

Rapport 2008 : Traitements chirurgicaux de l'épilepsie
Épileptogénèse focale et modèles chirurgicaux

La recherche fondamentale est-elle utile à la clinique ? Bonnes réponses, mauvaises questions !

Relevance of basic research to clinical data: Good answers, wrong questions!

Y. Ben-Ari^{a,*}, G.L. Holmes^b

^a Inserm U29, institut de neurobiologie de la Méditerranée (INMED), parc scientifique de Luminy, B.P. 13, 13273 Marseille cedex 09, France

^b Neuroscience Center at Dartmouth, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire, États-Unis

Reçu le 11 février 2008 ; accepté le 13 février 2008

Disponible sur Internet le 15 avril 2008

Abstract

What conclusions can be derived from experimental data on human epilepsies? This review discusses these issues, notably concerning human temporal lobe epilepsies (TLEs) and infantile epilepsies, where important advances have been achieved in both theory and the comprehension of epileptogenic mechanisms. A wide spectrum of human and animal data converge to show that the naive network transforms to one that generates seizures spontaneously. Thus, in TLE, experimental and human data suggest that the inaugurating status generates a sequence of events that lead to the sprouting of fibers and the formation of novel excitatory synapses. This reactive plasticity constitutes a basis for the generation of novel seizures by the epileptic network. Similarly, *in vitro* studies indicate that in immature hippocampal formation, the propagation of high- but not low-frequency seizures can transform a naive network into one that generates further seizures, thereby, giving an indication as to the types of seizure that are epileptogenic. In conclusion, it is suggested that although animal data cannot mimic human seizures in all their complex and variable etiologies, it provides essential indications on the mechanisms that enable seizure generation.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Résumé

Quelle est la valeur prédictive de données expérimentales pour la compréhension des épilepsies humaines et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques? Cette revue aborde ces questions, en particulier concernant les épilepsies néonatales et les épilepsies temporales pour lesquelles des avancées expérimentales importantes ont été effectuées aussi bien sur le plan conceptuel que sur celui des mécanismes épileptogéniques. Un spectre important de données montre que chez l'homme comme l'animal, la crise temporelle provoque un bourgeonnement de fibres et la formation de nouvelles synapses, lesquelles à leur tour vont générer de nouvelles crises : la crise entraîne bien donc la crise. Par ailleurs, des observations contraignantes montrent que certaines crises prolongées générées *in vitro* dans l'hippocampe du jeune rat, la propagation de crises peut induire la transformation d'un tissu sain en un tissu épileptique capable de générer de nouvelles crises. Des activités paroxystiques à haute fréquence sont requises pour opérer cette transformation. Il est proposé que si les crises chez l'animal miment de façon infidèle les données cliniques, il reste que les mécanismes décrits de façon expérimentale vont nous permettre d'avancer dans la compréhension des épilepsies humaines.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords: Epilepsy; Developing brain; Seizures

Mots clés : Épilepsie ; Le cerveau en développement ; Crises

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ben-ari@inmed.univ-mrs.fr (Y. Ben-Ari).

1. Introduction

Les études expérimentales sur les épilepsies au cours du développement cérébral chez l'animal sont-elles utiles aux cliniciens ?

Les données épidémiologiques et cliniques ont amené de nombreux auteurs à affirmer que les observations faites chez l'animal étaient d'intérêt limité pour les cliniciens dans le sens où ces études ne permettaient pas de fournir des instructions sur le moment ou la façon de traiter l'épilepsie chez l'homme. À ces affirmations, nous répondons qu'elles dérivent d'une vision limitée de la littérature expérimentale de l'animal. En effet, les études chez l'animal fournissent d'importantes informations sur les mécanismes qui sous-tendent les crises d'épilepsie ainsi que sur leurs conséquences sur le cerveau en développement. Bien des craintes de la part des cliniciens, en particulier ceux qui prennent en charge les épilepsies de l'enfant, viennent de l'absence de modèles animaux comparables aux syndromes épileptiques observés chez l'homme, en ce qui concerne leur sémiologie ictale, leurs anomalies EEG interictales et ictales ou leurs conséquences comportementales. Il est certain que les modèles animaux de rongeurs ne reproduisent pas l'hétérogénéité des manifestations électroencéphalographiques ni comportementales de la majorité des épilepsies chez l'homme. Toutefois, l'intérêt de la recherche chez l'animal réside dans l'information obtenue sur les mécanismes physiopathologiques des crises et leurs conséquences, qui peuvent souvent être extrapolées à l'homme, plutôt que de considérer l'animal comme un modèle capable de reproduire toutes les particularités des épilepsies observées chez l'homme. Alors que le cerveau humain arbore un vaste répertoire de comportements épileptiques clairement distincts de ceux du cerveau de rongeur, les bases physiologiques fondamentales des crises et leurs séquelles se retrouvent d'une espèce à l'autre.

Que peut-on conclure des données obtenues chez l'animal à propos des crises d'épilepsie qui surviennent très précocement dans la vie ? Que nous apprennent les modèles animaux sur la genèse des crises chez l'homme ? Nous apprennent-ils si elles entraînent des séquelles définitives et comment elles en seraient responsables ? Si les médicaments stoppent les crises lors d'expérimentations animales, en seront-ils pour autant des armes thérapeutiques efficaces sur tel ou tel type d'épilepsie chez l'homme ? Si le terme « modèle animal » est pris dans sa plus simple interprétation, la réponse devrait être oui, faute de quoi un tel modèle ne conviendrait pas ou serait inutile.

Les cliniciens peuvent raisonnablement remettre en cause l'intérêt d'une évaluation des médicaments antiépileptiques (MAE) potentiels sur des modèles animaux. En fait, la plupart des MAE ont été découverts grâce à des modèles animaux « primaires » qui auraient peu de pertinence à l'égard des éléments dont on dispose chez l'homme. Les MAE potentiels sont systématiquement étudiés chez des rats adultes mâles qui ne développent pas d'épilepsie après application d'électrochocs ou de pentylenetetrazol. Le modèle d'embrassement (*kindling*) a lui aussi ses limites et bien qu'il soit un excellent modèle d'épileptogénèse, les crises d'épilepsie spontanées qu'il génère sont rares. D'autres modèles plus pertinents, dans lesquels les

animaux développent une épilepsie, sont d'usage peu fréquent, en raison d'importantes contraintes de temps et de coûts. Il n'y a pratiquement aucune étude médicamenteuse menée chez les jeunes animaux, malgré la forte incidence de l'épilepsie au cours de la première décennie de vie.

Les cliniciens peuvent également remettre en cause les données qui suggèrent que chaque crise est responsable d'altérations cérébrales, en d'autres termes que les crises engendrent les crises. Un fort pourcentage d'enfants épileptiques se défait de l'épilepsie et peu de patients présentent une aggravation de leurs crises avec le temps, en sévérité ou en durée. Si chaque crise augmentait la probabilité de survenue d'une autre crise, pourquoi observe-t-on une rémission chez tant de patients ? À l'inverse, faire cette constatation et suggérer que les crises sont sans conséquences sur un cerveau en développement serait très réducteur. Les raisons pour lesquelles certaines épilepsies entrent en rémission n'apparaissent pas clairement à travers les études cliniques, mais ce phénomène pourrait être consécutif à une diminution globale de l'excitabilité cérébrale qui se produit avec l'âge ainsi qu'à des mécanismes d'activation et de désactivation génique liés à l'âge. Mais cela ne répond pas à la question : les crises engendrent-elles les crises ? Tout au plus, cette observation nous suggère-t-elle la probabilité de nombreux facteurs qui vont déterminer si un enfant qui présente des crises précocement dans sa vie va ou non développer une épilepsie chronique.

2. Les crises engendrent-elles les crises dans un cerveau en développement ?

Lorsque l'on considère si les crises de survenue précoce au cours de la vie engendrent des crises à l'âge adulte, il nous apparaît que les discordances entre les études cliniques et expérimentales sont moins importantes qu'initialement suggéré. De nombreuses études chez l'animal démontrent que les crises modifient le cerveau en développement dans le sens d'une augmentation de l'excitabilité et, par conséquent, la susceptibilité aux crises. Il n'y a pas de données cliniques irréfutables qui indiqueraient que des perturbations similaires ne surviennent pas dans le cerveau humain. En effet, les comparaisons entre les études *in vivo* et *in vitro* permettent d'affirmer que le cerveau immature de rongeur se comporte de la même façon que le cerveau humain immature.

2.1. Études *in vivo*

Plusieurs types d'expérimentations attestent que la répétition des crises sur une longue période entraînent des modifications durables du seuil épileptogène conduisant à la répétition des crises. Les crises de survenue précoce chez les rongeurs induisent une diminution définitive du seuil épileptogène sans induire nécessairement une épilepsie (Huang et al., 1999; Liu et al., 1999; Villeneuve et al., 2000). Les modifications induites par les crises dans le cerveau jeune augmentent de façon substantielle le risque de nouvelles lésions induites par les crises ultérieures : c'est le modèle « à deux coups » (Koh et al., 2004; Schmid et al., 1999). De même, bien que l'incidence en soit rare,

les enfants qui présentent des crises précoces dans leur vie ont un risque plus élevé de développer une épilepsie (Berg et Shinnar, 1999; Brunquell et al., 2002; Verity et al., 1985). Cependant, les études cliniques ne permettent pas de préciser si le risque de développer ultérieurement une épilepsie chez ces enfants est lié au caractère précoce des crises, à la cause des crises initiales, à une prédisposition génétique ou à un quelconque mécanisme « à deux coups ».

Il est bien connu, depuis plusieurs décennies, que le kaïnate déclenche dans l'hippocampe un état de mal épileptique à un stade précoce, mais sans dommage visible jusqu'à la fin de la seconde semaine postnatale, lorsque l'ensemble des connexions du système limbique s'est établi et que les crises ont activé ce dernier (Ben-Ari, 1985; Sankar et al., 2000; Stafstrom et al., 1993). La survenue de crises qui impliquent l'ensemble des structures limbiques, notamment la voie perforante d'entrée de l'hippocampe ainsi que les connexions des fibres moussues, est nécessaire pour que les crises engendrent des lésions hippocampiques. De même, la survenue d'états de mal épileptiques chez un enfant en bas âge, par ailleurs, normal n'entraîne que très rarement des dommages cérébraux et par la suite une épilepsie (Maytal et Shinnar, 1990). Toutefois, il a été observé que les crises prolongées induites par des agents convulsivants, comme le kaïnate engendrait des crises au niveau de certaines régions cérébrales chez le rongeur adulte (Ben-Ari et Cossart, 2001), ce qui implique que des crises sévères, de mêmes caractéristiques, au niveau des mêmes structures et au même âge chez l'homme doivent activer les mêmes cascades. On note qu'à nouveau, les données expérimentales chez l'animal reflètent bien les observations cliniques (Barnard et Wirrell, 1999; Hussain et al., 2007; Mathern et al., 1996). Bien sûr, il existe des exceptions chez l'animal comme chez l'homme. Dans de rares situations, des convulsions fébriles très prolongées peuvent entraîner des dommages hippocampiques (Lewis et al., 2002). De même, des convulsions fébriles prolongées chez le jeune rat peuvent altérer l'excitabilité hippocampique et entraîner une épilepsie (Dube et al., 2006). Le fait est que les études animales sont remarquablement prédictives de ce que l'on observe chez l'homme.

Il est important de noter que les crises dans le cerveau du rongeur immature résultent d'un certain nombre de modifications fonctionnelles :

- intéressant l'ARN messager du récepteur 2 au glutamate (GluR2) (Zhang et al., 2004a) ;
- d'une augmentation du transporteur du glutamate ;
- d'une diminution du récepteur au kaïnate GluR6 (Porter et al., 2006) ;
- d'altérations des canaux nucléotides cycliques dépendants activés par une hyperpolarisation (Brewster et al., 2002) ;
- perturbations susceptibles de prédisposer le cerveau à générer des crises futures.

Et alors que ces perturbations peuvent prédisposer le cerveau à générer de nouvelles crises, d'autres modifications induites par les crises elles-mêmes, comme l'augmentation de la sous-unité alpha 1 du récepteur GABA (Zhang et al.,

2004b), peuvent induire un arrêt dans le développement des crises. Une meilleure compréhension de ces modifications fonctionnelles et de la façon dont elles altèrent les mécanismes oscillatoires dans le cerveau en développement fournira très probablement des informations sur les façons dont les modifications induites par les crises peuvent conduire au développement d'une épilepsie.

2.2. Études in vitro

Les données sans doute les plus affirmatives qui soutiennent le concept selon lequel les crises engendrent les crises viennent des expérimentations in vitro. Ces expérimentations ont utilisé une préparation spéciale composée d'une chambre à trois compartiments indépendants qui hébergeaient les hippocampes immatures intacts avec leurs connexions commissurales (Khalilov et al., 2003, 2005). Des électrodes d'enregistrement de champs et de patch clamp ont été placées sur chaque hémisphère et un agent convulsivant a été placé dans l'une des chambres, puis les effets de la propagation des crises au côté opposé non traité ont été étudiés. Malheureusement, il n'est pas encore possible d'étudier par cette méthode les hippocampes d'animaux adultes. Cette préparation a permis plusieurs observations fondamentales :

- les crises récurrentes (cinq à dix) – mais pas une crise isolée – qui se propagent depuis le côté traité vers le côté sain transforment ce dernier en un foyer épileptogène en miroir capable de générer des crises spontanées. Le réseau hippocampique devient alors « épileptique ». Cet état persiste pendant toute la durée de vie de la préparation (trois jours) ;
- cette transformation ne survient que si la crise propagée inclut des oscillations à haute fréquence (HFO; *high-frequency oscillations*), au-delà de 40 Hz. Des oscillations de fréquence inférieure qui surviennent de façon répétée ne produisent pas les mêmes effets ;
- la genèse des oscillations à haute fréquence et la formation d'un foyer en miroir nécessite des récepteurs NMDA et GABA fonctionnels. Les crises récurrentes activent les récepteurs NMDA conduisant à un large flux entrant de calcium qui en retour active une cascade de signaux qui vont induire des altérations durables de l'efficacité synaptique.

Ces observations sont à rapprocher de celles, nombreuses, qui suggèrent que les altérations à long terme de l'efficacité synaptique jouent un rôle majeur dans l'épilepsie. La nécessité de récepteurs GABA fonctionnels est également à rapprocher des nombreuses observations qui suggèrent que les interneurons GABAergiques ont un rôle central dans la genèse des oscillations à haute fréquence ainsi que dans d'autres gammes d'oscillations à la base des comportements.

2.3. Que peut-on conclure de ces observations ?

Lorsque des crises semblables surviennent dans l'hippocampe d'un cerveau en développement à une même étape du développement – postnatal précoce – elles y induiront

des altérations durables. La similitude de ces perturbations chez l'homme est renforcée par l'expérimentation : il existe un changement des effets du GABA qui d'inhibiteur devient excitateur avec comme conséquence une accumulation intracellulaire persistante de chlorure.

2.4. *Que n'est-il pas possible de conclure de ces observations ?*

Premièrement, elles ne peuvent pas être extrapolées au néocortex. En effet, le néocortex est, de loin, moins épileptogène que l'hippocampe. Un large cocktail d'agents convulsivants capables de déclencher des crises dans le néocortex du rongeur immature doivent être appliqués à des concentrations qui feraient littéralement exploser l'hippocampe. Aussi, ne sait-on pas actuellement si des crises récurrentes génèrent un foyer en miroir responsable de crises spontanées *in vivo*. Une des raisons en est le peu d'observations dont on dispose sur l'excitabilité des neurones néocorticaux immatures et sur la disposition des réseaux, ce qui limite considérablement les conclusions que l'on peut tirer des observations expérimentales chez l'animal.

Comment ces observations prennent en compte le fait que l'étiologie d'une épilepsie est un facteur déterminant à la fois de l'incidence des crises et à la fois du devenir à distance ? Il n'y a actuellement aucune observation expérimentale pertinente à ce sujet. Cette question est pourtant essentielle et n'étudier que des animaux sains, par ailleurs, ne fournit qu'une image partielle des événements séquentiels qui surviennent à la suite de crises néonatales. Mais ici encore, nous avons des indices et des moyens de combler la lacune de notre savoir. L'identification de mutations chromosomiques chez l'homme impliquées dans les formes familiales d'épilepsie et dans les troubles de la migration neuronale fournit un outil puissant pour les techniques de transfection somatique comme celles, séduisantes, de transfection *in utero* développées récemment (Bai et al., 2003). Ainsi devient-il possible, dans une philosophie postgénomique, de déterminer comment et pourquoi une mutation retarde la migration neuronale et comment en retour elle entraîne une proportion substantielle de crises précoces rebelles au traitement. L'utilisation combinée de données électroencéphalographiques, d'imagerie et d'anatomie dans le but d'identifier les mécanismes de la genèse des crises, de leur propagation et de leurs effets sur l'activité synaptique sont certainement la meilleure passerelle dont on dispose pour relier les études chez l'homme et chez l'animal.

En réalité, les outils existent, mais ce qui manque est de disposer de combinaisons originales de techniques et de compétences en plus grand nombre pour dévoiler leurs relations.

Le fait que chaque enfant qui fait une crise isolée ne se destine pas à une vie faite de crises croissantes en nombre et en sévérité ne permet pas de conclure que les crises n'ont aucun effet sur le cerveau en développement. Plutôt que de renoncer aux études chez l'animal, intéressantes mais pas toutes pertinentes dans leur application à l'homme, une utilisation plus raisonnable de modèles animaux devrait pouvoir déterminer la séquence et les conséquences de modifications morphologiques, moléculaires, physiologiques et biochimiques

qui surviennent à la suite des crises. En maîtrisant ces bases scientifiques, il devient possible de développer des stratégies thérapeutiques destinées à cibler parmi ces modifications celles qui sont délétères, plutôt que celles de nature protectrice.

3. Conclusion

En conclusion, tenter de reproduire chez le rongeur la sémio-logie clinique des crises observées chez l'homme n'est pas une stratégie efficace, en raison de différences entre les espèces et de la grande diversité des types de crises chez l'homme. Il est préférable de multiplier les études fondamentales sur les mécanismes et les altérations de l'efficacité synaptique, plutôt que de développer d'autres modèles animaux qui reproduiraient tel ou tel aspect des épilepsies humaines. Les avancées conceptuelles sur les mécanismes de base des épilepsies, à savoir la perte de certains types d'interneurones, l'effet excitateur du GABA au cours du développement cérébral et après une crise, etc. ont été largement validées chez l'homme. Elles témoignent de la validité des concepts et fournissent une base susceptible de combler le fossé qui sépare les données expérimentales de celles issues de la clinique.

Remerciements

Texte original anglais traduit par Bertrand Devaux.

Références

- Bai, J., et al., 2003. Long-term alterations in glutamate receptor and transporter expression following early-life seizures are associated with increased seizure susceptibility. *Nat Neurosci* 6 (12), 1277–1283.
- Barnard, C., Wirrell, E., 1999. Does status epilepticus in children cause developmental deterioration and exacerbation of epilepsy ? *J Child Neurol* 14 (12), 787–794.
- Ben-Ari, Y., 1985. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 14 (2), 375–403.
- Ben-Ari, Y., Cossart, R., 2001. Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress. *Trends Neurosci* 23, 580–587.
- Berg, A.T., Shinnar, S., 1999. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short term outcome. *Neurology* 47, 562–568.
- Brewster, A., et al., 2002. Developmental febrile seizures modulate hippocampal gene expression of hyperpolarization-activated channels in an isoform- and cell-specific manner. *J Neurosci* 22, 4591–4599.
- Brunquell, P.J., et al., 2002. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 140 (6), 707–712.
- Dube, C., et al., 2006. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 129 (Pt 4), 911–922.
- Huang, L., et al., 1999. Long-term effects of neonatal seizures: a behavioral, electrophysiological, and histological study. *Brain Res Dev Brain Res* 118 (1–2), 99–107.
- Hussain, N., Appleton, R., Thorburn, K., 2007. Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive care with convulsive status epilepticus: a retrospective 5-year review. *Seizure* 16 (4), 305–312.
- Khalilov, I., Holmes, G.L., Ben-Ari, Y., 2003. *In vitro* formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nat Neurosci* 6 (10), 1079–1085.
- Khalilov, I., et al., 2005. Epileptogenic actions of GABA and fast oscillations in the developing hippocampus. *Neuron* 48 (5), 787–796.

- Koh, S., et al., 2004. NBQX or topiramate treatment after perinatal hypoxia-induced seizures prevents later increases in seizure-induced neuronal injury. *Epilepsia* 45 (6), 569–575.
- Lewis, D.V., et al., 2002. Do prolonged febrile seizures produce medial temporal sclerosis? Hypotheses, MRI evidence and unanswered questions. *Prog Brain Res* 135, 263–278.
- Liu, Z., et al., 1999. Consequences of recurrent seizures during early brain development. *Neuroscience* 92 (4), 1443–1454.
- Mathern, G.W., et al., 1996. Severe seizures in young children are associated with hippocampal neuron losses and aberrant mossy fiber sprouting during fascia dentata postnatal development. *Epilepsy Res Suppl* 12, 33–43.
- Maytal, J., Shinnar, S., 1990. Febrile status epilepticus. *Pediatrics* 86, 611–616.
- Porter, B.E., Cui, X.N., Brooks-Kayal, A.R., 2006. Status epilepticus differentially alters AMPA and kainate receptor subunit expression in mature and immature dentate granule neurons. *Eur J Neurosci* 23 (11), 2857–2863.
- Sankar, R., et al., 2000. Epileptogenesis after status epilepticus reflects age- and model-dependent plasticity. *Ann Neurol* 48, 580–589.
- Schmid, R., et al., 1999. Effects of neonatal seizures on subsequent seizure-induced brain injury. *Neurology* 53 (8), 1754–1761.
- Stafstrom, C.E., et al., 1993. Age-dependent cognitive and behavioral deficits after kainic acid seizures. *Epilepsia* 34 (3), 420–432.
- Verity, C.M., Butler, N.R., Goldring, J., 1985. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I. Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J* 290, 1307–1310.
- Villeneuve, N., et al., 2000. Neonatal seizures induced persistent changes in intrinsic properties of CA1 rat hippocampal cells. *Ann Neurol* 47 (6), 729–738.
- Zhang, G., et al., 2004a. Long-term alterations in glutamate receptor and transporter expression following early-life seizures are associated with increased seizure susceptibility. *J Neurochem* 88 (1), 91–101.
- Zhang, G., et al., 2004b. Effects of status epilepticus on hippocampal GABA_A receptors are age-dependent. *Neuroscience* 125 (2), 299–303.