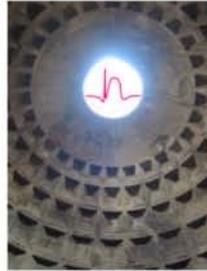




# Épilepsies Absences



aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques.



**Gilles Huberfeld**

gilles.huberfeld@upmc.fr  
Unité d'Epileptologie, CHU Pitié-Salpêtrière  
Cortex & Epilepsie  
CRICM - UPMC  
INSERM UMR-S975, CNRS UMR 7225



## Plan

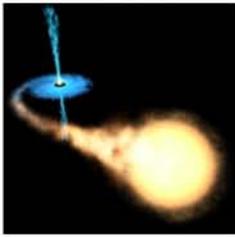


- h Épilepsies absence : clinique
- h Boucle thalamo-corticale et physiopathologie des absences
- h Aspects thérapeutiques





# Absences



trou noir



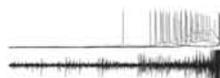
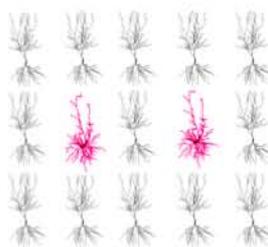
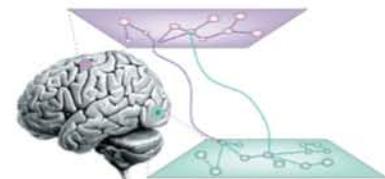
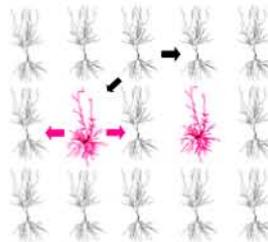
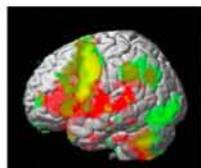
lune



# Epilepsie : physiopathologie 'unitaire'

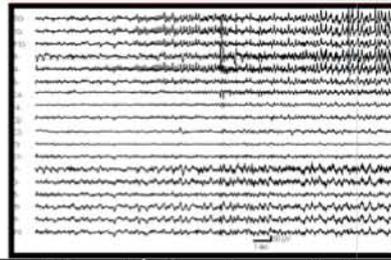
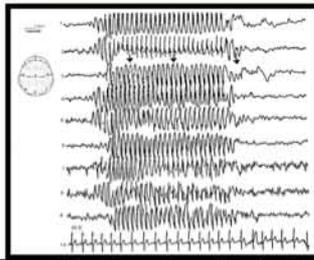


Crise d'épilepsie : décharge excessive et hypersynchrone d'une population neuronale plus ou moins étendue.



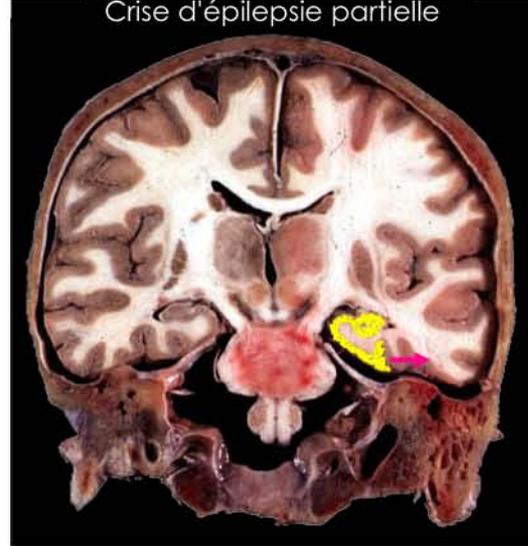
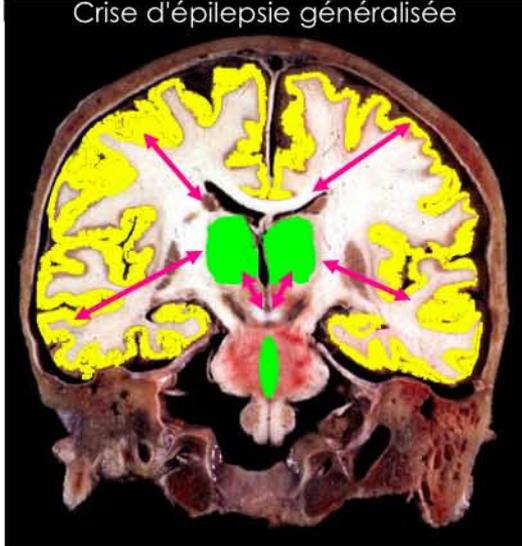


# Epilepsie : Physiopathologie de 'réseau'



Crise d'épilepsie généralisée

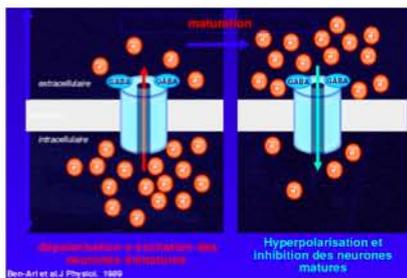
Crise d'épilepsie partielle



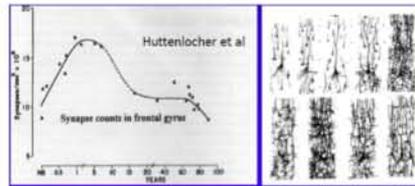
# Notion de maturation cérébrale



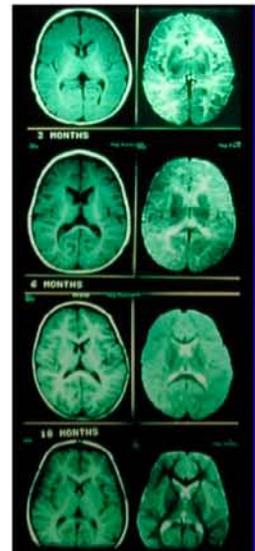
## Neurotransmission



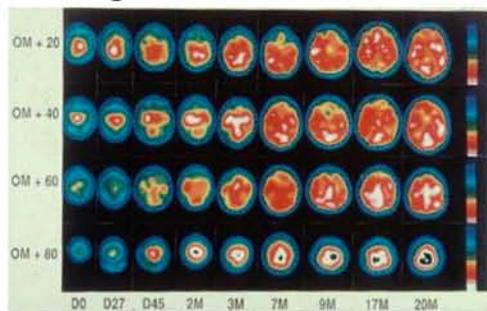
## Excès synapses



## Myélinisation

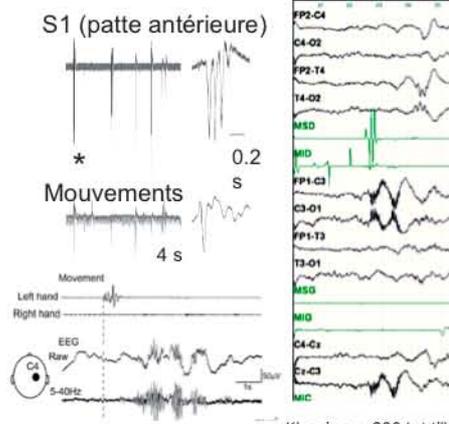


## Activité cérébrale varie avec l'âge



Chiron et al.

## Maturation des voies longues



Khazipov, 2004; Milh, 2007



## Notion de maturation cérébrale



- h « Epilepsie, maladie de l'enfance, qui peut occasionnellement survenir chez l'adulte » (O. Dulac)
- h La maturation du cerveau favorise l'épilepsie (y compris chez l'adulte, retour à l'état immature)
- h L'épilepsie peut à son tour interrompre la maturation du cerveau
  - h contribue à la pharmacorésistance
  - h peut inhiber la mise en place des fonctions cognitives, même sans lésion
- h Il faut pouvoir interrompre l'épilepsie avant la fermeture de la fenêtre de maturation
- h Les syndromes épileptiques les + sévères sont spécifiques à l'enfant



## Raisonnement clinique devant une suspicion de crise



- |  |   |
|--|---|
| -h Diagnostic positif de crise convulsive <ul style="list-style-type: none"><li>-h Malaise cardiaque, pseudocrise, mouvement anormal, parasomnie</li><li>-h Description par les témoins, répétition événements stéréotypés</li></ul> | Paleur, sueurs, perte de connaissance                         |
| -h Diagnostic de type de crise <ul style="list-style-type: none"><li>-h Description clinique, début de crise, déroulement des symptômes</li><li>-h Clonique, tonique, spasme, rupture de contact isolée...</li></ul>                 | Crise végétative avec rupture de contact → origine temporelle |
| -h Diagnostic syndromique <ul style="list-style-type: none"><li>-h Clinique+EEG+antécédents+/-IRM</li><li>-h HPN lors de la consultation</li><li>-h Absences ou ruptures de contact ?</li></ul>                                      | Epilepsie focale probablement symptomatique                   |
| -h Diagnostic étiologique <ul style="list-style-type: none"><li>-h Idiopathique, maladie génétique, malformation ...</li></ul>   | Malformation temporelle                                       |



## Épilepsies : classification des crises



### -h Classification des crises épileptiques (1981)

- h Crises généralisées
  - h **absences**
    - h **typiques**
    - h **atypiques**
  - h crises myocloniques
  - h crises cloniques
  - h crises toniques
  - h crises tonico-cloniques
  - h crises atoniques
- h Crises partielles
  - h Crises partielles simples (sans altération de la conscience)
    - h avec signes moteurs
    - h avec signes somato-sensitifs ou sensoriels
    - h avec signes végétatifs
    - h avec signes psychiques
  - h Crises partielles complexes (avec altération de la conscience)
    - h début partiel (aura) suivi de troubles de la conscience ± automatismes
    - h altération du contact d'emblée
  - h Crises partielles secondairement généralisées
- h Crises non classées

### -h Classification sémiologique des crises (LÜDERS)

- h Aura : manifestation ictale avec symptômes psychosensoriels, sensoriels ou expérientiels
- h Crises autonomiques : manifestation ictale principale : altération dysautonomique
- h **Crise dialeptique : avec altération de la conscience**
- h Crises motrices : manifestation ictale principale : symptômes moteurs simples (myocloniques, cloniques, toniques, version) ou complexe (automatismes)
- h Crises spéciales : avec symptômes négatifs (atoniques, astatiques, hypomoteurs, akinétiques, aphasiques)



## Syndromes épileptiques



- h Association non fortuite de manifestations
- h Niveau électro-clinique
  - h généralisée / partielle
  - h type(s) de crise(s)
  - h EEG
- h Niveau étiologique
  - h idiopathique "sans cause reconnue"
  - h symptomatique "lésionnelle"
  - h cryptogénique "dont la cause est cachée"
- h Niveau pronostic
  - h statut neurologique
  - h âge dépendance
  - h profil pharmacologique

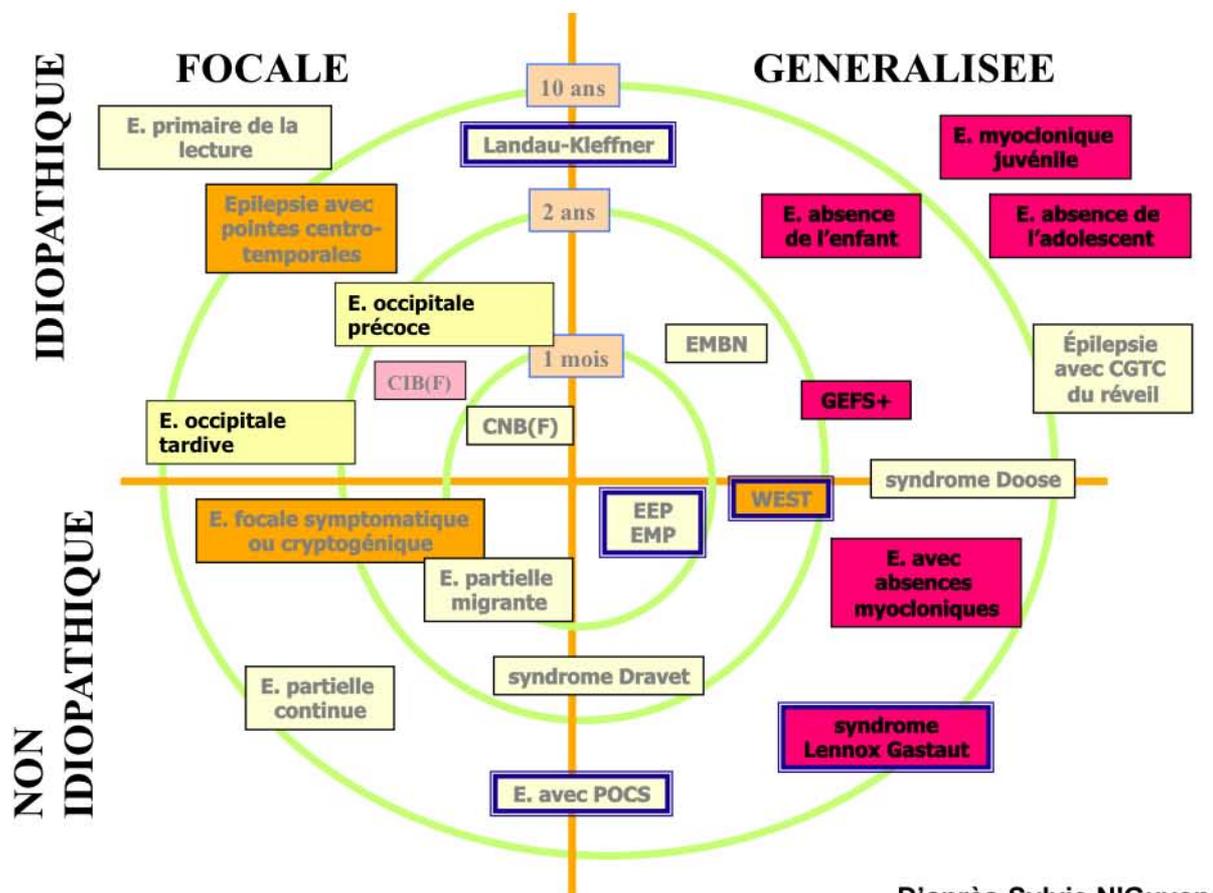


## Épilepsies et syndromes épileptiques généralisés

- Idiopathiques, liés à l'âge, par ordre chronologique
  - convulsions néonatales familiales bénignes
  - convulsions néonatales bénignes
  - épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance
  - **épilepsie absences de l'enfance**
  - épilepsie absences de l'adolescence
  - épilepsie myoclonique juvénile
  - épilepsie avec crises grand mal du réveil
  - épilepsie avec crises précipitées par certaines modalités spécifiques
  - autres épilepsies
- Cryptogéniques ou symptomatiques
  - spasmes infantiles (syndrome de West)
  - **syndrome de Lennox-Gastaut**
  - épilepsie avec crises myocloniques avec suppression burst (syndrome d'Ohtahara)
  - épilepsie avec absences myocloniques
- Symptomatiques
  - sans étiologie spécifique
    - encéphalopathie myoclonique précoce
    - encéphalopathie infantile précoce avec suppression burst (syndrome d'Ohtahara)
    - autres
  - syndrome spécifique
    - épilepsies myocloniques progressives, métabolique, dégénératif ...

## Épilepsies et syndromes épileptiques focaux

- Idiopathiques, liés à l'âge
    - épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques
    - épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux
    - épilepsie primaire de la lecture
  - symptomatiques
    - syndrome de Kojewnikow
    - épilepsie lobaire (temporale, frontale, pariétale, occipitale)
  - cryptogéniques
- Epilepsie dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé**
- Association de crises généralisées et partielles
    - crises néonatales
    - syndrome de Dravet
    - épilepsie avec pointe ondes continues du sommeil lent (POCS)
    - épilepsie avec aphasie acquise (syndrome de Landau-Kleffner)
  - Sans caractères généralisés ou focaux certains
- Syndromes spéciaux**
- Crises occasionnelles (situation épileptogène transitoire)
  - Convulsions fébriles
  - Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique
- Crises isolées, états de mal isolés.**





Absence : **crise** épileptique généralisée caractérisée par une rupture de contact au premier plan.

Plusieurs **syndromes** épileptiques peuvent comporter des absences.

- h Épilepsie Absence de l'Enfance (EGI)
- h Épilepsie Absence de l'Adolescence (EGI)
- h Épilepsie Myoclonique Juvénile (Synd. de Janz) (EGI)
- h Épilepsie avec crises précipitées par certaines modalités spécifiques (Photosensibilité)
- h Épilepsie avec absences myocloniques
- h Myoclonies palpébrales avec absences (Synd. de Jeavons)
- h Myoclonies péribuciales avec absences (Panayiatopoulos).
- h Absences atypiques du syndrome de Lennox-Gastaut



Absence : **crise** épileptique généralisée caractérisée par une rupture de contact au premier plan.

**Nomenclature**

- = absence typique
- = petit mal (Esquirol 1838)
- = pycnolepsie (Sauer 1916)

Sémiologie clinique et électrique stéréotypée

Prototype des épilepsies absences.



## Épilepsie Absence de l'Enfance



### Absence typique :

- n- Enfant normal, examen neurologique normal
- n- Début scolaire : 4 – 10 ans (Dura, 2006, Urena-Hornos, 2004)
- n- Rupture de contact de 4-20 sec avec arrêt de l'activité en cours +/- myoclonies palpébrales (Hirsch, 1994, Sadleir, 2006)
- n- Pluriquotidiennes jusqu'à 100/j
- n- courte amnésie rétrograde possible
- n- regard dans le vague
- n- arrêt de l'activité en cours puis reprise d'activité immédiate
- n- provocation par hyperpnée ++
- n- à l'occasion de ↓ de vigilance ou d'attention
- n- Pas d'autre type de crise



## Épilepsie Absence de l'Enfance



### -n- Epidémiologie

- n- Incidence: 6,3 à 8,0 / 100 000 enfants < 15 ans (Loiseau et al., 1990; Blom et al., 1978)
- n- Prévalence : 10-19 % des épilepsies des < 16 ans (Berg et al., 1999 et 2000, Dura, 2006, Tanaka, 2008)
- n- Sex Ratio: Fille : 59-73 % (Dura, 2006, Urena-Hornos, 2004)



## Absence typique avec automatismes

- h 40-100% (Panayotopoulos, 1989, Hirsch, 1994, Sadleir, 2009)
- h D'autant plus que la crise est longue : 95 % si > 16 sec
- h persévération (poursuite d'activité)
- h gestes (frottements ...)
- h Aut. oro-alimentaires (mâchonnements, soupir)
- h + évolués (marmonnements...)



## Absence typique avec composante tonique

Crise tonique  
Syndrome de Lennox-Gastaut



## Épilepsie Absence de l'Enfance



**Absence typique avec  
composante atonique**

Crise atonique



## Épilepsie Absence de l'Enfance



**Absence typique avec révulsion  
oculaire**



# Épilepsie Absence de l'Enfant



Absence de début et fin  
progressive

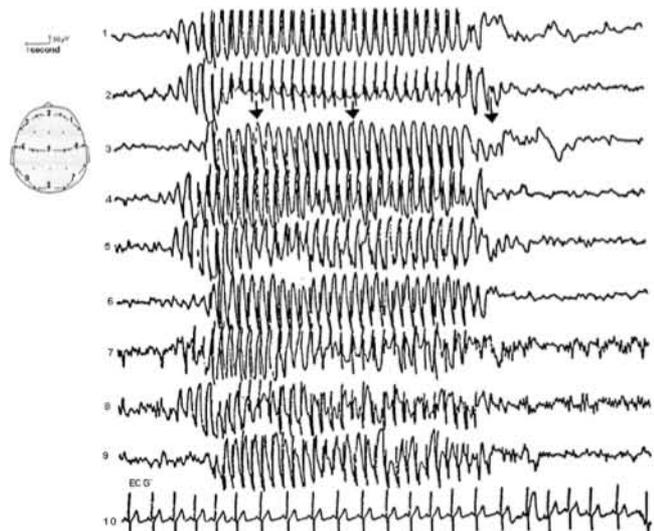


# Épilepsie Absence de l'Enfance



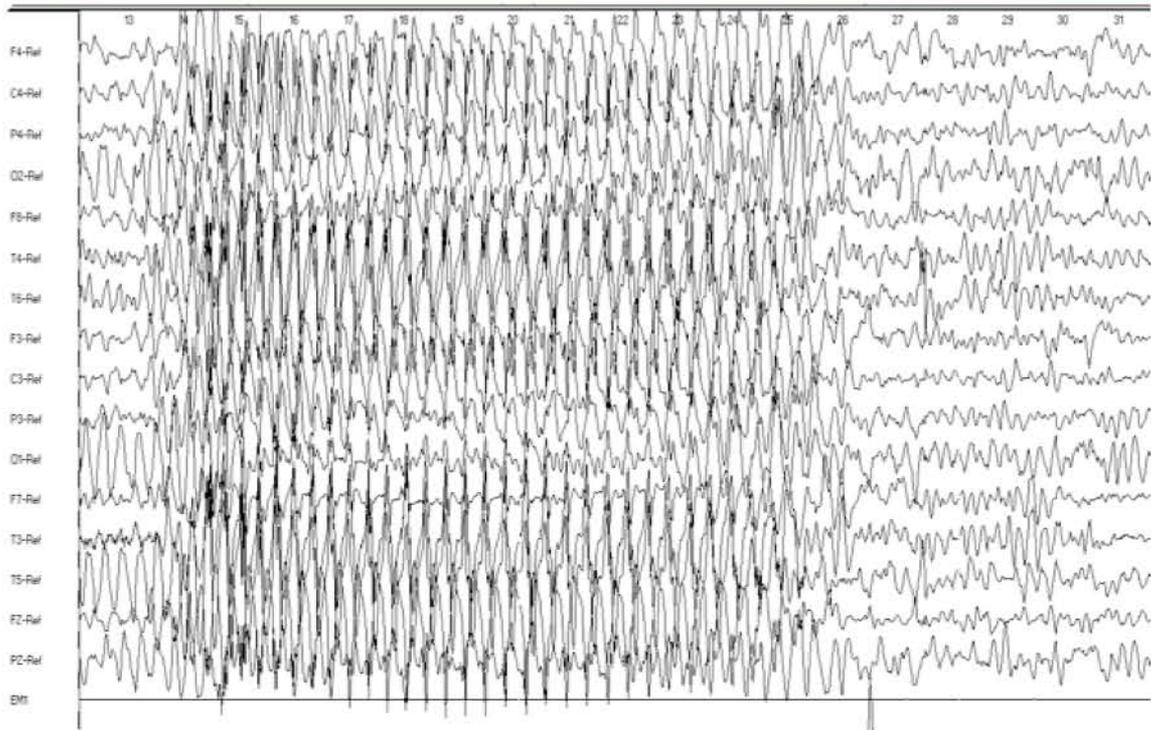
## EEG

- ↪ intercritique : PO généralisées
- ↪ critique : décharges de PO  
rythmiques à 3 Hz bilatérales,  
symétriques et synchrones
  - ↪ 1 ou 2 pointes (ou 3) par  
complexe.
  - ↪ rythme  $\gg$  2,5 Hz
  - ↪ ralentissement progressif et  
régulier
  - ↪ PO + rapides irrégulières et  
asynchrones au cours des  
premières sec de la décharge
  - ↪ activité de fond normale





# Epilepsie Absence de l'Enfant

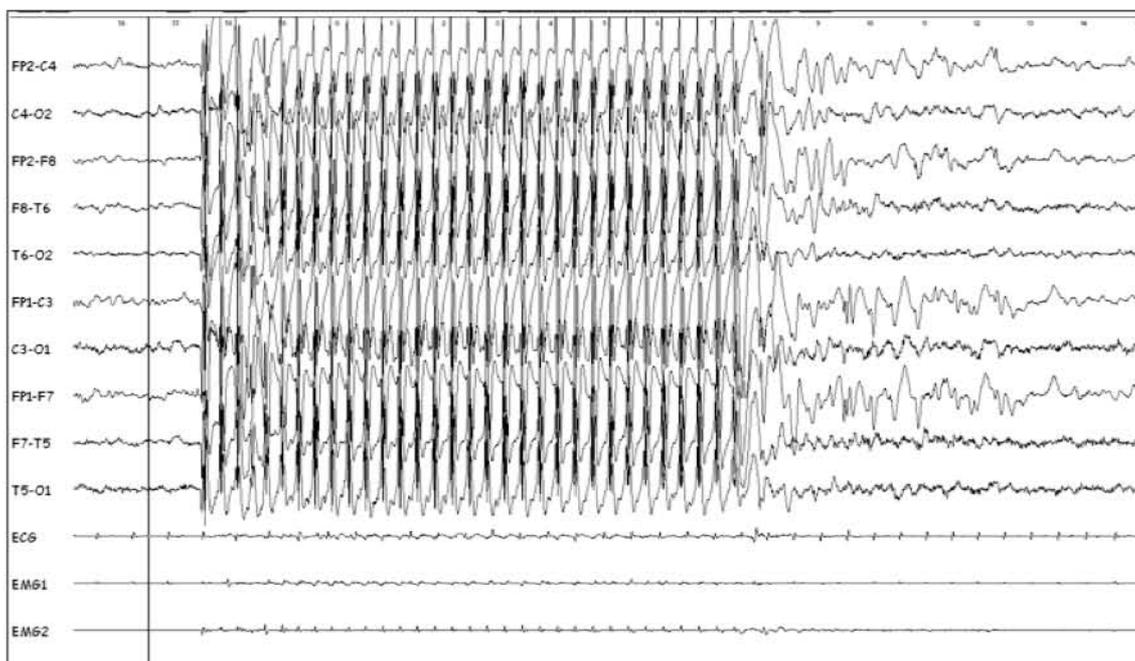


Be... Marie 4 ans

NEM



# Absence

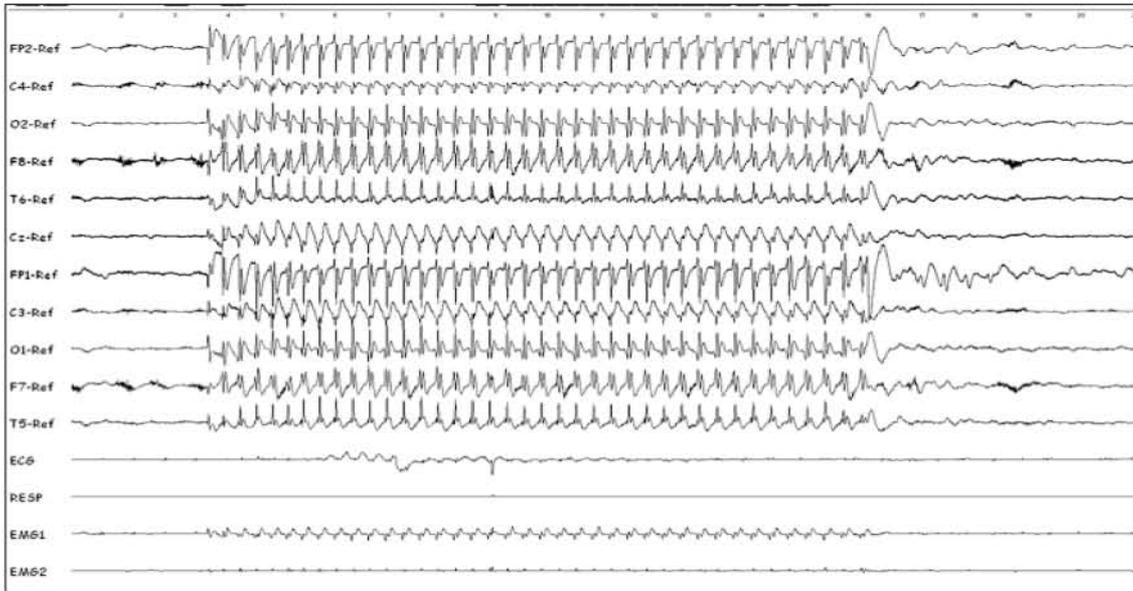


NA Gabriel 7 ans

NEM



## Absence



NA Gabriel 7 ans

NEM



## Épilepsie Absence de l'Enfance



### Caractéristiques électro-cliniques (Loiseau et Panayiotopoulos, 2000)

- Age de début scolaire : 4 – 10 ans (pic à 5-7 ans)
- Développement normal, état neurologique normal
- Absences courtes (4-7 s) et fréquentes avec perte de conscience brusque et complète. Automatisme fréquents.
- Décharge EEG critique de complexes de PO généralisées de grande amplitude avec seulement 1 ou 2 pointes (exceptionnellement 3), rythmique autour de 3 Hz, avec léger ralentissement, progressif et régulier entre le début et la fin de la décharge.

### Critères d'exclusion.

- Crises d'un autre type (CGTC, myoclonies) avant les absences ou pendant la phase active.
- Myoclonies palpébrales, péribuccales, fortes myoclonies de la tête, du tronc et des membres. Myoclonies modérées des yeux, sourcils, paupières : OK.
- Trouble de conscience léger ou absent
- Décharge critique de PO à 3-4 Hz < 4 sec, polypointes (>4), fragmentation.
- Provocation des crises cliniques par stimulation visuelle, sensorielle ou autre.



## Epidémiologie

### Incidence

6,3 à 8,0 / 100 000 enfants de 0 – 15 ans (Loiseau et al., 1990; Blom et al., 1978)

### Prévalence

12,3 % des épilepsies des enfants de moins de 16 ans (Berg et al., 1999 et 2000)

### Age de début

4 – 10 ans (pic à 5-7 ans)

### Sex Ratio

Fille : 60-70 %



## Pronostic épileptique

Disparition des absences 83-95 % des cas (Loiseau 1995, Dura, 2006) vers 10-14 ans (Hertoft, 1963; Curier, 1963)

Durée d'évolution moyenne : 6,6 ans (Curier et al., 1963)

Persistance de crises à l'âge adulte : 6-7 % (Oller-Daurella et Sanchez, 1981, Dura, 2006)

Evolution vers CGTC dans un second temps : 5-10 ans après début des absences (Loiseau et al., 1983)  
âge : 8 – 15 ans mais parfois > 20 ans  
36 – 60 %  
critères pronostics

âge de début tardif > 9 ans (Loiseau et al., 1995)  
états de mal absence garçons (Oller-Daurella et Sanchez, 1981)  
EEG : PPO  
TTT non précoce et adapté

	Bon pronostic	Mauvais pronostic
Age d'apparition	< 8 ans (Loiseau, 1995)	> 9 ans (Loiseau, 1995)
Fréquence des crises	Pluriquotidiennes (Genton, 2005 non publié)	
Sexe		Garçons (Oller-Daurella, 1981)
EEG	Décharge PO typique	PPO (Panayotopoulos, 2005)
Traitement	Réponse rapide	Retardé et non



## -h- Pronostic cognitif

- h- Bon
- h- Difficultés attention 61% des patients non traités (Caplan, 2008)
- h- 25% ont des déficit cognitif léger surtout mémoire visuelle ( proportionnelle à la durée des crises) (Siren, 2007)
- h- Troubles du comportement 30% (Caplan, 2008)
- h- 20% d'échec scolaire (Urena-Hornos, 2004)
- h- Adaptation sociale médiocre pour 1/3 des patients même en rémission (Loiseau et al., 1983),
- h- Amélioration du pronostic chez les patients contrôlés (Siren, 2007)



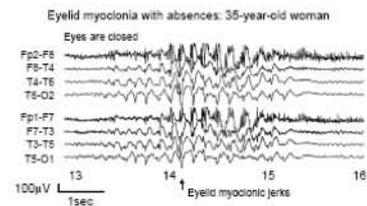
## Autres syndromes épileptiques avec absences de l'enfance



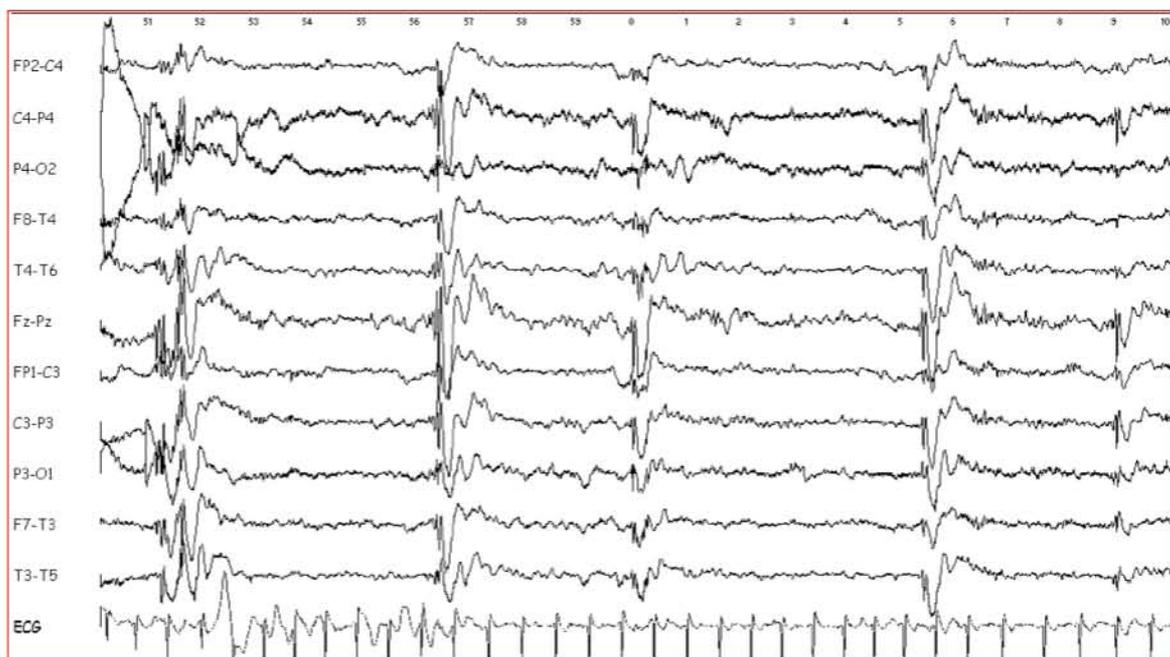
## Myoclonies palpébrales / oculaires avec absence (Synd. de Jeavons)



- début 2-14 ans ( $\approx$  6-8)
- Filles  $\gg$  garçons
- 13 % des IGE avec absences
- myoclonies rapides, rythmiques des paupières et rétropulsion globes oculaires + tronc, parfois isolées (sans absence) - favorisées par la fermeture des yeux
- absences nombreuses, brèves (3-6 sec) et débutant tôt (2-5 ans), souvent non totales
- photosensibilité +++ et autostimulation
- CGTC
- résistance au TTT et persistance à l'âge adulte



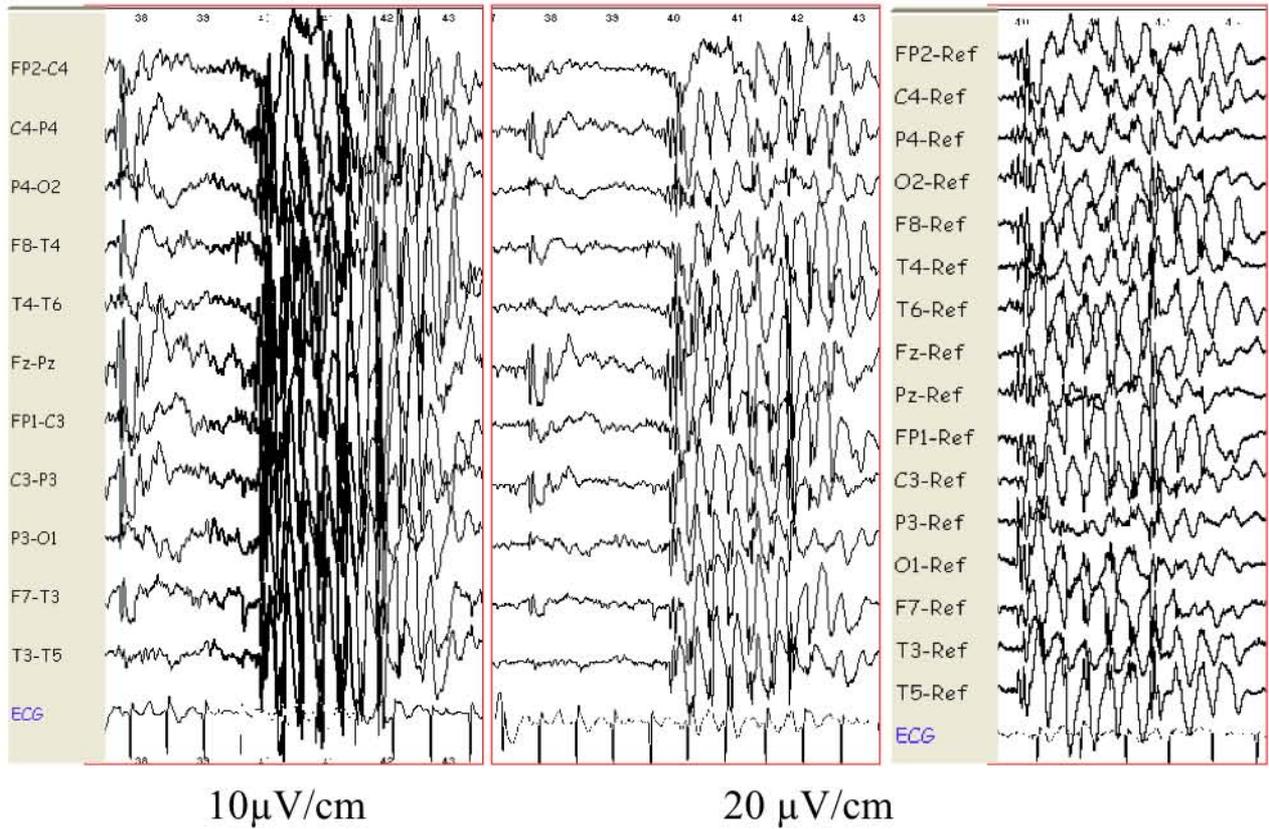
## Syndrome de Jeavons



R...Inès 5 ans

NEM

R...Inès 5 ans

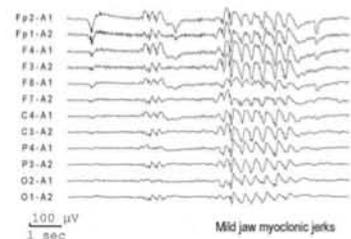


## Epilepsies avec absence



### Absence avec myoclonies péribuccales (Panayiotopoulos)

- h début 2-13 ans ( $\approx$  10)
- h absences fréquentes et brèves (2-9 s) avec myoclonies des muscles péribuccaux  $\pm$  masticateurs
- h états de mal absence
- h CGTC
- h pharmacorésistance
- h persistance à l'âge adulte

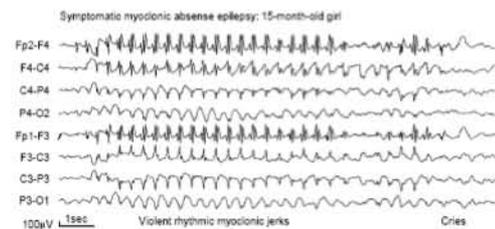




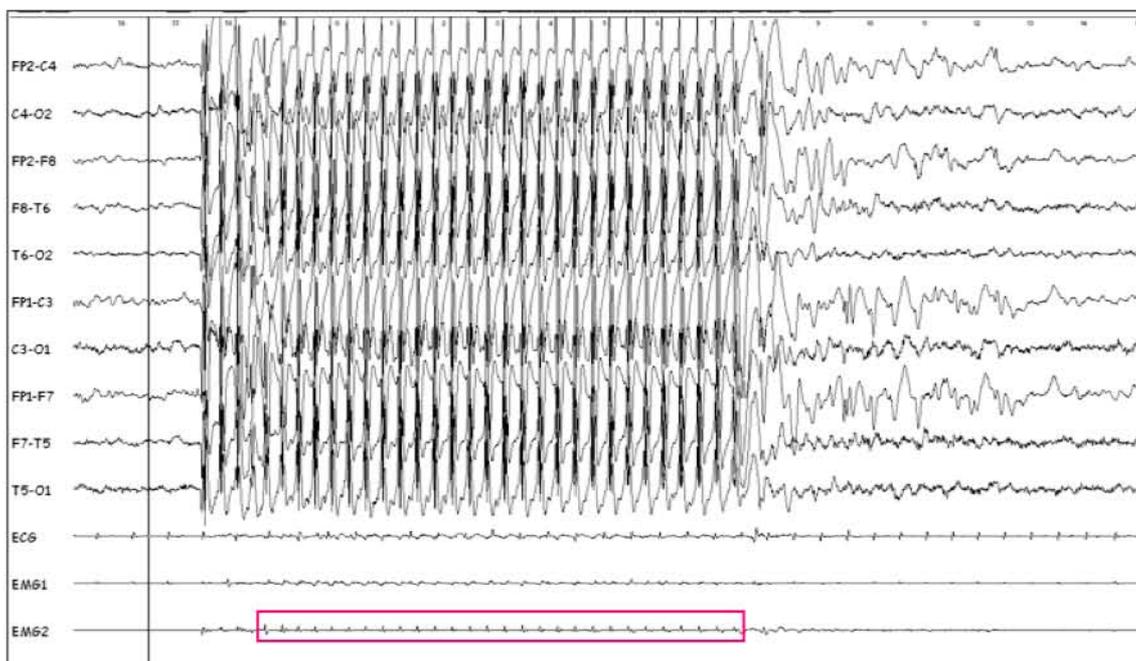
## Épilepsie avec absences myocloniques (Tassinari)



- âge : 6-7 ans (1-12)
- retard mental fréquent
- rupture contact variable
- myoclonies bilatérales des membres, buccales, rythmiques sur fond de contraction tonique
- 10 - 60 sec
- CGTC
- EEG : PO bilat, sym, synch
- mauvais pronostic
  - persistance de crises
  - détérioration cognitive
  - Synd de Lennox-Gastaut
  - parfois bon pronostic



## Absence myoclonique



N Gabriel 7 ans

NEM



### **-h- Epilepsie absence de la petite enfance** (Doose, 1994)

- h- < 5 ans
- h- absences
- h- CGTC
- h- crises myoclonono-astatiques
- h- EEG : PO 2-3 Hz, irrégulières
- h- syndrome propre ?
- h- pronostic <



### Syndrome de Doose (myoclonono-astatique)



- h- 2-5 ans, garçon > fille
- h- Orage de CTC puis absences et chutes par myoclonie suivie d'une perte de tonus (astatique)
- h- Développement antérieur normal
- h- Bon pronostic si garçon, traitement précoce adapté et réponse au traitement

Wazyk,  
4 ans



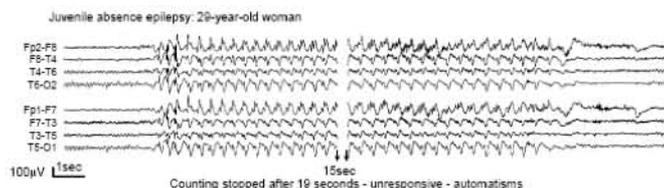
# Syndromes épileptiques avec absences de l'adolescence



## Épilepsie Absence de l'Adolescent



- h Age de début : 7 – 17 ans (pic à 10-12 ans) (Tovia, 2006)
- h Absences identiques mais moins fréquentes (<1/jr)
- h CGTC ++, au réveil, secondairement 47-80% (Reutens, 1995; Tovia, 2008)
- h Myoclonies : 15-20 % (Reutens Neurology 1995)
- h EEG : 3-4 Hz, PPO, anomalies intercritiques (Genton, 2005 non publié)
- h Pronostic:
  - h Pharmacorésistance et pharmacodépendance
  - h Persistance de crises à l'âge adulte : 40-56 %, surtout si CTC associées (Bartolomei et al., 1987, Tovia, 2008)





## Épilepsie Myoclonique Juvénile



- 5-10 % de l'ensemble des épilepsies / 25 % des EGI
- Age de début : 6 – 25 ans (moyenne : 14,6 ans) (Panayiotopoulos Epilepsia 1994)
- ATCD CF : 5-10 %
- myoclonies (100%) massives, bilatérales, sym, spontanées, matinales
- CGTC (80-95 %) (début focal ?)
- Absences brèves (10-33 %)
- Photosensibilité : 30 % (Wolf JNNP 1986)
- sensibilité aux facteurs favorisants +++
  - privation de sommeil
  - fatigue
  - OH
  - Praxies



## Épilepsie Myoclonique Juvénile

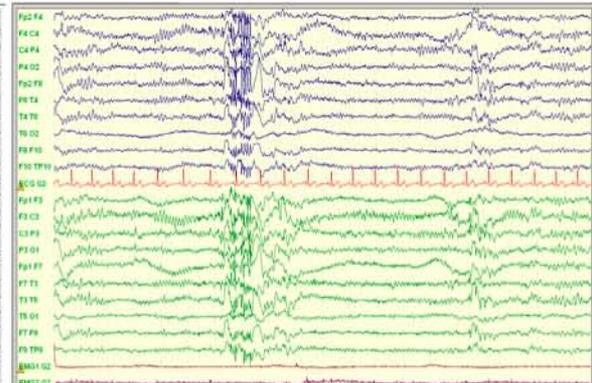
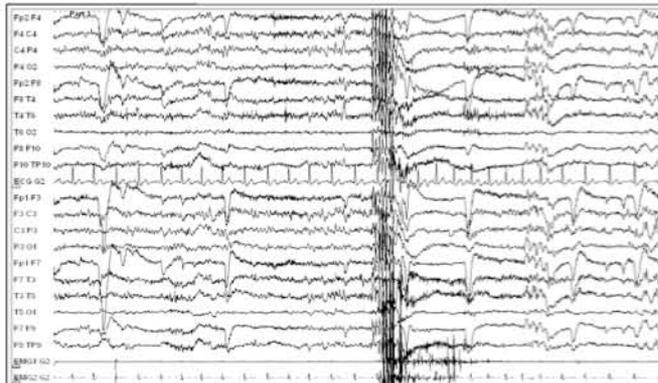


- EEG :
  - PPO (réveil)
  - Anomalies paroxystiques focales 1/5 à 1/2 mais migratrices (Alberti Epilepsia 1994)
- Pronostic bon mais pharmacodépendance

19 ans

Veille

Sommeil

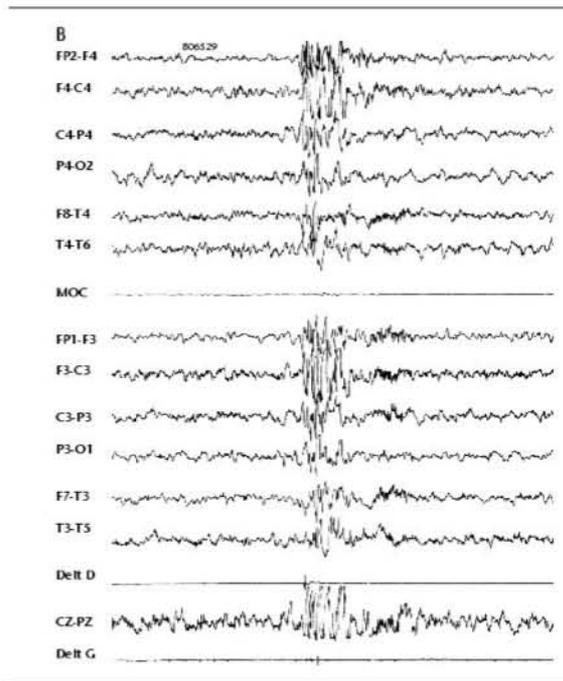




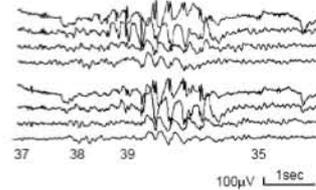
# Épilepsie Myoclonique Juvénile



EEG



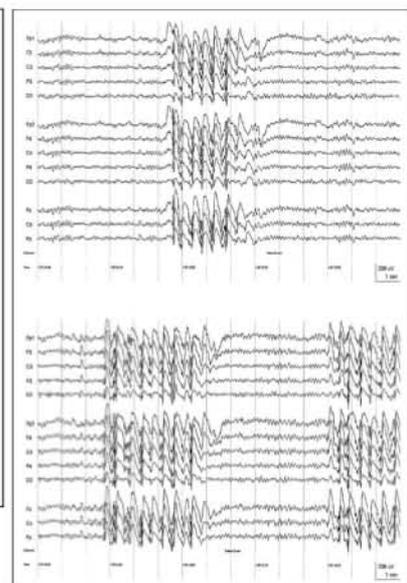
Juvenile myoclonic epilepsy: 16-year-old girl



# Épilepsie Myoclonique Juvénile

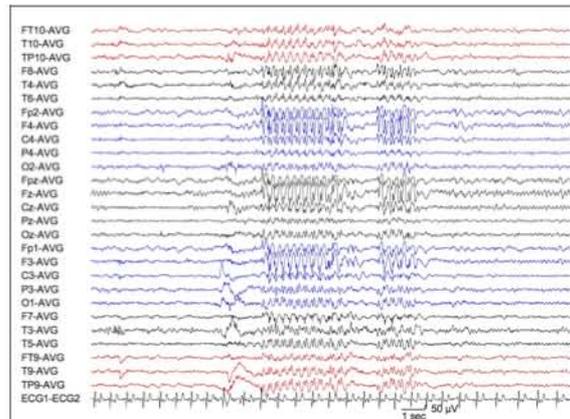


EEG





- h absences très brèves et peu fréquentes
- h Ado/adulte ++
- h Résistant aux BZD
- h Pronostic bon sous traitement, pharmacodépendance



## Syndrome de Lennox-Gastaut



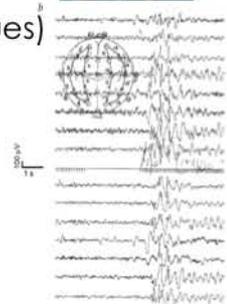
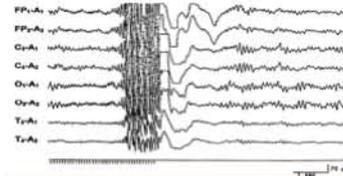
4-10 ans

- h Absences atypiques longues, altération conscience incomplète
- h Crises toniques nocturnes
- h Crises atoniques avec chutes traumatisantes
- h Retard mental et psychomoteur avec syndrome frontal
- h EEG : activité de fond anormale, PO lentes < 3 Hz, associées à activités rapides recrutants, anomalies bifrontales





- Sensibilité anormale du système nerveux à des stimulations visuelles spécifiques : stimulations répétitives ou patterns
  - changements de luminosité, contraste, couleur, pattern
  - vision binoculaire ++
  - bleu > rouge – vert
- Incidence : 1,1 / 100 000 / an (Fish 1993)
- 2 % des épilepsies
- 95 % associées à une épilepsie et 5 % sans crise spontanée
- Situations
  - écrans (TV, jeux vidéo)
  - environnement (soleil / arbres, vagues, motifs géométriques)
  - lumières artificielles (néons, tunnels, stroboscopes)
- EEG : réponse photo-paroxystique



## Diagnostiques différentiels des épilepsie-absences

Crise avec rupture de contact isolée, sans caractéristiques EEG des absences

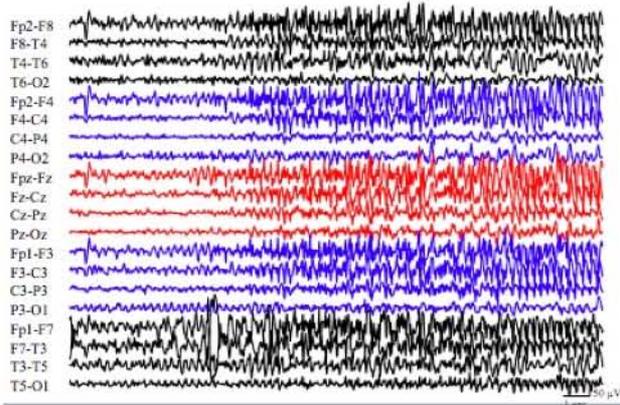
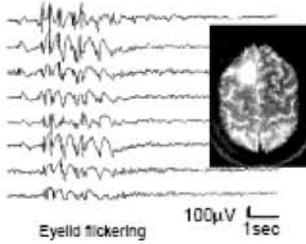
- Epilepsie partielle frontale
- Epilepsie partielle temporale



## Ruptures de contacts brèves de crises partielles frontales



Symptomatic absences:  
33-year-old woman



## Ruptures de contact de crises partielles temporales



- h Rupture de contact isolée rare
- h +/- signes végétatifs associés
- h Longue
- h Confusion post-critique



## Origine des crises



## Etiologie génétique ?



### Terrain génétique

- ↪ ATCD familiaux dans 16-45 % (Berkovic, 1998)
- ↪ concordance jumeaux (Berkovic, 1998)
  - ✓ monozygotes : 70-85
  - ✓ hétérozygotes : 33 %
- ↪ PO à 2,5-4 Hz transmis sur un mode autosomique dominant (Metrakos, 1961)

### Mutations connues

- ↪ rec  $GABA_A : \gamma 2$  ? (Baulac, 2001),  $GABRB3$  ? (Urak, 2006, Hempeimann, 2007)
- ↪ canal  $Na^+$  (Escayg 2001)
- ↪ canal  $Cl^-$  :  $CLCN2$  (Haug 2003, Everett, 2007)
- ↪ canal  $Ca^{++}$  (Chen 2003, Perez-Reyes, 2006, Lu, 2005, Vitko, 2005, Liang, 2006, Heron, 2007):  $CACNA1G, H, I$  et  $CACNG3$  (Everett, 2007)
- ↪ Interaction chr 3p et 18p (Nabbout, 2007)

Table 2 | Linkage and genome-scan studies

Linked gene or association	Protein	Chromosomal locus	Polymorphism*	Subjects	Phenotype	References
GABRB3 (+)	GABA <sub>A</sub> receptor $\alpha 5$ subunit	15q11-q13	N/A	50 probands	41 CAE only, 10 with P/absent GTCS (9 with FS history)	28
GABRA5 (+)	GABA <sub>A</sub> receptor $\alpha 5$ subunit	5q22-26	CA1, CA2, CA3	63 families	19 CAE, 30 JAE, 32 JME	24
GABRA5 (+)	GABA <sub>A</sub> receptor $\alpha 5$ subunit	15q11-13	CA1, CA2, CA3	94 families	21 CAE, 38 JAE, 61 JME	25
GABRB3 (+)	GABA <sub>A</sub> receptor $\beta 3$ subunit	6p21.3	A23V, G489S, R559F (silent)	118 probands	48 CAE or JAE, 72 JME	33
GRIK1 (+ for JAE)	Ionotropic GRIK5	21q22.1	AGAT1	30 families	JAE	122
GRIK2 (+)	Ionotropic GRIK6	6q18.5-21	(TA1)	63 families	CAE, JAE, JME	123
GRIK1 (+)	Metabotropic GRIK7	3q25.1-q25.1	Y433F	115 probands	OE	124
GRIK6 (+)	Metabotropic GRIK6	7q31.3-q32.1	2750C/T			
CHRNA4 (+)	nAChR $\alpha 4$ subunit	20q13	594C/T	182 probands	EE	40
CHRNA4 (+ for CAE, JAE, JME, CHRNA4 (+)	nAChR $\alpha 4$ subunit	20q13	594C/T	108 probands	48 CAE or JAE, 60 JME	39
OPRM1 (+ for CAE, JAE)	$\mu$ -Opioid receptor type 1	6q24-25	N40D	72 probands	26 CAE, 46 JAE	37
SOX1A (+ for CAE, JAE)	Voltage-gated Na <sup>+</sup> channel $\alpha 1$ subunit	2q24	W1204R	165 families	63 CAE or JAE, 72 JAE, 4 GTCS	125
KCNQ2 (+)	Voltage-gated K <sup>+</sup> channel Q2	20q13.3	T752N	115 probands	44 CAE or JAE, 71 JME	126
CACNA1G (+ for CAE, JAE, + for JME)	Voltage-gated Ca <sup>2+</sup> channel $\alpha 1G$ subunit	18q13	CAQ3	55 families	42 CAE or JAE, 25 JME	38
EAAT2/SLC121 (+ for JAE)	Glutamate transporter 1	11p15-q12	803G/A (+-803p)	130 families	76 CAE or JAE, 57 JME	127
SLC6A5/HTT (+ for JAE)	Serotonin transporter	17p11.1-q12	(+ 20-23bp)			
SLC6A5-HTT	Serotonin transporter	17p11.1-q12	(+ 20-23bp)	246 probands	122 CAE or JAE, 126 JME	128
FMRF (+)	Forskolin box 5	11p13	1A2, 1A3, 1A4	125 probands	51 CAE or JAE, 70 JME	129
ARC (+)	Activity-regulated cytoskeleton-associated protein	8q24.3	498C/T	143 probands	62 CAE, 81 JME	49
KCNQ3 (+)	TASK-3 two-pore-domain K <sup>+</sup> channel	8q24	656C/T	65 probands	30 CAE, 35 JAE	46
T-STAR (+)	Signal transduction-associated, RNA-binding 3	8q24	N/A	3 families	CAE persisting with GTCS	45
JRKUBH (+)	Jelly homologue of human on chromosome 8	8q24	N/A	2 families	CAE persisting with GTCS	48
JRKUBH (+)	Jelly homologue of human on chromosome 8	8q24	7429M	1 case	CAE evolving to JME	50
+ (N/A)	N/A	8q24	N/A	10 families	5 CAE, 5 JME, FS and/or GTCS	44
+ (N/A)	N/A	8q24	N/A	5 families	CAE persisting with GTCS	42, 43
+ for CAE, + for GTCS, JAE	N/A	8p11-12	N/A	88 families	52 JAE, 20 GTCS, 8 JAE	41
- (N/A)	N/A	20q13.2	N/A	60 families	20 CAE, 28 JAE, 29 JME	130
- (N/A)	N/A	3q25	N/A	130 families	116 CAE, 59 JAE, 95 JME	52
- (N/A)	N/A	14q23	245D			
N/A	N/A	18 for KCB5 8 for JAE 8 for non-JAE 5 for absences	N/A	91 families	10 JAE, 53 JME, 21 GTCS	53

\* Alleles in CAE - in linkage to CAE. † Alleles in an given individual. ‡ In base pair. CAE, 100% of absence epilepsy; FS, 100% of focal seizures; GABA<sub>A</sub> subunit; nAChR, nicotinic acetylcholine receptor; Q2, 100% of absence epilepsy; Q3, 100% of absence epilepsy; JAE, juvenile absence epilepsy; JME, juvenile myoclonic epilepsy; N/A, not available/applicable; nAChR, nicotinic acetylcholine receptor.



## Modèles animaux : canaux Ca<sup>++</sup>

Table 3 | Features of rat and mouse genetic models

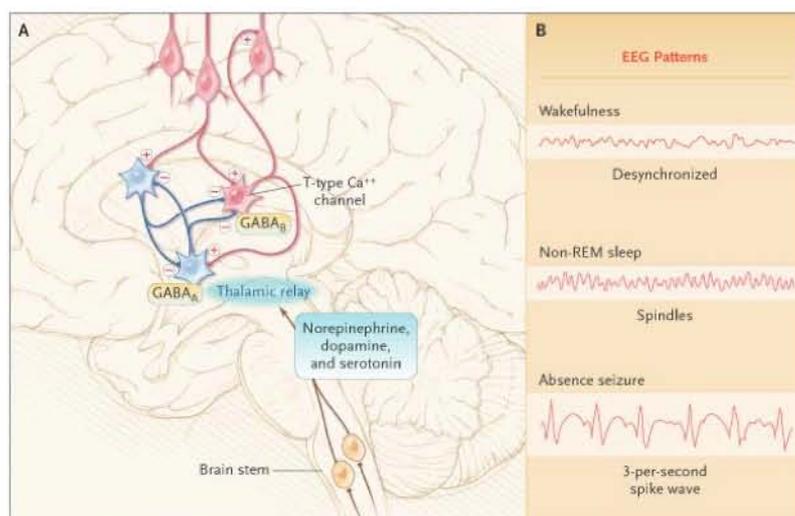
Model	SWD frequency and duration	Ontogeny of ictal signs	Neuropathological and behavioural abnormalities	Chromosome and gene/protein	Effect of mutant protein	References
GAERS rat	7–11 Hz; 0.5–75 s	>30 days (100% at 4 months)	Astrocytic alterations			131,132
WAG/Rij rat	7–11 Hz; 1–45 s; rare 6 Hz SWDs	>75 days				67,133
HVS rat Fisher 344 Brown Norway	7 Hz 8 Hz (not females)		Myoclonic movements			134
Tottering mouse	6–7 Hz; 0.3–10 s	>30 days	Increased noradrenergic innervation; cerebellar degeneration; moderate/severe ataxia; dystonia; rare tonic-clonic movements	Ch 8; P/Q Ca <sup>2+</sup> channel $\alpha 1$ subunit	Decreased P/Q Ca <sup>2+</sup> current in Purkinje cells (and in tg <sup>+</sup> )	21,55,57, 135–137
Lethargic mouse	5–6 Hz; 0.6–5 s	>3 weeks	Ataxia and loss of motor coordination; focal myoclonus	Ch 2; Ca <sup>2+</sup> channel $\beta 4$ subunit		30,58, 138
Stargazer mouse	6 Hz; longer than in tottering and lethargic	>2 weeks	Ataxia; impaired vestibular function; increased mossy fibre sprouting in hippocampus	Ch 15; Ca <sup>2+</sup> channel $\gamma 2$ subunit (stargazin)	Shift in voltage dependence of P/Q Ca <sup>2+</sup> current	21,55, 139,140
Mocha2j mouse	6 Hz		Hyperactivity	Ch 10; adaptor-like protein complex (AP-3)		139,141
Slow-wave-epilepsy mouse	3–4.5 Hz	Depends on genetic background	Ataxia; tonic-clonic seizures; neurodegeneration in cerebellar, vestibular and cochlear nuclei	Ch 4; Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchanger (Nhe1)		120,142
Ducky mouse	6 Hz		Ataxia; paroxysmal dyskinesia; dysgenesis of cerebellum, medulla and spinal cord; altered Purkinje cell morphology	Ch 9	Loss of full-length functional $\alpha 2\delta 2$ subunit of HVA Ca <sup>2+</sup> channel	139, 143–145

Ch, chromosome; GAERS, genetic absence epilepsy rats from Strasbourg; HVA, high-voltage activated; HVS, high-voltage spike-and-wave spindles; SWD, slow-wave discharge; WAG/Rij, Wistar albino Glaxo from Rijswijk.

Crunelli & Leresche, 2002



## Boucle Thalamo-corticale & Physiopathologie des absences



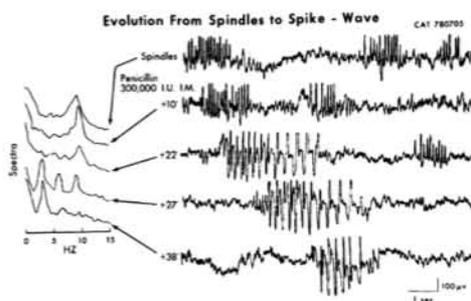


# Absences et boucle thalamo-corticale

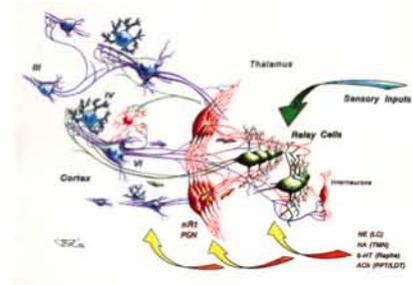


## Base de l'association

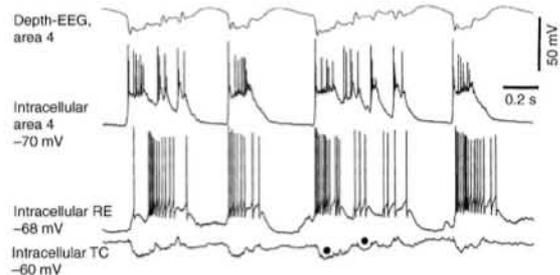
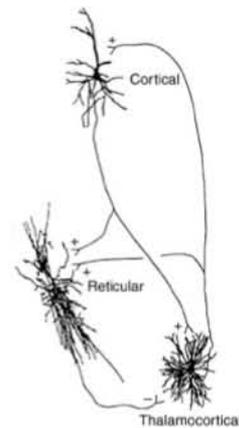
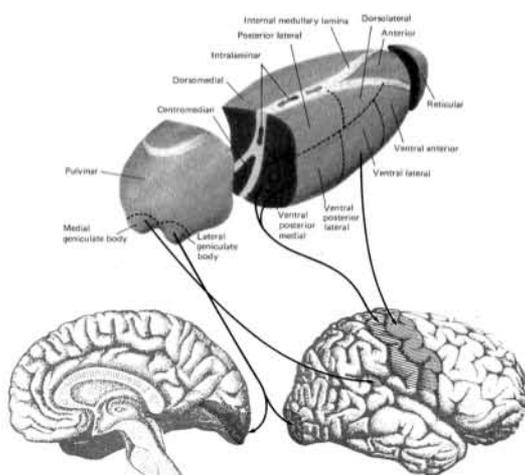
- absences survenant lors de baisses de la vigilance
- transformation des fuseaux de sommeil en PO par l'administration systémique ou corticale de Pénicilline (Quesney & Gloor 1977)
- stimulation électrique du thalamus : PO bilat. ~ absence (Jasper, 1947)
- PO à 3Hz enregistrées dans le thalamus d'enfants implantés pour des absences (Williams, 1953)
- hyperperfusion ictale cortex frontal + thalamus (Iannetti, 2001)



Kostopoulos 2000



# Boucles thalamo-corticales



Steriade 2005



# Boucles thalamo-corticales : fonctions normales



## 1. Intégration et traitement des informations sensorielles

Toutes les modalités sensorielles (somesthésie, organe des sens ... sauf cas particulier de l'olfaction)

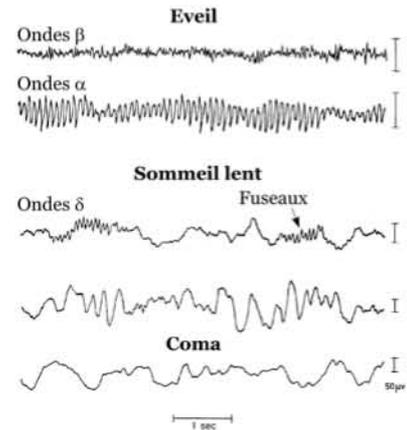
## 2. Conscience et "Liage perceptif"

Corrélation temporelle (rythme synchrone, ~40 Hz)

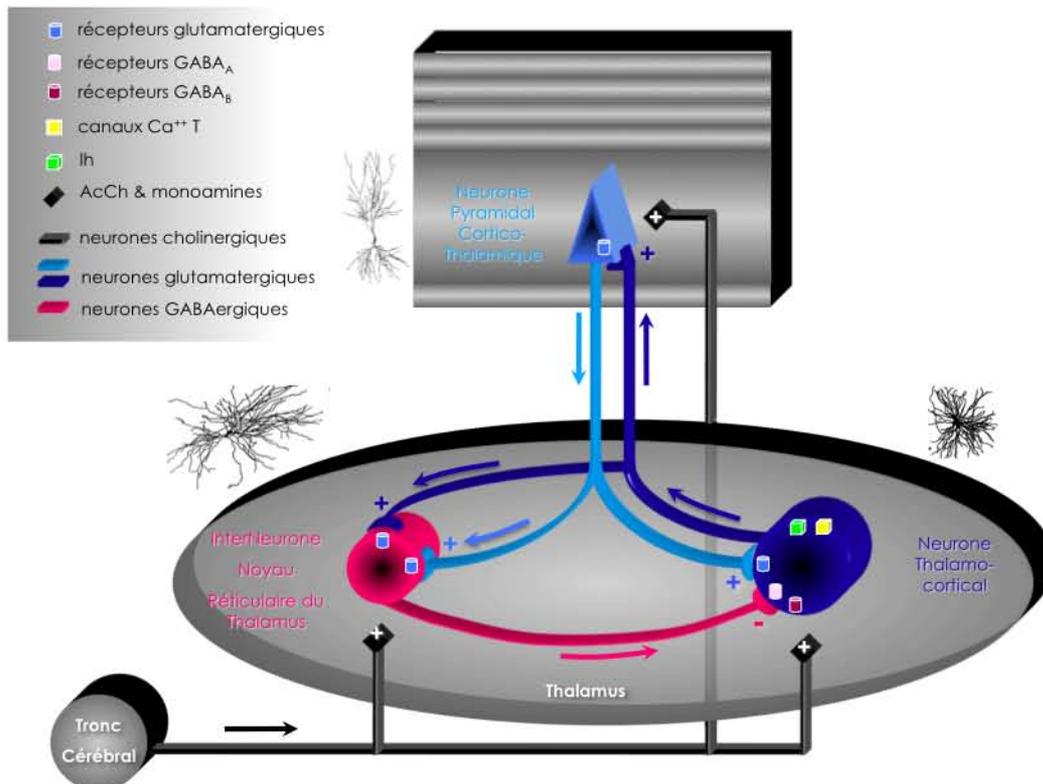
## 3. Contrôle de la motricité (ny VL)

## 4. Etats de vigilance

Eveil calme	Eveil attentif – Tâches cognitives
Rythme $\alpha$ (8-12 Hz)	Rythmes $\beta$ et $\gamma$ (14-30 Hz)
Sommeil lent	Sommeil lent profond
Fuseaux	Ondes lentes (0,7-1 Hz)
	Ondes Delta (1-4 Hz) (normales et pathologiques)



# Boucle thalamo-corticale



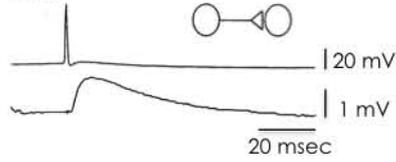


# Cellule pyramidale corticale



## Signalisation glutamatergique

PPSE

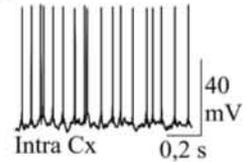


Neuro transmetteur	Récepteur	Perméabilité
Glut	AMPA	Na, K, (Ca)
	Kainate	
	NMDA	Na, K, Ca

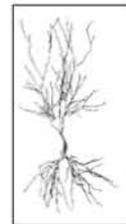
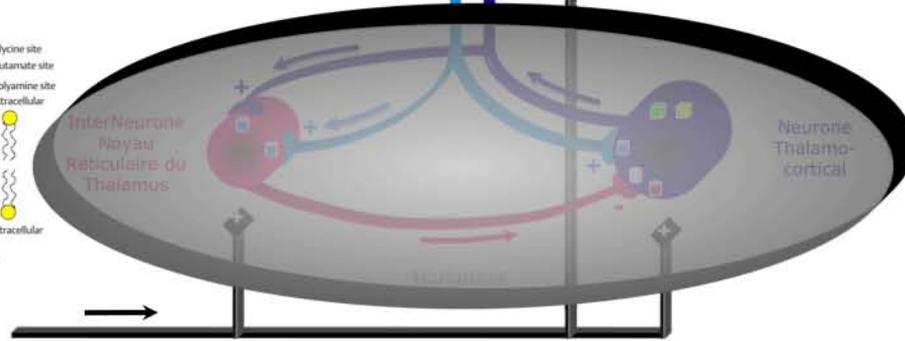
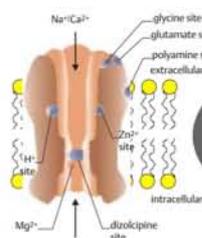
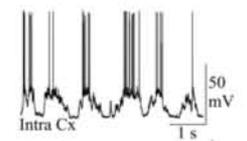


## Modes de décharge

PA réguliers



PA en bouffées

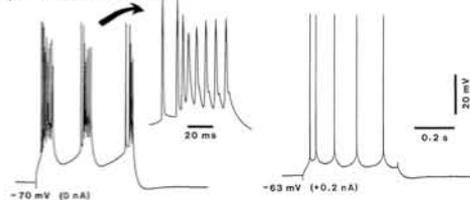


# Cellules pyramidales du cortex : modes de décharge



Systèmes activateurs ascendants issus du tronc cérébral : ACh & NA  
 Inhibition d'une conductance K<sup>+</sup> de fuite  
 Patron de décharge : PA en bouffées → PA réguliers

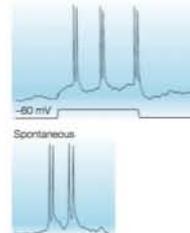
## Dépolarisation



## Stim ny cholinergique

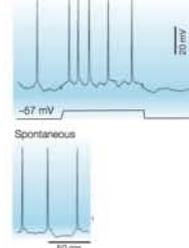


b SWS



Sommeil à ondes lentes

REM



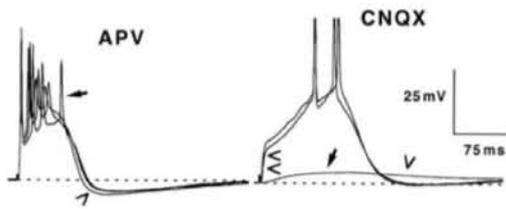
Sommeil paradoxal



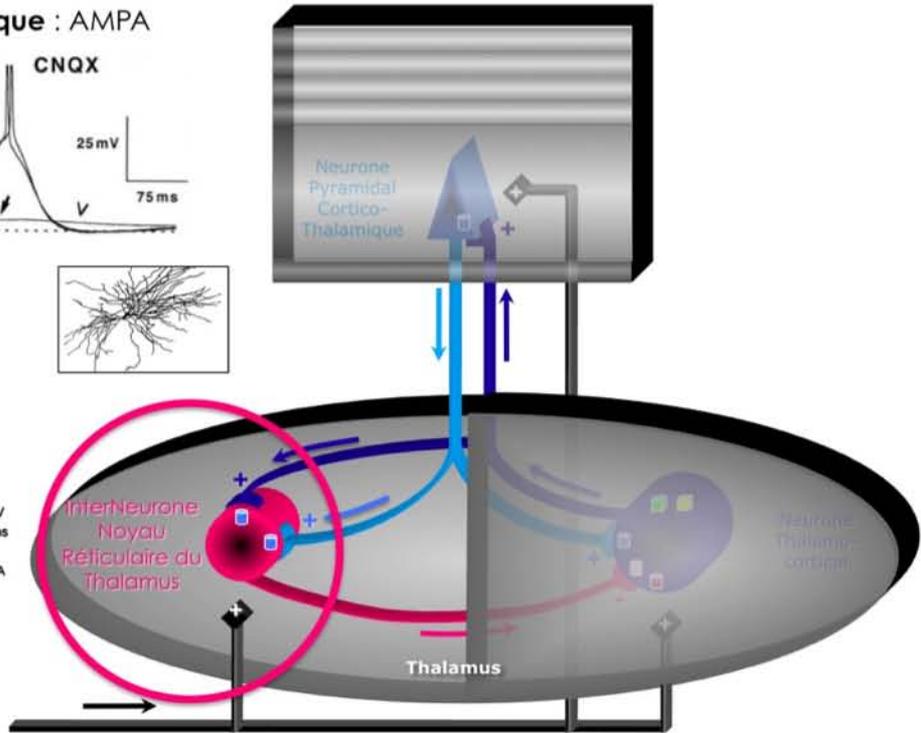
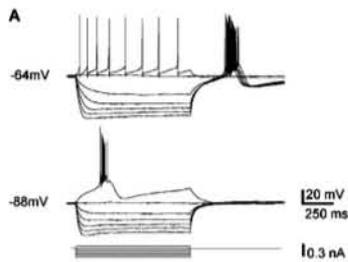
# Interneurone du Noyau Réticulaire du Thalamus



## Activation glutamatergique : AMPA



## Modes de décharge

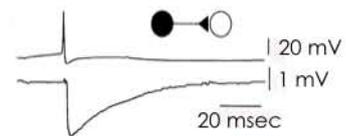


# Neurone thalamo-cortical

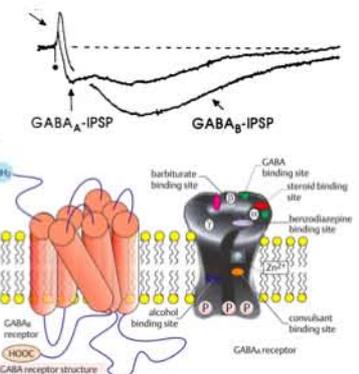
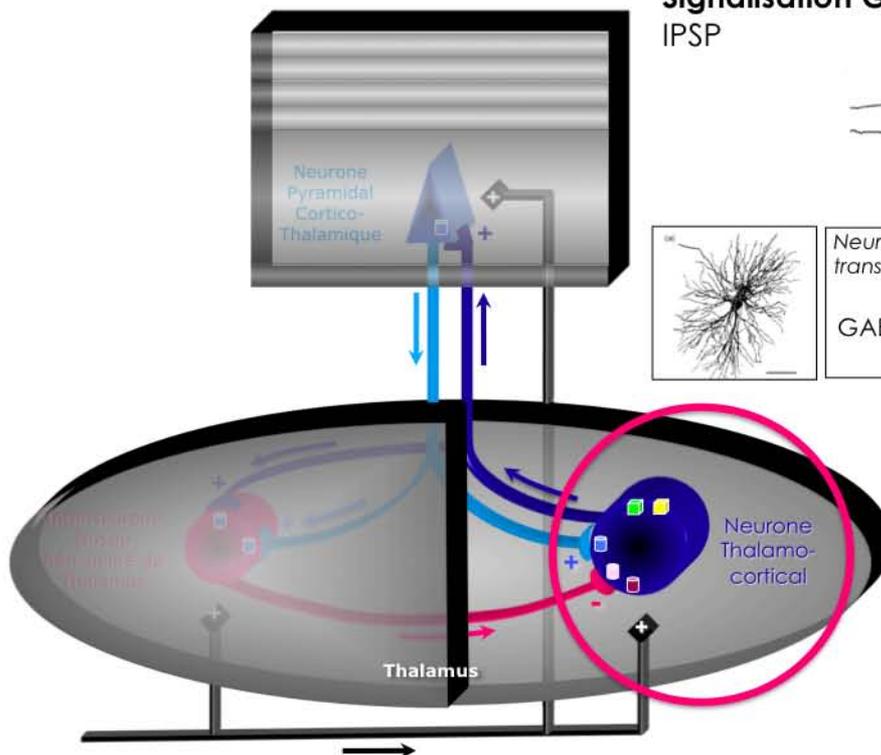


## Signalisation GABAergique

IPSP

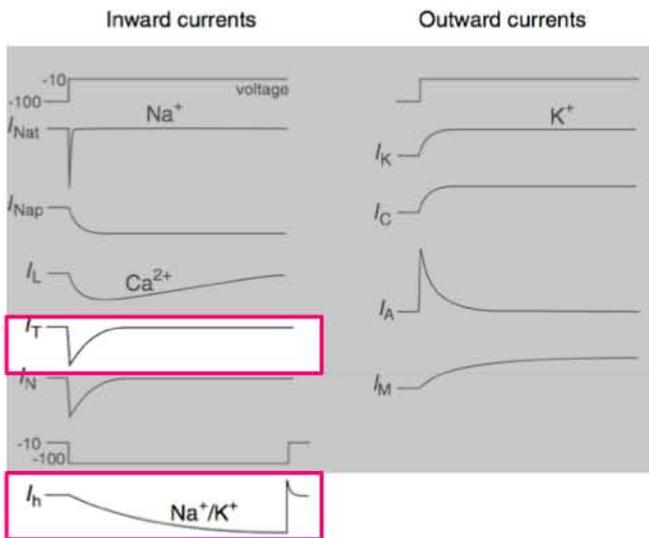


Neuro transmetteur	Récepteur	Perméabilité
GABA	GABA <sub>A</sub> GABA <sub>B</sub>	Cl <sup>-</sup> (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) K <sup>+</sup> (metab)

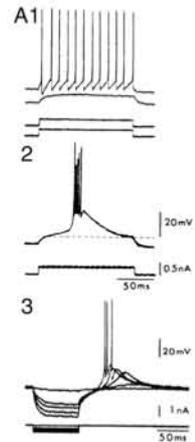




# Cellule thalamo-corticale : conductances ioniques

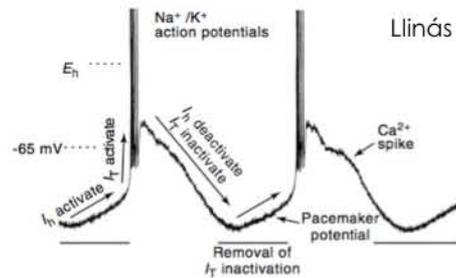
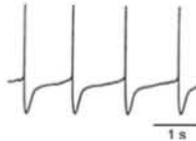


$I_T$  : conductance  $Ca^{++}$   
 activée par dépol.  
 à bas seuil  $\approx -60$  mV  
 effet dépolarisant  
 inactivation rapide

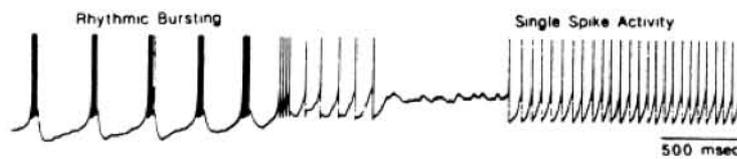


Llinás 1982

$I_h$  : conductance cationique  
 activée par hyperpolarisation  
 effet dépolarisant  
 non inactivable  
 effet pace maker



# Neurone thalamo-cortical : modes de décharge



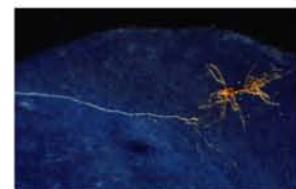
**mode 'oscillatoire'**  
 hyperpolarisé  
 (sommeil non REM,  
 absences)  
 $I_{CaT}$  déinactivé  
 = burst

**mode 'de relai'**  
 dépolarisé  
 (veille, sommeil REM)  
 $I_{CaT}$  inactivé  
 = tonique

Avanzini, 2000

Rôle des afférences  
 modulatrices  
 NA  
 5HT  
 Dopamine

**Thalamic Relay  
 Neurons Exhibit  
 Two Firing Modes**



Bal, McCormick



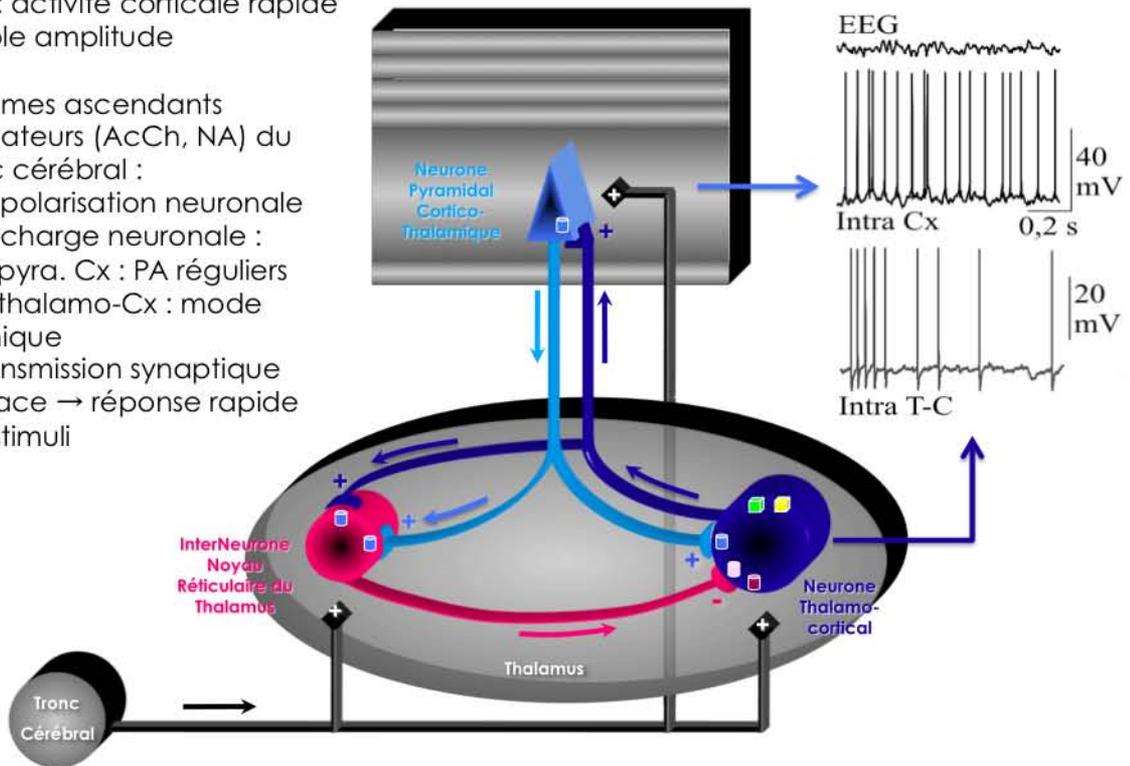
## Etat de veille (et sommeil paradoxal)



EEG : activité corticale rapide  
- faible amplitude

Systèmes ascendants activateurs (AcCh, NA) du tronc cérébral :

- ✓ dépolérisation neuronale
- ✓ décharge neuronale :
  - $\varphi$  pyra. Cx : PA réguliers
  - $\varphi$  thalamo-Cx : mode tonique
- ✓ transmission synaptique efficace → réponse rapide aux stimuli

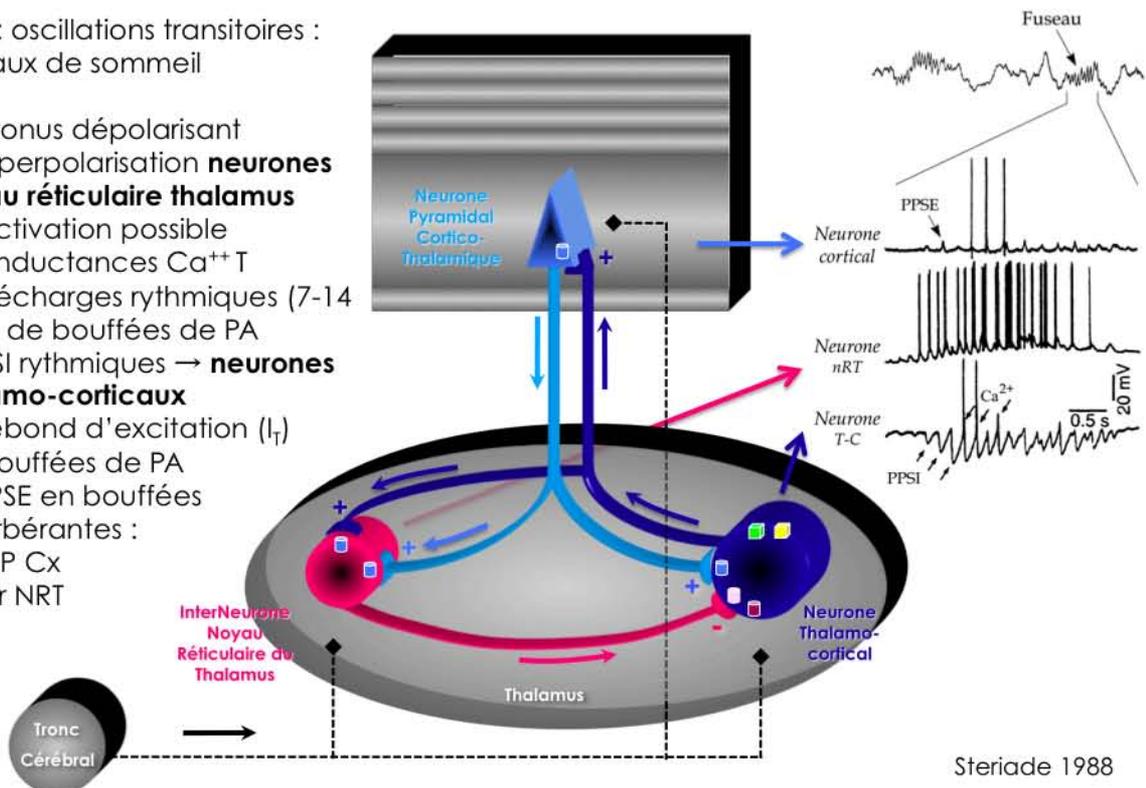


## Fuseaux de sommeil (stade 2)



EEG : oscillations transitoires :  
fuseaux de sommeil

- ✓ ↓ tonus dépolérisant
- ✓ Hyperpolarisation **neurones noyau réticulaire thalamus**
  - activation possible conductances  $Ca^{++}T$
  - décharges rythmiques (7-14 Hz) de bouffées de PA
- ✓ PPSI rythmiques → **neurones thalamo-corticaux**
  - rebond d'excitation ( $I_T$ )
  - bouffées de PA
- ✓ PPSE en bouffées réverbérantes :
  - CP Cx
  - Nr NRT



Steriade 1988

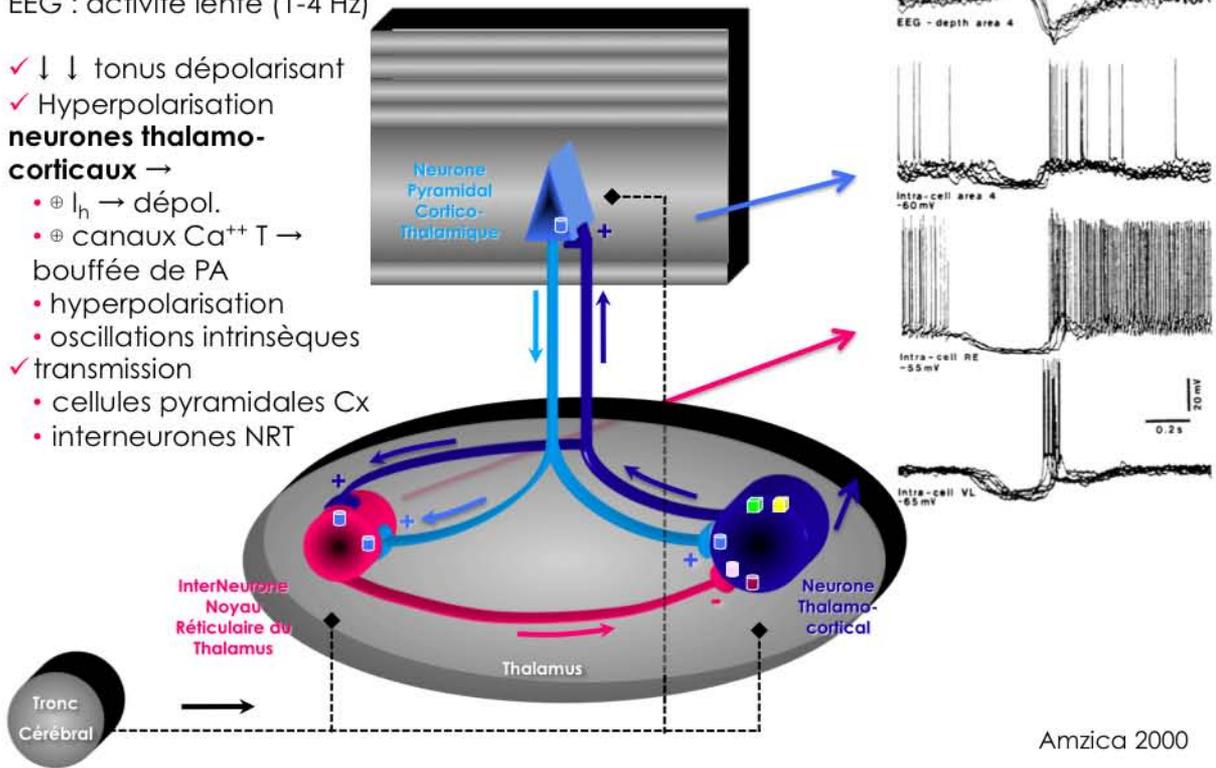


# Sommeil à ondes lentes (delta)



EEG : activité lente (1-4 Hz)

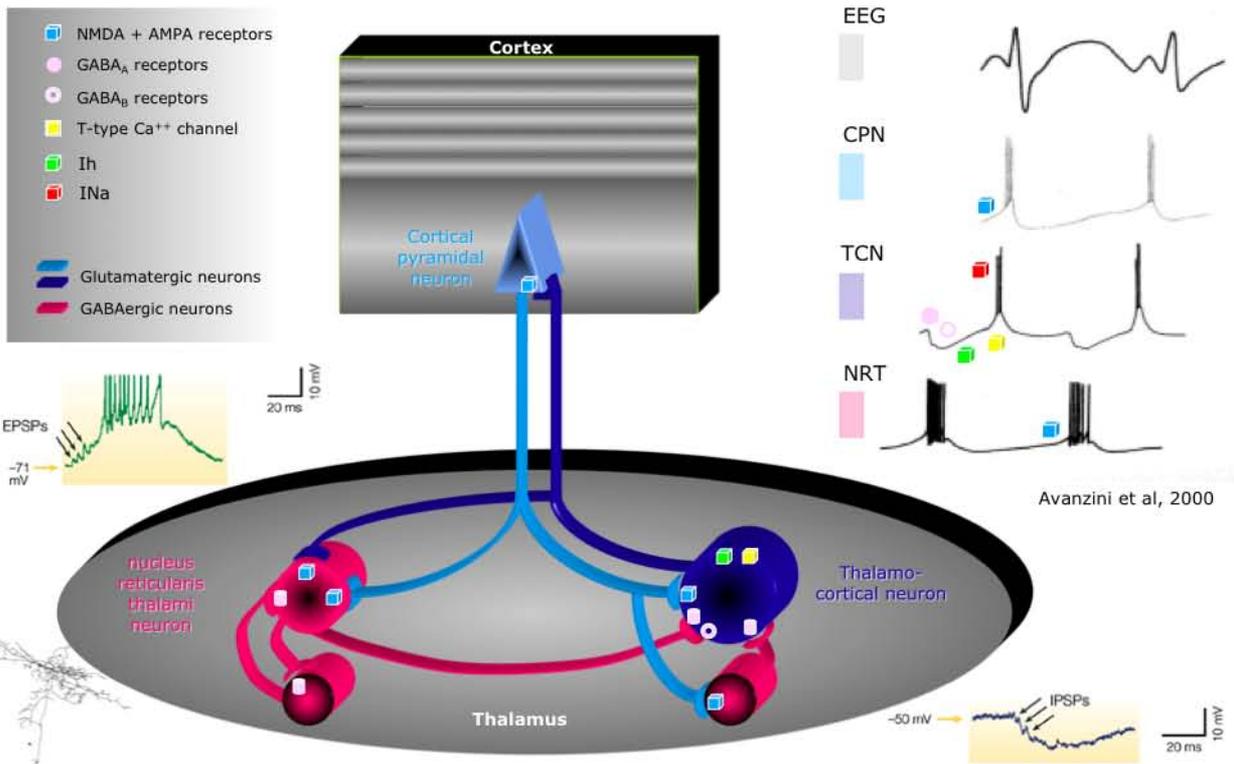
- ✓ ↓ ↓ tonus dépolarisant
- ✓ Hyperpolarisation **neurones thalamo-corticaux** →
  - ⊕  $I_h$  → dépol.
  - ⊕ canaux  $Ca^{++} T$  → bouffée de PA
  - hyperpolarisation
  - oscillations intrinsèques
- ✓ transmission
  - cellules pyramidales Cx
  - interneurons NRT



Amzica 2000



# Absences : boucle thalamo-corticale des fuseaux de sommeil



Avanzini et al, 2000



# Absences & boucle thalamo-corticale



## De l'activité oscillatoire physiologique à la décharge de PO

h Difficultés méthodologiques

h in vivo animal sain

h in vivo modèle génétique : rat GAERS, WAG/Rig (6-9 Hz)

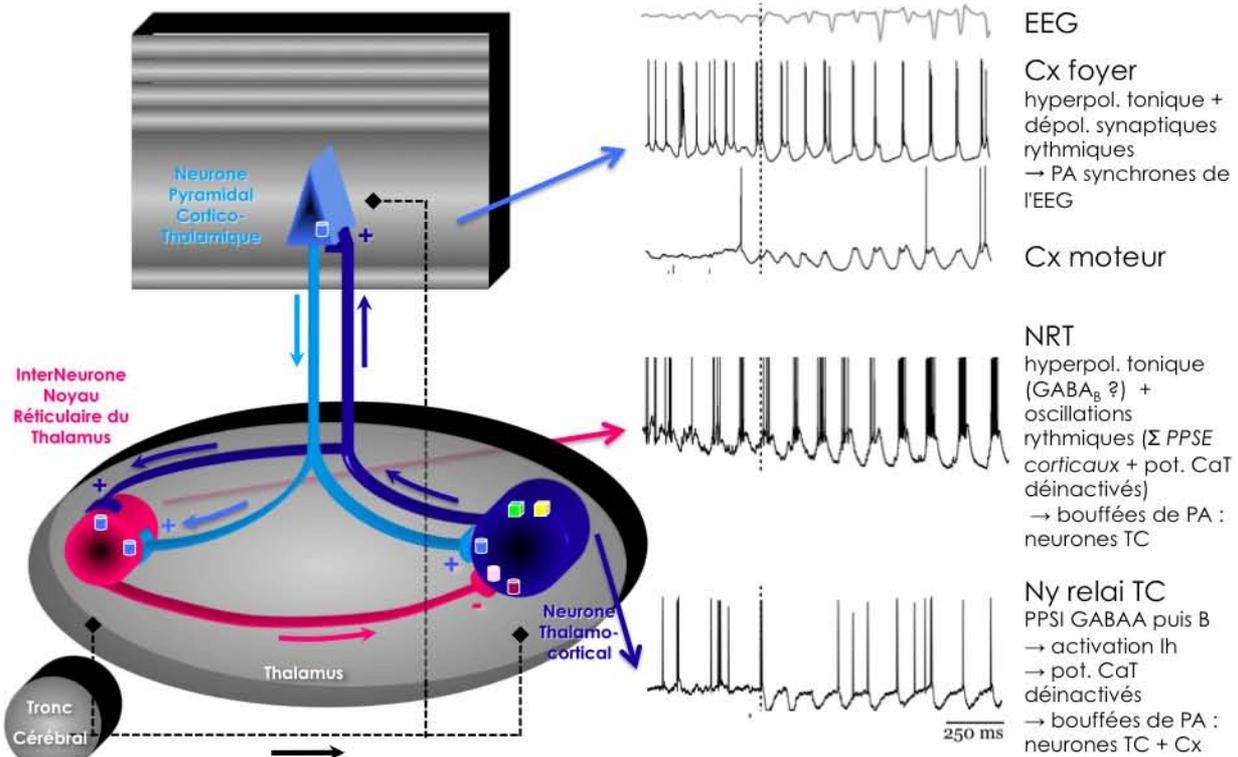
h in vivo injection de pénicilline chez le chat (3 Hz)

h in vitro (furet) (3 Hz)

Chemically induced animal models of absence epilepsy	Species	Chem and seizure characteristics	SWD frequency (Hz)	Attenuated by ETV?	Voltage?	
Penicillin	Cat	Succinylcholine (1.5 after an infusion of 20000 U/kg <sup>-1</sup> , 10, and 200 U/kg <sup>-1</sup> )	3	+	+	
Low-dose PTE	Rat	20 mg/kg i.p. pentobarbital; 10 mg/kg i.p. pentobarbital; SWD time 1 month of age	7-9	+	Weak	
TSP*	Rat	0.15 mg/kg i.p. pentobarbital; 0.15 mg/kg i.p. pentobarbital; SWD latency	6-8	+	Essentially	
V-Hydroxy ketone	Rat, not used normally	SWD within 2-4 min of oral administration of the pentobarbital; acute treatment was ability of 20 days postnatal	7-9	+	+	
ATVMS†	Rat	A number of original animals; SWD for 20 days postnatal; SWD for 20 days postnatal; SWD for 20 days postnatal	6-8	+	Rhythmic, associated with high theta	
Genetic mouse models (single gene mutation)	Model	Characteristics and associated gene product	Phenotype	SWD frequency (Hz)	Attenuated by ETV?	Voltage?
Lehmann (Lh)	Chatterbox 2, gene encoding the Ca <sup>v</sup> 1 channel $\beta$ subunit	Latency and onset of 25 days; brief tonic absence and cortical SWD	3-5	+	+	
Reagan (rg)	Chatterbox 13, gene encoding the Ca <sup>v</sup> 1 channel $\beta$ subunit	Onset and latency of 25 days; brief tonic absence and cortical SWD	3-7	+	NO	
Seuring (sg)	Chatterbox 8, gene encoding the Ca <sup>v</sup> 1 channel $\beta$ subunit	Onset and latency of 25 days; brief tonic absence and cortical SWD	3-7	+	NO	
Levan (lg*)	Chatterbox 8, gene encoding the Ca <sup>v</sup> 1 channel $\beta$ subunit	Onset and latency of 25 days; brief tonic absence and cortical SWD	3-7	+	NO	
Mada (md)	Chatterbox 13, gene encoding the $\beta$ subunit of voltage-gated calcium channel $\beta$ subunit	Onset and latency of 25 days; brief tonic absence and cortical SWD	3-7	+	NO	
Tracy (tr)	Chatterbox 8, gene encoding the Ca <sup>v</sup> 1 channel $\beta$ subunit	Onset and latency of 25 days; brief tonic absence and cortical SWD	3-7	+	NO	
Genetic rat models (polygenic)	Model	Characteristics	SWD frequency (Hz)	Attenuated by ETV?	Voltage?	
GAERS	SWD onset at 10-40 days; all animals show SWD at 15 weeks; SWD in all animals at 4 months; no data on early development	None	7-10	+	+	
WAG/Rig	SWD onset at 10-40 days; all animals show SWD at 15 weeks; SWD in all animals at 4 months; no data on early development	None	7-10	+	+	
Childhood absence epilepsy	Model	Characteristics	EEG findings	Attenuated by ETV?	Voltage?	
Typical absence seizures	3-10 years, peak at 8-10 years	The majority will remit by adolescence; some single spikes are an absence and some tonic absence	Rhythmic and generalized 3 Hz SWD; of abrupt onset and cessation	+	+	
Atypical absence seizures	3-7 years, rarely after 9 years	The majority will remit by adolescence; some single spikes are an absence and some tonic absence; some tonic absence; some tonic absence; some tonic absence	EEG: tonic hyperpolarization + slow-wave bursts; 1.5-2.5 Hz; off-sets irregular and non-synchronous; difficult to document	+	+	



# Excitabilité anormale : épilepsie





# Absences & boucle thalamo-corticale



## De l'activité oscillatoire physiologique à la décharge de PO

### Hypothèse GABA B

h ↑ IPSP GABA B

h ↑ hyperpolarisation ( et synchronisation) cell. thalamo-corticale puis burst par déinactivation  $I_T$  et depol  $I_h$  (burst ~ 3 Hz)

h ↑ durée des bursts des neurones du noyau réticulaire (200 vs 50 ms (Steriade, 1998)

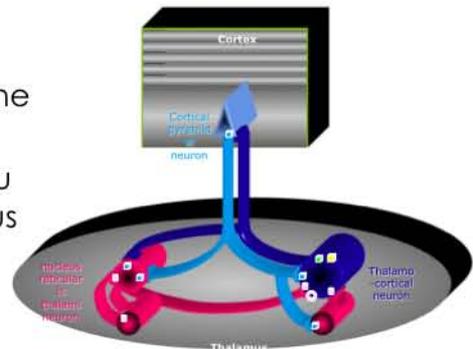
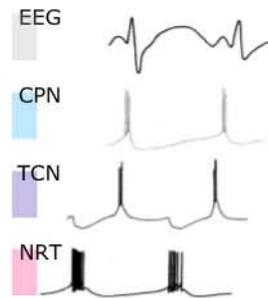
h cause

h dishinhibition locale (interneurones réticulaire du thalamus) (Sohal 2000)

h ↑ input cortical (↑ excitabilité ?) sur neurone noyau réticulaire thalamus (Blumenfeld 2000)

h perte des courants  $K^+$  régulant la durée du burst des neurones réticulaires du thalamus

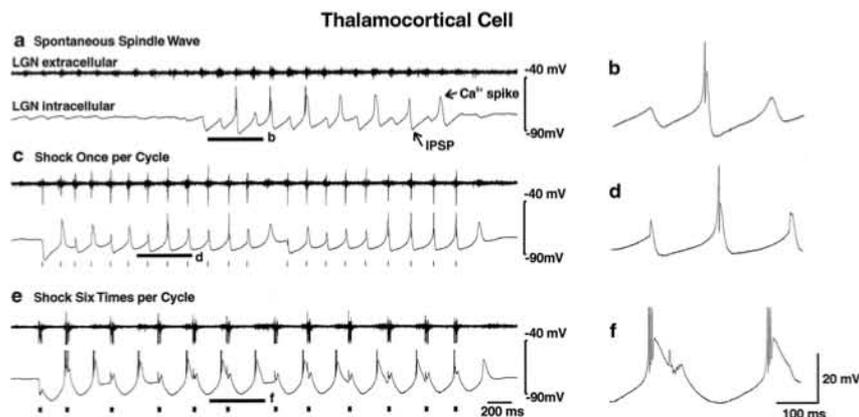
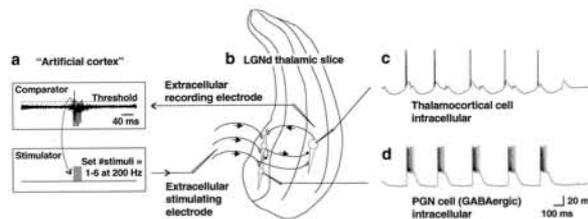
h ↑ courants  $Ca^{++T}$  (Tsakiridou 1995)



# Absences & boucle thalamo-corticale



## Effets de la modification de l'excitabilité corticale (Blumenfeld 2000)





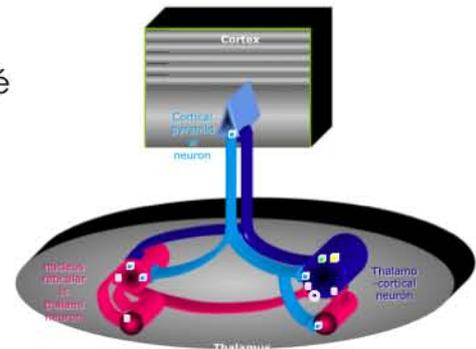
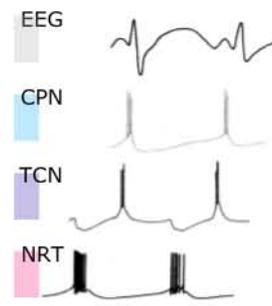
## Absences & boucle thalamo-corticale



### De l'activité oscillatoire physiologique à la décharge de PO

#### Hypothèse $Ca^{++}T$

- $\uparrow$  courants  $Ca^{++}T$  neurone thalamo cortical
- GAERS : accroissement du  $I_T$  thalamique (Tsakaridou 1995) + surexpression des ARNm (Talley 2000)
- blocage des absences par antagoniste (ethosuximide)
- causes ?
  - génétique ?
  - polymorphisme  $I_{CaT}$  associé à susceptibilité aux absences (Vitko 2005)

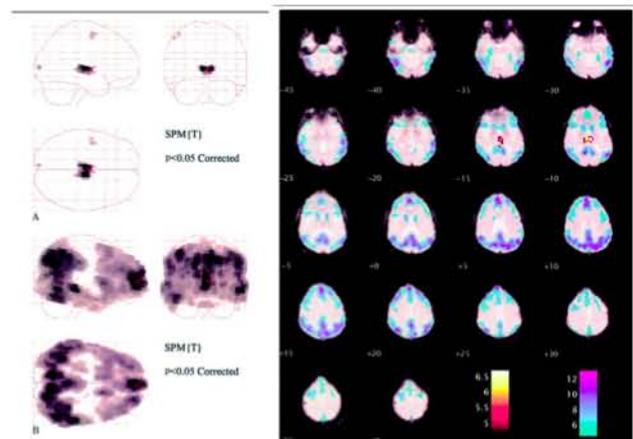


## Absences & boucle thalamo-corticale



### - Origine thalamique des décharges de PO ?

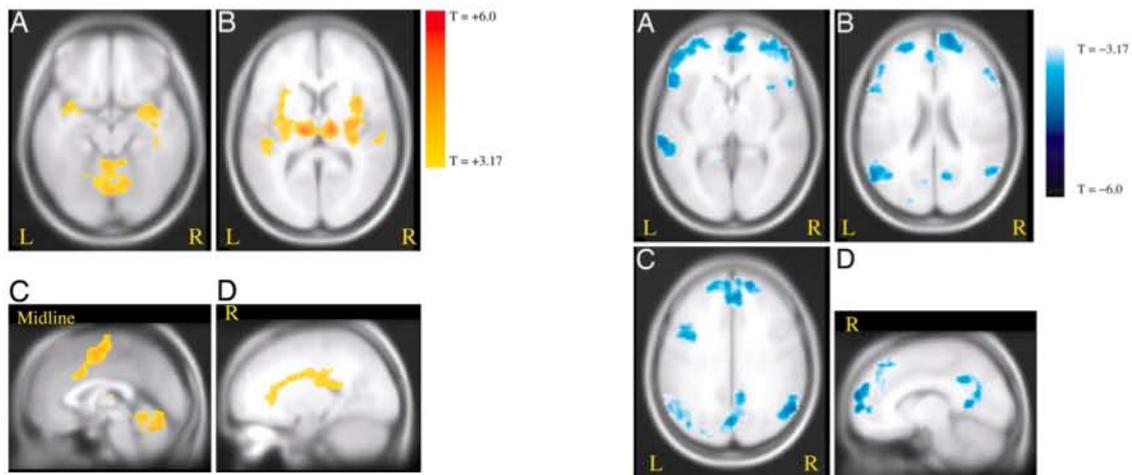
- étude en IRM fonctionnelle (Salek-Haddadi, 2003)
- dans thalamus isolé (Bal & McCormick)
- lésion noyau réticulaire du thalamus : suppression des décharges de PO 3 Hz





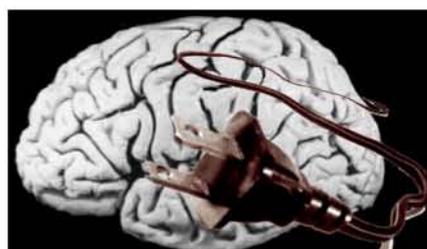
## ↳ Origine thalamique des décharges de PO ?

↳ étude en IRM fonctionnelle (Gotman et al., PNAS 2005)



## ↳ Origine corticale des décharges de PO

- ↳ PO uniquement si cortex présent
- ↳ Bicuculline IV : décharges PO 3 Hz unilatérales si hémicortectomie
- ↳ PO persistantes après thalamectomie (mais sans spindle)
- ↳ spindle persistant si hémicortectomie (Steriade, 1998)
- ↳ présentes dans le cortex avant le thalamus (Neckelmann 1998)
- ↳ PO si pénicilline sur cortex mais RAS dans thalamus (+/-)



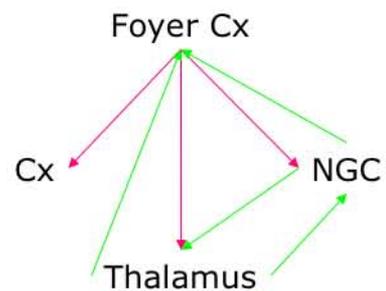
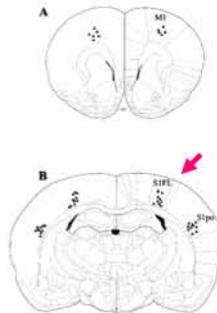
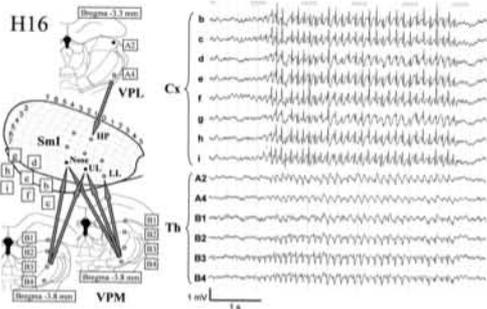


# Absences & boucle thalamo-corticale



## h Origine corticale des décharges de PO

- h foyer cortical somato-sensoriel (Meeren 2002)
- h décharge de PO précède thalamus et
- h se propage dans le cortex par voie synaptique
- h peut être bloquée par injection corticale focale d'ethosuximide
- h non bloquée par autre site d'injection (Manning 2004)

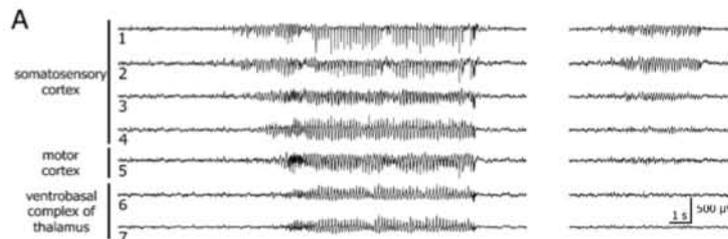


# Absences & boucle thalamo-corticale

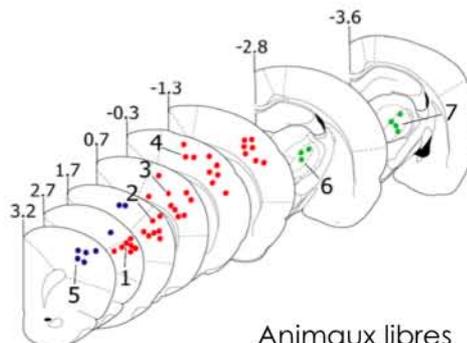


## h Origine corticale des décharges de PO

- h foyer cortical : somato-sensoriel (Polack, J Neurosci 2007)



Cx somato-sensoriel  
 Cx moteur  
 $+1.01 \pm 0.09$  s  
 Thalamus ventrobasal  
 $+1.34 \pm 0.21$  s



Animaux libres  
 → Origine des LFP: Cx somato-sensoriel

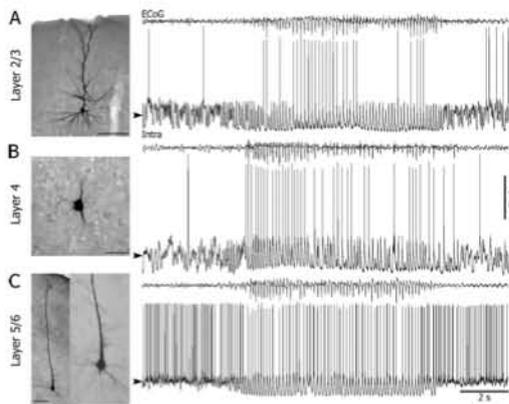


# Absences & boucle thalamo-corticale

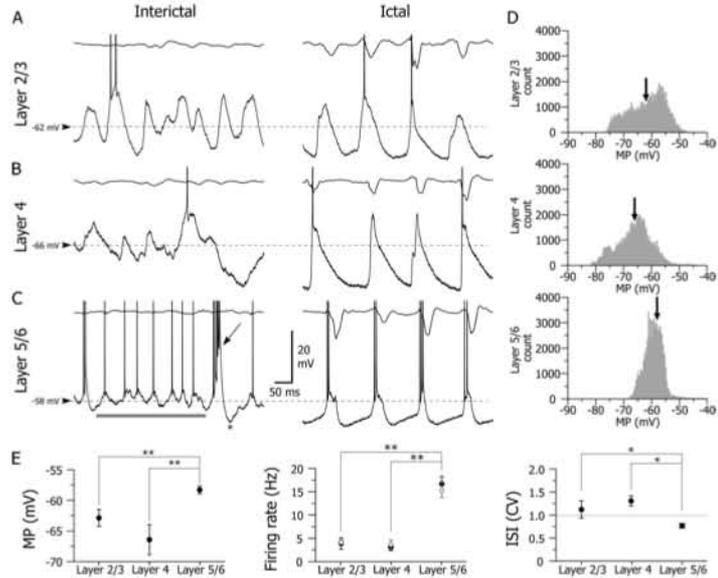


## Origine corticale des décharges de PO

foyer cortical : somato-sensoriel (Polack, J Neurosci 2007)



Enregistrements intracellulaires  
→ cellules pyramidales couche 5/6 actives ++

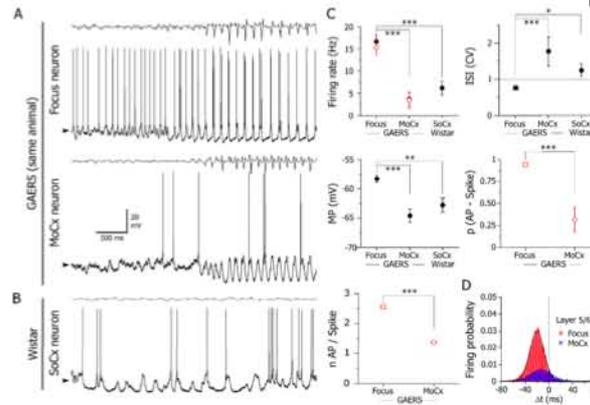
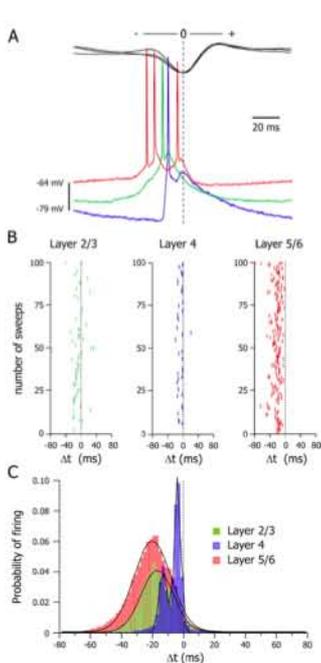


# Absences & boucle thalamo-corticale



## Origine corticale des décharges de PO

foyer cortical : somato-sensoriel (Polack, J Neurosci 2007)



- cellules pyramidales couche 5/6 rat GAERS
- déchargent avant (GAERS)
- excitabilité focus > cortex
  - depolarisation Vm
  - ↑ firing rate ( propr. intrinsèques = )
  - ↑ burst
- excitabilité GAERS > WISTAR non épileptique

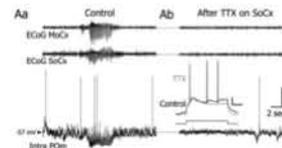
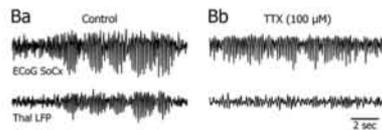
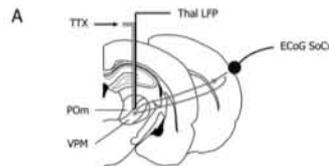
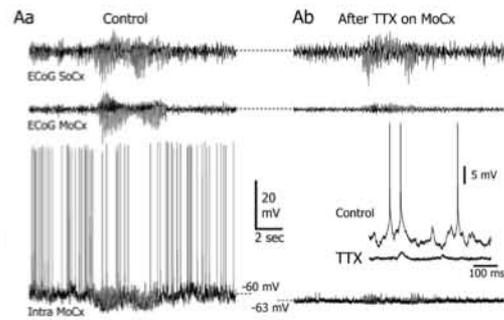
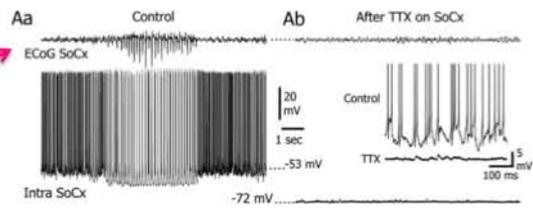
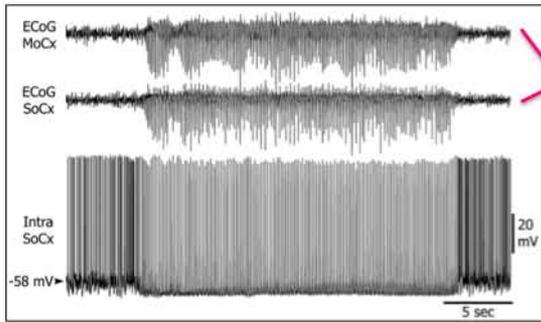


# Absences & boucle thalamo-corticale



## Origine corticale des décharges de PO

foyer cortical : somato-sensoriel (Polack, Cereb Cortex 2008)

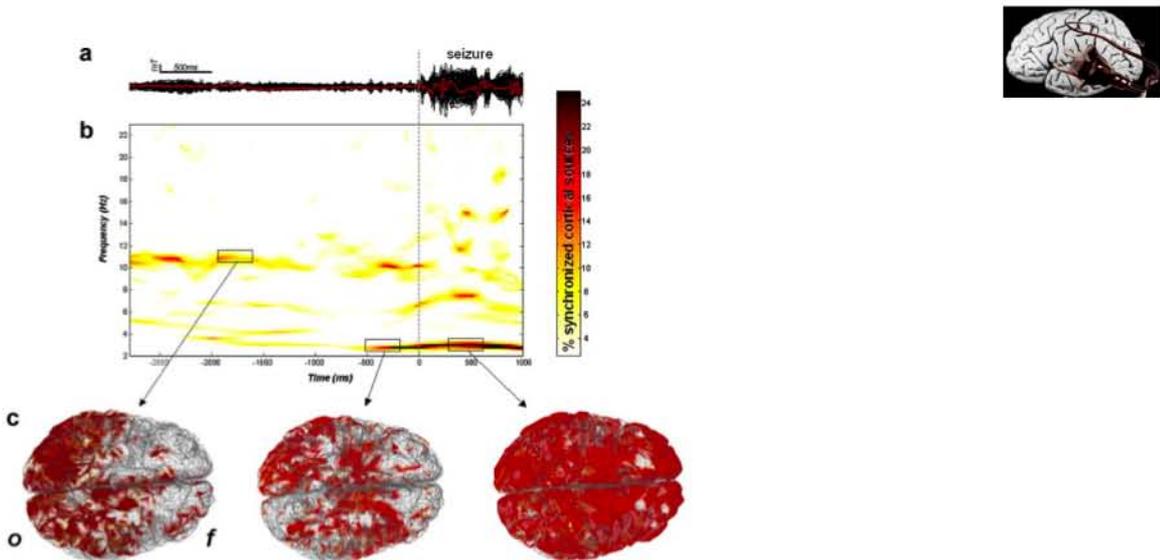


# Absences & boucle thalamo-corticale



## Origine corticale des décharges de PO

foyer cortical chez l'homme ? (Le Van Quyen, J Physiol - Paris 2007)



Début décharge MEG 3Hz : régions centrales

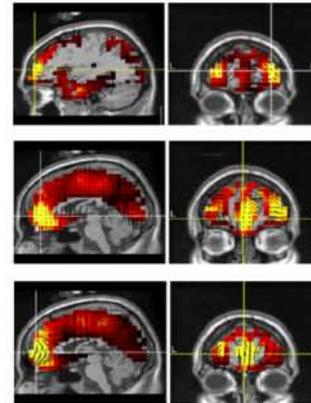
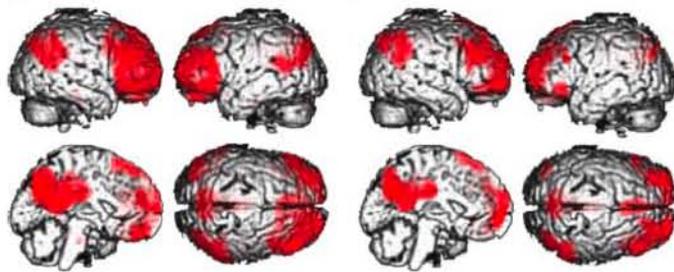


# Absences & boucle thalamo-corticale



## ↳ Origine corticale des décharges de PO en clinique humaine

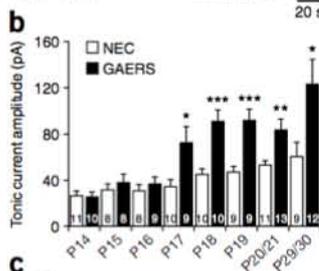
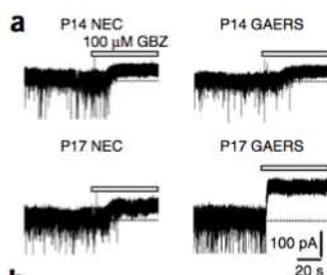
- ↳ NIRS : oxygénation dans le lobe frontal apparaît 10 sec avant les crises EEG (Roche-Labarbe, 2008)
- ↳ EEG HR : activation frontale mésiale et orbito-frontale (Holmes, 2007; Clemens, 2007)
- ↳ IRMf: déactivation frontale et temporo-parietale (Laufs, 2006)



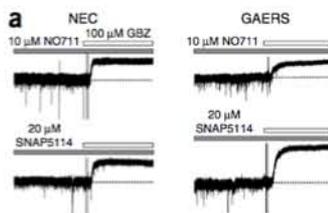
# Absences : conductances GABA<sub>A</sub> toniques thalamo-corticales ?



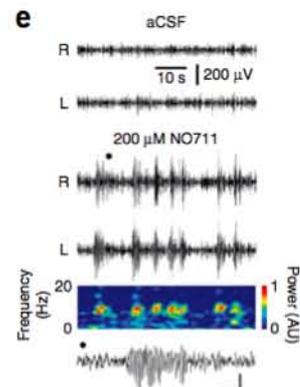
↑ conductances toniques GABA<sub>A</sub> rat GAERS



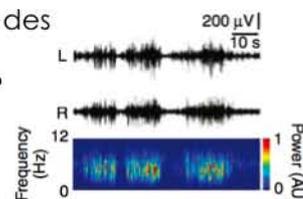
Perte d'effet du blocage de GAT1 (NO711) vs effet persistant du blocage de GAT3 (SNAP)



Induction de crises « d'absence » par blocage thalamique de GAT1 chez le rat Wistar

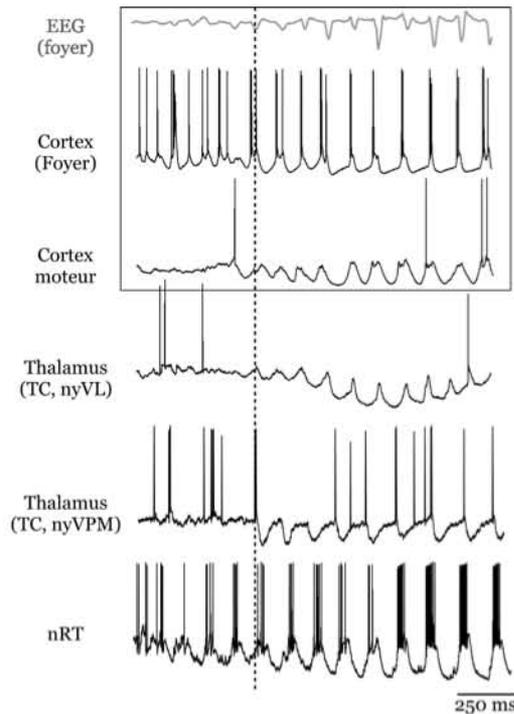


Agoniste thalamique des rec GABA<sub>A</sub> extrasynaptiques THIP chez le rat Wistar





## Rat GAERS: enregistrements intracellulaires multiples (S. Charpier)



hyperpolarisation tonique (5-15 mV, dysfacilitation  $\Sigma$ ) + dépolarisations synaptiques rythmiques  
→ PA synchrones de l'EEG

enveloppe hyperpolarisante ( $GABA_B$  nRT) + oscillations rythmiques du potentiel membranaire  $I_h$  et  $I_{CaT}$  (désinactivé)

PPSE puis PPSI  $GABA_A$  (nRT)

hyperpolarisation tonique ( $GABA_B$  ?) + oscillations rythmiques (sommation PPSE corticaux + potentiels  $CaT$  désinactivés)  
→ bouffées de PA : neurones TC



## Absences : pharmacologie





# Les cibles thérapeutiques

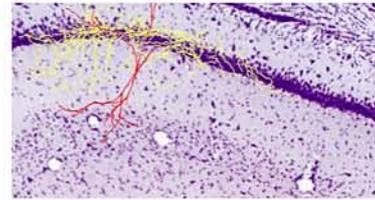


## Synapses :

potentialisation des récepteurs  $GABA_A$   
 inhibition des récepteurs du glutamate  
 réduction de la libération de neurotransmetteurs (vésicules synaptiques)



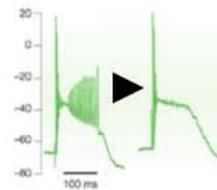
Cellule pyramidale excitatrice (glutamate)



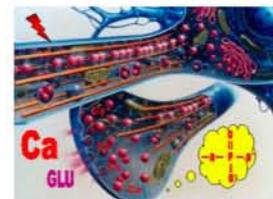
Interneurone inhibiteur (GABA)

## Canaux membranaires

canaux sodiques voltages dépendants  
 canaux calciques  
 canaux potassiques



Excitabilité neuronale



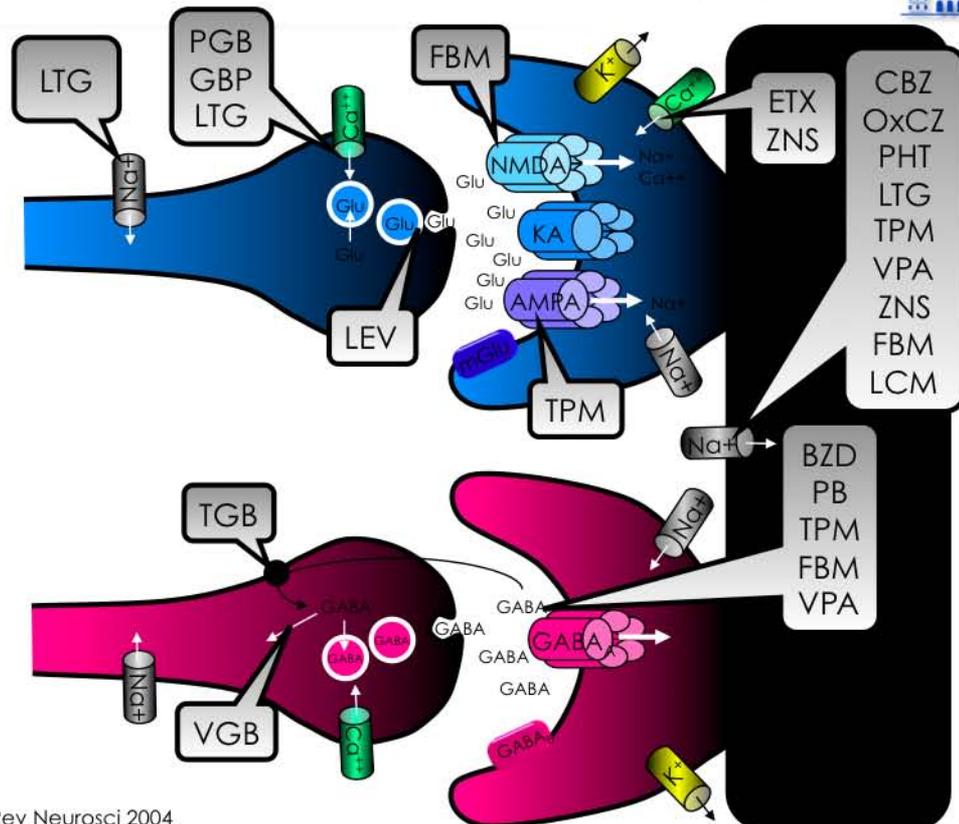
Libération Neurotransmetteurs



# Mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques



- PB : phénobarbital
- PHT : phénytoïne
- CBZ : carbamazépine
- ETX : ethosuximide
- VPA : valproate
- BZD : benzodiazépines
- VGB : vigabatrin
- GBP : gabapentin
- FBM : felbamate
- LCM: lacosamide
- LTG : lamotrigine
- TGB : tiagabine
- TPM : topiramate
- Ox CZ : oxcarbazépine
- LEV : levetiracetam
- PGB : prégabalin
- ZNS : zonisamide
- LCM : lacosamide



D'après Rogawski, Nat Rev Neurosci 2004

Médicaments Anti-Epileptiques : mécanisme d'action

Molécule	Mise à disposition	C.Na+	C. Ca++	Rec. GABA <sub>A</sub>	Rec. Glutamatergiques	Autre	Mono / Poly Thérapie
Phenobarbital	1912	+/-	+/- (L, N)	+++	+/-		M
Phénytoïne	1938	+++	+/- (L, N)	+/-			M
Carbamazepine	1960	++	+/- (N)		+/-	Canaux K <sub>+</sub> ?	M
Ethosuximide	1962	+ (I <sub>p</sub> )	++ (T)				M
Valproate	1967	++	+/- (T)	+	+		M
Clonazepam		+/-	+/- (N)	+++			M
Vigabatrin	1990			+++ (GABA T)			P
Gabapentin	1994		+ (N)	+/- (↑ GABA)	+/- (AMPA/kainate)		M
Felbamate	1995	++		++	++ (NMDA)		P
Lamotrigine	1995	+++	+ (haut seuil)		+/- (↓ libé glut)	Ih	M
Tiagabine	1997			+++ (GAT <sub>1</sub> )			P
Topiramate	1998	++	+	++	++ (AMPA)	↓ AC	M
Oxcarbazepine	2000	++			+/-	Canaux K <sub>+</sub> ?	M
Levetiracetam	2001		+ (N)	+ (Zn)		+++ SV2A	M
Prégabaline	2005		+++ α2delta				P
Zonisamide	2007	++	+ (T)			↓AC	P
Lacosamide	2008	++				CRMP-2	

Médicaments anti épileptiques : efficacité / aggravation

Molécule	Crises généralisées				Crises partielles	Cas spécifiques
	absences	myoclonies	CGTC	spasmes		
Phenobarbital	[†]					Dravet
Phénytoïne						EMP
Carbamazepine						EPI, LG, POCS, Dravet
Ethosuximide						
Valproate						
Clonazepam						Crises toniques
Vigabatrin						Dravet, EMA, LG
Gabapentin						
Felbamate						LG
Lamotrigine						Dravet
Tiagabine						
Topiramate						West, LG, POCS
Oxcarbazepine						EPI, LG, POCS, Dravet
Levetiracetam						
Prégabaline						
Zonisamide						



# Absences : pharmacologie



Agent	Effect on SWD in animal models	Proposed mechanisms of action and pharmacokinetics
Acetazolamide	Suppresses	CA inhibitor
Carbamazepine	Exacerbates	Use-dependent blockade of Na <sup>+</sup> channels
Clobazam	Suppresses	Enhances GABA-mediated inhibitory neurotransmission via GABA A receptors
Clonazepam	Suppresses	As clobazam
Diazepam	Suppresses	As clobazam
Ethosuximide	Suppresses	Blocks voltage-dependent T-type Ca <sup>2+</sup> channels
Felbamate	Weakly suppresses	Modulates NMDA receptor activation via the glycine site; use-dependent blockade of Na <sup>+</sup> channels; reduction in voltage-dependent Ca <sup>2+</sup> currents
GABAB receptor antagonists	Suppresses	Blockade of pre-and post-synaptic GABA B receptors
Gabapentin	Exacerbates	Reduction in voltage-dependent Ca <sup>2+</sup> increased GABA synthesis in the brain; decreased Glu mediated transmission; use-dependent blockade of Na <sup>+</sup> channels
Lamotrigine	Suppresses	Use-dependent blockade of Na <sup>+</sup> channels; reduction in voltage-dependent Ca <sup>2+</sup>
Levetiracetam	Suppresses	inhibits Zn allosteric modulation of GABA A rec
Lorazepam	Suppresses	As clobazam
Oxcarbazepine	Exacerbates	As carbamazepine
Phenobarbitone	Might reduce at low doses, but exacerbate at higher doses	Enhances GABA-mediated inhibitory neurotransmission via GABAA receptors; might inhibit the action of Glu at non-NMDA receptors;
Phenytoin	Might exacerbate	Use-dependent blockade of Na <sup>+</sup> channels
Primidone	Exacerbates	Metabolised to phenobarbitone
Remacemide	Suppresses	Blockade of NMDA receptors; inactivation of fast voltage-sensitive Na <sup>+</sup> channels
Tiagabine	Exacerbates	Inhibits neuronal and glial uptake of GABA via the GABA transporter GAT-1
Topiramate	Suppresses	Use-dependent blockade of Na <sup>+</sup> channels; enhancement of GABA at GABA A receptors and attenuation of the action of Glu at non-NMDA receptors; inhibits CA
Trimethadione	Suppresses	As ethosuximide
Sodium valproate	Suppresses	Use-dependent blockade of Na <sup>+</sup> channels; might elevate brain GABA levels by stimulating synthesis (GAD) and inhibiting metabolism (GABA aminotransferase); inhibits CA

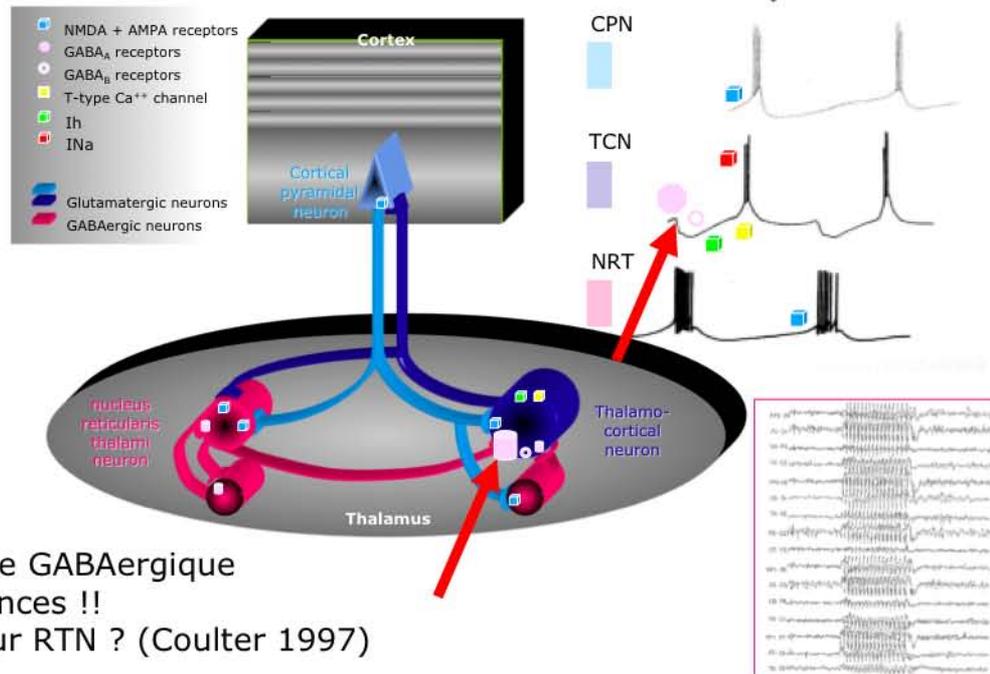
Manning 2003



# Absences : effet des agonistes GABAergiques



↑ concentration synaptique de GABA (VGB TGB)  
⇒ pro absences



BZD ⇒ agoniste GABAergique  
mais anti absences !!  
Effet sélectif sur RTN ? (Coulter 1997)



# Blocage des canaux $Ca^{++} T$ : supprime les absences

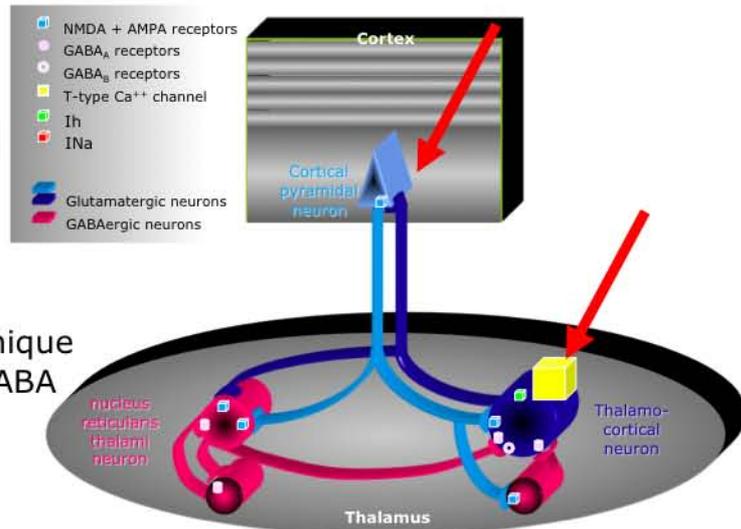


## Ethosuximide

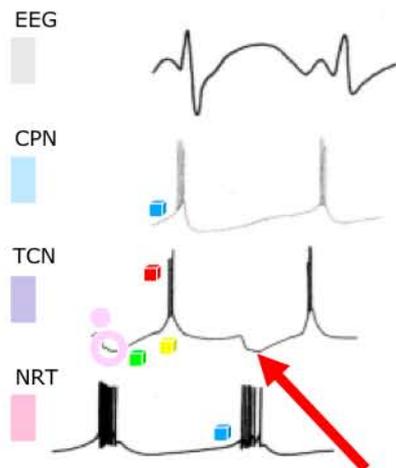
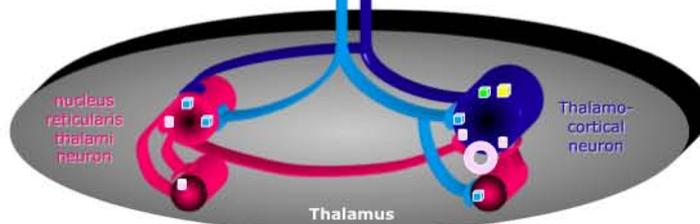
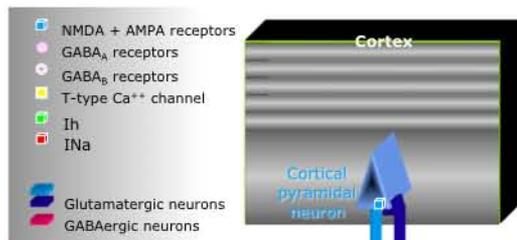
- ↓ I  $Ca^{++} T$
- ↓ I Na persistant
- ↓ I  $K(Ca^{++})$
- cible corticale (cortex somatosensitif primaire)

## Zonizamide

- ↓ I  $Ca^{++} T$
- ↓ I Na persistant
- inhibe anhydrase carbonique
- agoniste site BZD rec GABA

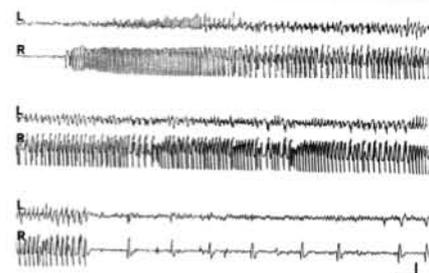


# Antagoniste GABA B : supprime les absences



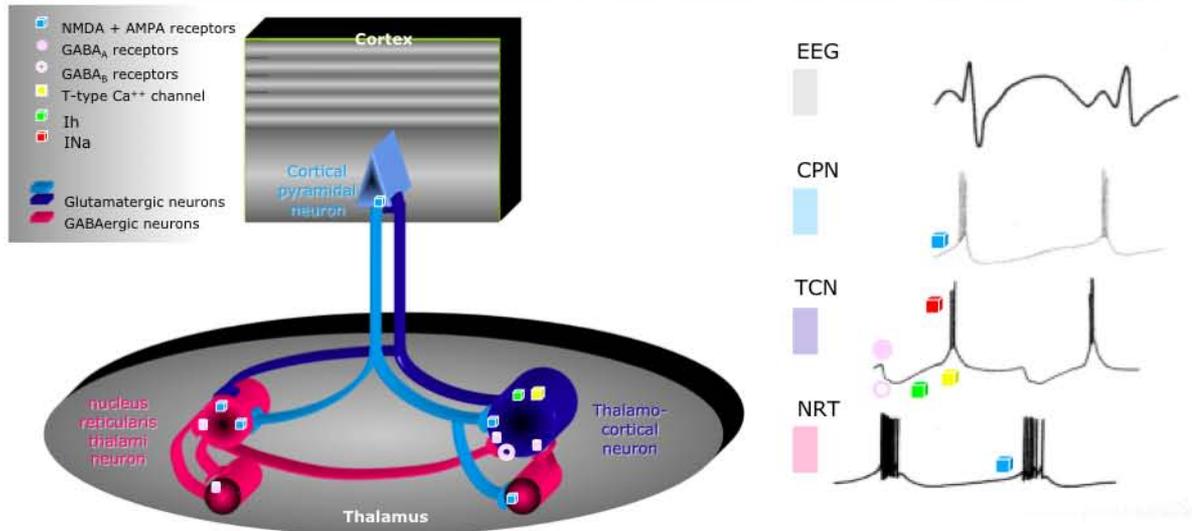
Pas de médicament actuellement

Vergnes 1997





## Bloquant des canaux Na<sup>+</sup> voltage dépendants : aggravent les absences



Phénytoïne, Carbamazépine, Oxcarbazépine.  
mécanisme de l'aggravation ??

Lamotrigine : autre bloquant : supprime les absences !  
autre effet (I<sub>h</sub>?)



## Médicaments anti absences d'action mal comprise



### TPM

- ⌞ bloquant usage dépendant canaux Na<sup>+</sup> voltage dépendants
- ⌞ antagoniste partiel rec glutamate AMPA / KA
- ⌞ pro GABA ergique
- ⌞ inhibe Anhydrase Carbonique

### LEV ?

- ⌞ ↓ modulation allostérique de Zn<sup>2+</sup> sur rec GABA A
- ⌞ protéine vésiculaire SV2A (type neuronal spécifique ?)

### VPA

- ⌞ bloquant usage dépendant canaux Na<sup>+</sup> voltage dépendants
- ⌞ pro GABAergique
- ⌞ ↓ transmission glutamatergique
- ⌞ inhibe Anhydrase Carbonique

### LTG

- ⌞ bloquant usage dépendant canaux Na<sup>+</sup> voltage dépendants
- ⌞ ↓ libération neurotransmetteurs excitateurs



## Recommandations de prise en charge dans l'épilepsie absence



- h Suivi multidisciplinaire: insertion scolaire, orthophonie, psychomotricité, psychologue, infirmière d' éducation ...
- h Hygiène de vie: éviter les facteurs déclenchants les crises: fatigue, hyperventilation, photosensibilité, fièvre
- h Traitement médicamenteux:
  - h 1<sup>ère</sup> intention: LMT, VPA, ETX (EA de l'enfant)
  - h Si échec ou si très myoclonique, monothérapie LEV, TPM, ZNS puis association médicamenteuse en particulier VPA+LMT



## Epilepsies absence

