalisée et à haute résolution »

Contents lists available at ScienceDirect Clinical Neurophysiology

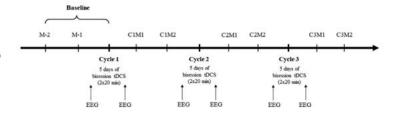
journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph Stereo-EEG based personalized multichannel transcranial direct current

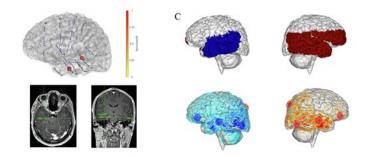


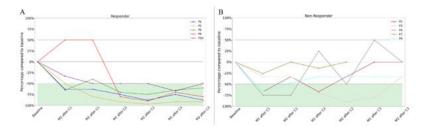
Maëva Daoud ^a, Ricardo Salvador ^c, Nada El Youssef ^b, Alexane Fierain ^b, Elodie Garnier ^a, Maria Chiara Biagi ^c, Samuel Medina Villalon a, Fabrice Wendling d, Christian Benar a, Giulio Ruffini c, Fabrice Bartolomei a

APHM, Timone Hospital, Epileptology and Cerebral Rhythmology, Marseille, Fr Neuroelectrics Barcelona, Av. Tibidabo 47 bis, 08035 Barcelona, Spain Univ Rennes, INSERM, LESI-111099, F-35000, Rennes, France

stimulation in drug-resistant epilepsy







II. AVANCÉES DE LA RECHERCHE SUR LES ÉPILEPSIES DES ADULTES

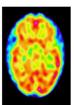


PR VINCENT NAVARRO,
RESPONSABLE DE L'UNITÉ D'ÉPILEPSIE ET DE
L'UNITÉ D'EEG, HÔPITAL PITIÉ SALPÊTRIÈRE
À PARIS



Recherche d'un état précritique ⇒ Anticipation des crises Pourquoi ?

- 1) Anticipation en temps réel
- ☞ Système d'alerte ambulatoire



- 2) Interventions thérapeutiques avant la crise
 - \Rightarrow Pharmacologique
 - ⇒ Neuro-psychologique
 - ⇒ Électrique
 - ⇒ Physique



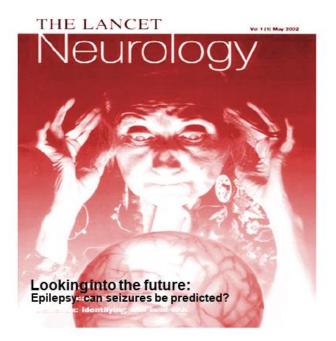






Nouvelles approches pour identifier des états à risque de crise

Anticipation des crises / Prédiction des crises



Litt B, Echauz J. 2002

« Seizure Alert Dog»

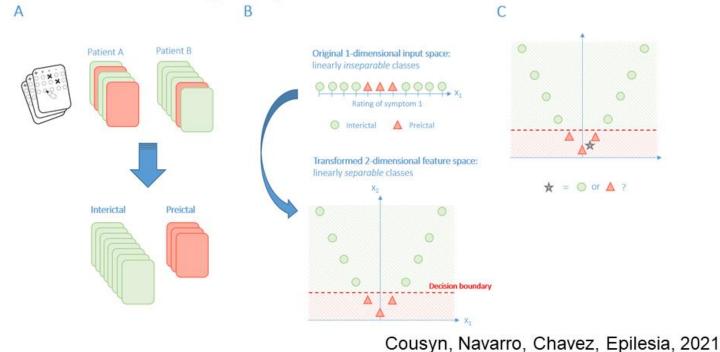


Strong et al., 1999



Identifier des jours à risque de crise

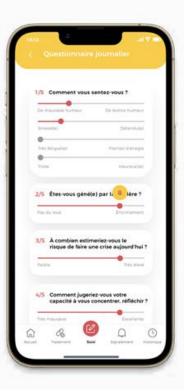
Questionnaire portant sur « des prodromes » Support Vector Machine (SVM) classifier distingue les jours sans crise et ceux avec crises





Une application pour identifier les jours à risque de crise









Nouvelles approches pour identifier des états à risque de crise

 Combiner la richesse des informations des enregistrements intracérébraux, avec des microélectrodes

 A la puissance d'analyse de l'Intelligence Artificielle

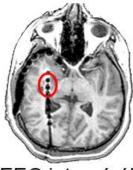


Apporter une information à une nouvelle échelle microscopique

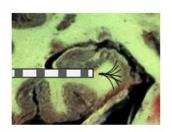
Analyse multi-niveaux d'enregistrements électrophysiologiques in vivo chez des patients ayant une épilepsie focale pharmacorésistante, en bilan préchirurgical



EEG de scalp



EEG intracérébral

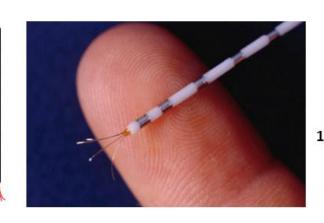


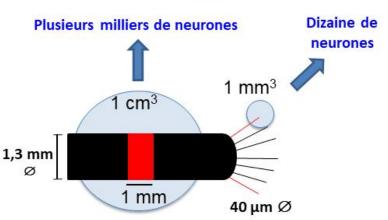
Micro-électrodes



Implantation de micro-électrodes intracérébrales recherches

Electrodes Behnke-Fried (Adtech)







Une plateforme d'enregistrement unique en France



Unité d'épilepsie,

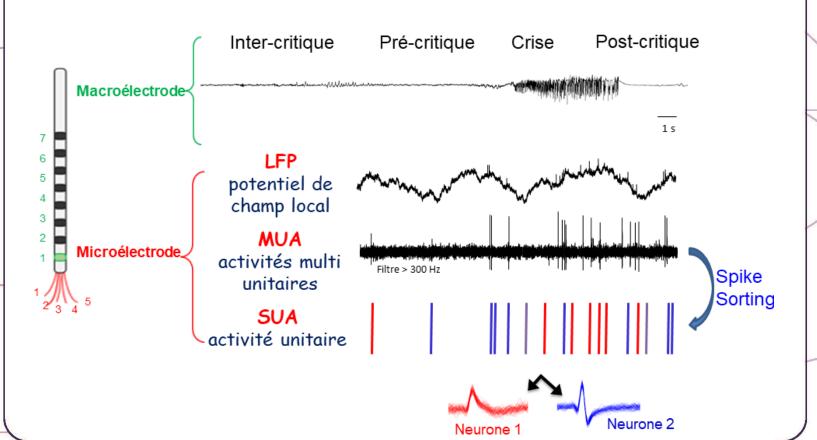
Fibre optique

Serveurs ICM (2 To/ patient)

- Enregistrements jusqu'à 160 électrodes
- Microélectrodes à 30 KHz et macroélectrodes à 4 KHz
- Continus
 24h/24, 7 j /7; moyenne 21 jours



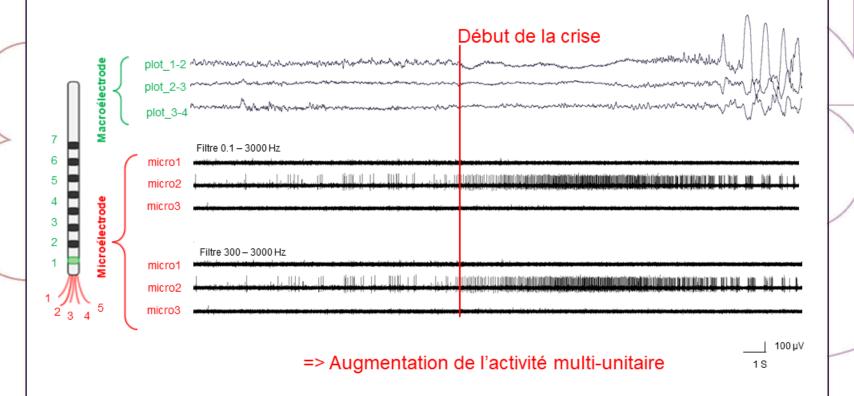














Projet PRIAM

 Objectif : Identifier des modifications spécifiques des activités EEG avant la survenue des crises

- Alerter le patient de l'imminence de la crise
- À l'avenir, contrecarrer l'émergence de la crise par des méthodes pharmacologiques ou de neurostimulations



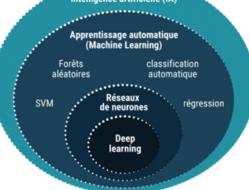
Projet PRIAM

- Méthode : Analyse de notre base de données unique
 - Enregistrements continus de toutes les activités
 EEG+ microélectrodes, durant plus de 2 semaines,
 chez plus de 60 patients
 - Informations détaillées concernant les crises, leur localisations neuroanatomiques, les phases de sommeil, les médicaments, etc



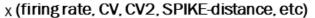
Projet PRIAM

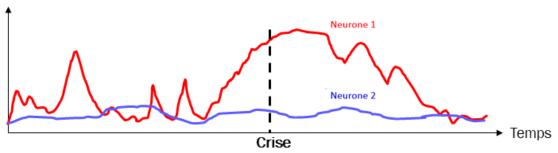
- Approche synergique :
 - Analyse multi-niveaux (activité globale à des activités microscopiques)
 - Nouveaux outils puissants d'analyse mathématique (« intelligence artificielle »; deep learning)





Étude de la dynamique cérébrale plusieurs jours avant la survenue d'une crise





Changements des propriétés de décharges des neurones ?

- Fréquence, régularité, synchronie
- Non liés à des fluctuations physiologiques

Louis Cousyn, current PhD

Christophe Bernard

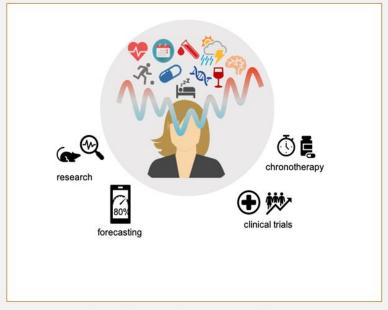


Comment utiliser les nouvelles informations pour développer de meilleurs traitements

Christophe Bernard



LE FUTUR



La médecine du futur sera 4P Prédictive, Préventive, Personnalisée, Participative

Etienne Audinat / Hugo Dinh



Le projet Naox



SESSION QUESTIONS/RÉPONSES







CONCLUSION



