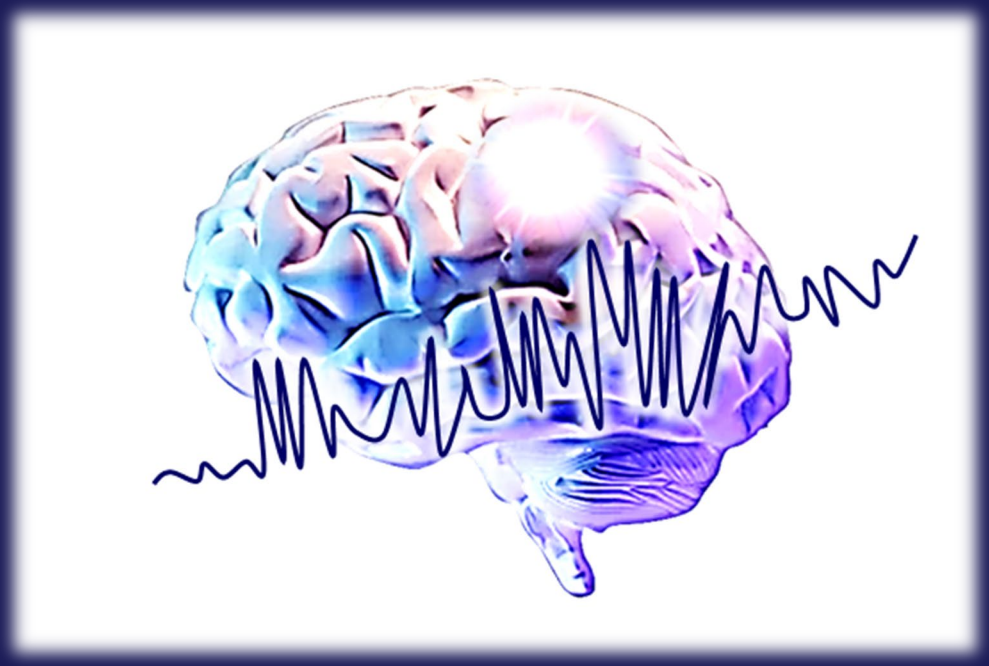
DOSSIER DE PRESSE

Institut du Cerveau
ICM
Chercher, trouver, guérir, pour vous & avec vous

Epilepsie : les recherches à l'Institut du Cerveau

14 février 2022
Journée internationale de l'épilepsie



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS | cnrs | Inserm | SORBONNE UNIVERSITÉ

CONTACT PRESSE

Astrid Crabouillet
astrid.crabouillet@icm-institute.org
01.57.27.40.22

Marion Doucet
marion.doucet @icm-institute.org
01.57.27.47.53

SOMMAIRE

L'épilepsie en bref 3

Epilepsie et société : déconstruisons les idées reçues ! 4

Quels sont les enjeux actuels de la recherche sur l'épilepsie ? 5

La recherche à l'Institut du Cerveau, un continuum d'expertises scientifiques, médicales et technologiques 6

- Les équipes de recherche dédiées 7
- Le BrainCareplan Lab, un laboratoire commun pour l'innovation au service des patients 10
- Un réseau de recherche clinique (iCRIN) « Soins Intensifs Neurologiques » 11

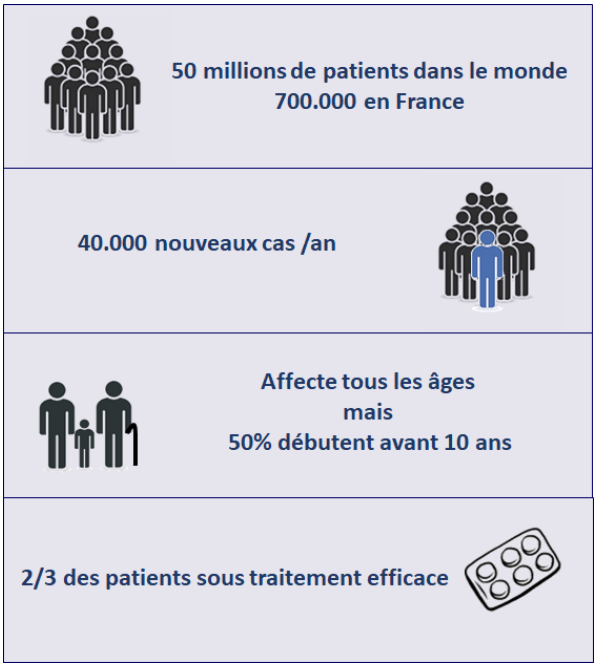
À propos de l'Institut du Cerveau 12

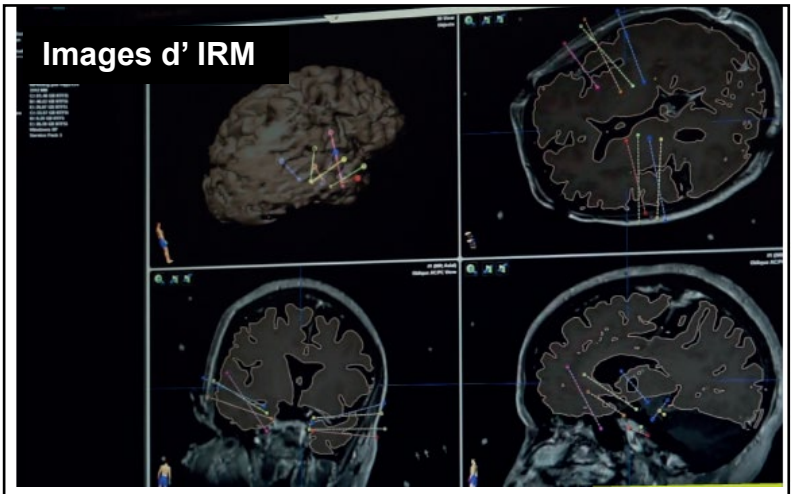
Que savons-nous sur l’épilepsie ?

Les crises d’épilepsie, symptôme d’un syndrome épileptique, **sont la manifestation d’une hyperactivité cérébrale transitoire résultant d’une « hyperexcitation » des cellules nerveuses, les neurones du cortex cérébral.**

Les causes de l’épilepsie sont multiples, elles sont classées selon des critères internationaux en épilepsie **d’origine génétique** ou **celles qui résultent d’une lésion ou d’une inflammation cérébrale.**
Quelle que soit l’origine, les épilepsies peuvent être **généralisées** (environ 1/3 des cas) à l’ensemble du cortex cérébral ou **focales (partielles),** c’est-à-dire restreinte à une zone précise et délimitée du cerveau) chez 2/3 des patients.

Le diagnostic de l’épilepsie repose sur plusieurs critères, **le type de crises**, le contexte d’apparition des crises (**âge, antécédents familiaux**,..) **les signes cliniques** pendant les crises, les enregistrements de **l’activité électrique des neurones** (EEG) pendant et entre les crises et enfin les données **d’imagerie cérébrale** (IRM).





Electrodes implantées chez un patient pharmaco-résistant pour enregistrer l’activité des neurones pour localiser le foyer épileptogène.

La prise en charge thérapeutique de l’épilepsie dépend de sa nature, partielle, généralisée, idiopathique ou symptomatique.
Les traitements agissent sur la fréquence et l’intensité des crises. Pour d’autres patients, l’épilepsie peut persister malgré un traitement adapté.
Dans certains cas une **chirurgie** est nécessaire soit pour éliminer la région cérébrale épileptogène localisée de façon précise grâce à l’implantation d’ électrodes.

Pour en savoir plus sur la maladie, lire notre dossier complet épilepsie **ICI**

Epilepsie et société : déconstruisons les idées reçues !

En 2021, 72% des Français se disaient « gênés » à l'idée d'entretenir des relations privées ou dans le cadre du travail avec une personne épileptique, **mais 8 sur 10 reconnaissent méconnaitre cette maladie.** Pour 10% de la population, l'épilepsie est vue comme «surnaturelle».

Source *Epilepsie : une méconnaissance source de discriminations - Odoxa : Odoxa*

Vrai ou faux ?

✓ **L'épilepsie est une maladie rare.**

FAUX C'est la maladie neurologique la plus fréquente après les migraines.

✓ **L'épilepsie est héréditaire**

VRAI dans 10 à 15% des cas la maladie est due à une mutation héréditaire.

Pour en savoir plus écoutez le podcast du Pr Eric LEGUERN, généticien et chef d'équipe ICI

✓ **L'épilepsie est une maladie psychiatrique qui affecte l'intelligence**

FAUX C'est une maladie dite « organique » due à une activité électrique anormale des neurones qui n'affecte pas directement les capacités intellectuelles ni de discernement

✓ **L'épilepsie se limite aux convulsions**

FAUX Les crises tonico-cloniques sont les plus connues mais d'autres symptômes peuvent se manifester.

Pour en savoir plus découvrez la page « les symptômes et le diagnostic de l'épilepsie » sur le site de l'Institut du Cerveau ICI

L'épilepsie ne débute que dans l'enfance

FAUX Les épilepsies dites symptomatiques consécutives à une infection, un traumatisme crânien, un AVC, une tumeur peuvent se déclencher tout au long de la vie.

Pour en savoir plus découvrez la page « les causes et les mécanismes biologiques de l'épilepsie » sur le site de l'Institut du Cerveau ICI

Quelques épileptiques célèbres

Quels sont les enjeux actuels de la recherche sur l'épilepsie?

L'épileptogénèse correspond à la période silencieuse durant laquelle le cerveau va se transformer progressivement pour devenir un cerveau épileptique. Survient à un moment le phénomène d'ictogénèse, c'est-à-dire le déclenchement de la crise elle-même. Les recherches de l'Institut du Cerveau portent sur ces deux phases, pour intervenir très précocement sur les phénomènes qui seraient potentiellement responsables de la survenue d'un syndrome épileptique, mais aussi pour trouver les moyens d'intervenir sur le processus de déclenchement de la crise.

Les objectifs de ces travaux sont multiples :

- Découvrir et comprendre les causes génétiques des épilepsies et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour une meilleure prise en charge des patients (*Voir équipe Génétique et physiopathologie de l'épilepsie p. 7*)

- Mieux connaitre les processus à l'échelle du neurone et de ses connexions qui conduisent à l'émergence des foyers épileptiques dans le cerveau pour identifier de nouvelles thérapies plus ciblées. (*Voir équipe Excitabilité cellulaire et dynamiques des réseaux neuronaux p. 8*)

- Identifier les déficits bioénergétiques à l'échelle des neurones pour caractériser de nouveaux mécanismes comme cibles des traitements (*Voir équipe Physiologie moléculaire de la bioénergétique synaptique p. 9*)

Ces recherches nécessitent des **plateaux technologiques d'excellence, implantés au sein même de l'Institut,** qui offrent des équipements de pointe mais également des ingénieurs spécialisés de très haut niveau. Les trois plateformes les plus sollicitées dans le cadre des recherches sur l'épilepsie sont les plateformes d'imagerie médicale CENIR, de séquençage iGenSeq et d'électrophysiologie ePHYS.

Le CENIR est entièrement dédié aux neurosciences intégratives, cognitives et cliniques chez l'homme. Il regroupe des équipements de pointe tels que des IRM 3,5 T pour une exploration optimale du cerveau.

La plateforme iGenSeq qui permet l'analyse du génome incluant le séquençage à très haut débit de l'ADN indispensable aux études génétiques

La plateforme d'électrophysiologie permet l'enregistrement des signaux électriques d'un seul neurone dans des conditions normales ou pathologiques.

Pour en savoir plus sur l'électrophysiologie, regardez une vidéo de présentation de la plateforme ePHYS **ICI**

La recherche sur l'épilepsie à l'Institut du Cerveau,

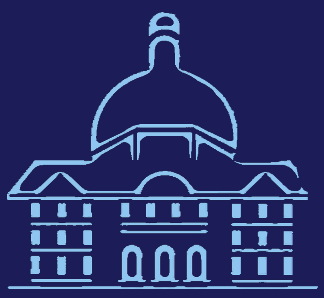
Un continuum d'expertises scientifiques, médicales et technologiques

- **3 équipes de recherche**

  De la recherche des causes génétiques aux traitements chirurgicaux

- **1 laboratoire commun avec Bioserenity, start-up incubée à l'Institut**

1 Réseau de recherche clinique (iCrin) collaboratif entre les équipes de recherche de l'Institut et l'hôpital



Unité épilepsie
Centre de Référence des Epilepsies rares

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
Département Médico Universitaire neurosciences

Les équipes de recherche dédiées (1/3)

Génétique et physiopathologie de l'épilepsie

ICI

Pr Eric LEGUERN, **Généticien**
APHP-Sorbonne Université

Stéphanie BAULAC, **Chercheure**
Inserm

L'équipe s'intéresse aux épilepsies focales et généralisées d'origine génétique, aux malformations du développement du cortex liées à des mutations somatiques et aux encéphalopathies épileptiques.

Les recherches de l'équipes revêtent trois objectifs majeurs :

- ✓ Comprendre comment des mutations génétiques contribuent à l'apparition de l'épilepsie afin d'expliquer la variabilité clinique observée chez les patients,
- ✓ Caractériser les mécanismes physiopathologiques et identifier de nouvelles causes génétiques des encéphalopathies épileptiques associées à la fièvre,
- ✓ Comprendre comment les mutations identifiées par l'équipe dans plusieurs protéines présynaptiques entraînent des épilepsies généralisées

« Le développement du séquençage de nouvelle génération a permis la découverte de nouveaux gènes, protéines et voies de signalisation dans les épilepsies. Ceci a conduit a un changement de paradigme dans l'étude des mécanismes de la maladie, qui nous permet aujourd'hui de rechercher de nouvelles cibles thérapeutiques. » Stéphanie BAULAC

Un résultat récent de l'équipe

Une conséquence rare et tragique de l'épilepsie est la mort subite et inattendue (SUDEP pour *Sudden unexpected death in epilepsy*) qui survient au décours d'une crise convulsive dans environ 1 cas sur 1000. Une étude conduite par l'équipe de Stéphanie BAULAC à l'Institut du Cerveau, s'est intéressée aux fonctions cardiaques chez une cohorte de patients à risque de SUDEP, porteurs de mutations du gène DEPDC5. Les résultats obtenus ont un impact direct sur la prise en charge des patients, suggérant que certains examens cardiaques lourds pourraient être évités, et ouvrent la voie à de nouvelles recherches sur les mécanismes cérébraux dans la SUDEP.

Pour aller plus loin découvrez toute l'équipe et ses projets en vidéo **ICI**

Génétique et physiopathologie de l'épilepsie

ICI

Pr Eric LEGUERN, **Généticien**
APHP-Sorbonne Université

Stéphanie BAULAC, **Chercheure**
Inserm

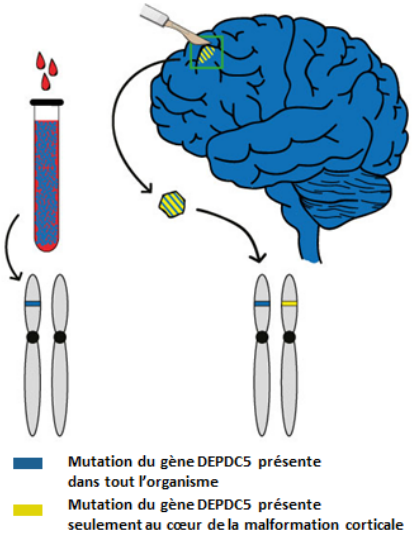
Un résultat majeur de l'équipe

En 2013, l'équipe a découvert un gène majeur, DEPDC5, impliqué dans des formes familiales d'épilepsies focales.. Les épilepsies focales sont localisées dans une zone restreinte du cerveau. Le gène DEPDC5, contrairement à la plupart des gènes responsables d'épilepsie focale, ne code pas pour un canal ionique mais pour une protéine de la voie signalisation mTOR.

En 2015, l'équipe a découvert l'existence d'un mécanisme dit de « double-hit » en démontrant l'existence d'une mutation somatique, acquise au cours du neurodéveloppment sur le 2ème allèle du gène DEPDC5. Ce type de mutation conduisant à l'absence totale de la protéine dans un nombre restreint et localisé de cellules pourrait expliquer l'apparition des malformations du cortex et donc la naissance du foyer épileptogène.

En 2019, l'équipe a montré l'existence de mutations somatiques dans divers gènes de la voie mTOR en réalisant un séquençage à haute profondeur sur l'ADN extrait à partir du tissu cérébral postopératoire de patients avec une dysplasie focale corticale.

En 2021, Les chercheurs ont récemment apporté la preuve de concept qu'il était possible de détecter les mutations cerveau spécifique des gènes de la voie mTOR grâce à l'ADN circulant dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), dans lequel baigne le cerveau et la moelle épinière. Une avancée importante pour le diagnostic génétique de ces pathologies.



L'équipe poursuit ses recherches pour mieux comprendre les mécanismes pathologiques qui conduisent à la fois à la malformation et à la genèse des crises d'épilepsie, et comment les mutations des gènes de la voie mTOR contribuent à la variabilité clinique observée chez les patients, avec l'objectif d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques.

Pour aller plus loin découvrez un article sur la détection des mutations dans le LCR **ICI**

Excitabilité cellulaire et dynamiques des réseaux neuronaux

ICI

Pr Vincent NAVARRO, Neurologue
APHP-Sorbonne Université

Pr Stéphane CHARPIER, Chercheur
Sorbonne Université

Mario CHAVEZ, Chercheur
CNRS

L'équipe explore, à travers l'étude des ondes cérébrales, comment le cerveau devient épileptique (épileptogénèse), comment il produit des crises (ictogénèse) et les relations entre activités neurophysiologiques et sémiologie clinique.

L'équipe codirigée par le Pr Stéphane Charpier, le Pr Vincent Navarro et Mario Chavez conduit des recherches à la fois chez les patients, pour analyser les modifications dans les décharges de potentiels d'action des neurones, responsables du déclenchement de la crise et en lien avec les symptômes cliniques, et dans des modèles expérimentaux d'épilepsie pour accéder aux propriétés intrinsèques et synaptiques des neurones, qui contrôlent ces décharges anormales à l'origine des crises. L'objectif de l'équipe est donc d'avoir toute la chaine de commandement de la crise, du neurone aux symptômes, pour ensuite envisager d'intervenir à ses différentes étapes, du processus physiopathologique cellulaire jusqu'au processus clinique qui s'exprime chez le patient. L'équipe étudie l'épilepsie-absence, dont les crises précipitent une perte de conscience des jeunes patients. L'activité électrique du cerveau enregistrée par EEG chez ces enfants montre ce qui semble être d'emblée une crise généralisée à toutes les régions du cerveau. Mais, grâce à une étude plus fine de l'activité des réseaux de neurones, puis des neurones uniques dans un modèle génétique de cette épilepsie, les chercheurs ont pu découvrir la région et les neurones à l'origine de ces crises et montrer comment leurs propriétés électriques et synaptiques étaient progressivement altérées après la naissance.

« Nous sommes proches de comprendre pourquoi ces neurones sont dans cet état et pourquoi ils déclenchent des crises. » Pr Stéphane CHARPIER

L'étude des signaux enregistrés chez les patients pharmaco-résistants avant une chirurgie de traitement de l'épilepsie, a permis à l'équipe de mettre en évidence que tous les neurones du foyer épileptique ne sont pas recrutés pendant la crise, ce qui allait à l'encontre du dogme existant dans l'épilepsie. Ce sujet se nourrit des données acquises en continu auprès des patients de l'hôpital. Grâce à la collaboration étroite entre l'unité d'épilepsie de l'hôpital Pitié Salpêtrière, dirigée par le Pr Navarro et la plateforme CENIR-STIM, l'Institut du Cerveau est le seul institut en France capable d'acquérir en continu toutes les données issues de microélectrodes intracérébrales d'un patient 24h sur 24, 7 jours sur 7.

« Aujourd'hui, nous essayons de définir toutes les micro-variations dans l'activation des neurones au cours d'une crise pour éventuellement parvenir à définir des schémas communs entre les patients. » Pr Vincent Navarro

Pour aller plus loin regardez la vidéo du Pr CHARPIER expliquant les crises d'épilepsie **ICI**

Excitabilité cellulaire et dynamiques des réseaux neuronaux

Pr Vincent NAVARRO, Neurologue
APHP-Sorbonne Université

Pr Stéphane CHARPIER, Chercheur
Sorbonne Université

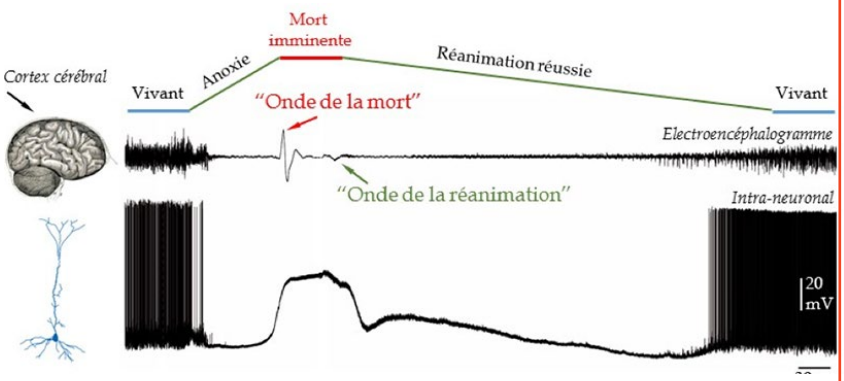
Mario CHAVEZ, Chercheur
CNRS

Un autre axe de recherche porte sur les crises d'épilepsie qui ne s'arrêtent pas spontanément, ce qu'on appelle un état de mal épileptique. Lorsque les crises d'épilepsie durent trop longtemps, aussi appelées « état de mal », une des solutions, si les traitements antiépileptiques ne fonctionnent pas, est de plonger les patients dans un coma artificiel, qui arrête l'activité électrique spontanée du cerveau, induisant un EEG isoélectrique.
L'objectif de l'équipe est d'identifier un biomarqueur qui pourrait être prédictif de l'arrêt des crises, de la récupération du patient une fois que l'état de mal épileptique est terminé.

Un résultat majeur de l'équipe

Les études de l'équipe portent également sur les conditions cérébrales extrêmes, comme le coma isoélectrique, qui peut être déclenché par une crise épileptique. L'équipe a montré que la privation d'oxygène cérébral, suite à une crise, produit un arrêt de l'activité des synapses suivi d'une fuite de courant électrique depuis l'intérieur des neurones, produisant une onde cérébrale dans l'électroencéphalogramme appelée **« Onde de la mort »,** identifiée ici pour la première fois à l'échelle d'un neurone.

D'autre part, l'équipe a mis en évidence une corrélation entre l'arrêt des fonctions du tronc cérébral (centre de contrôle des fonctions vitales) et le processus neuronal de mort imminente.
Une ré-oxygénation peut inverser ce processus conduisant à une nouvelle onde cérébrale jamais décrite auparavant appelée **« Onde de la réanimation ».**

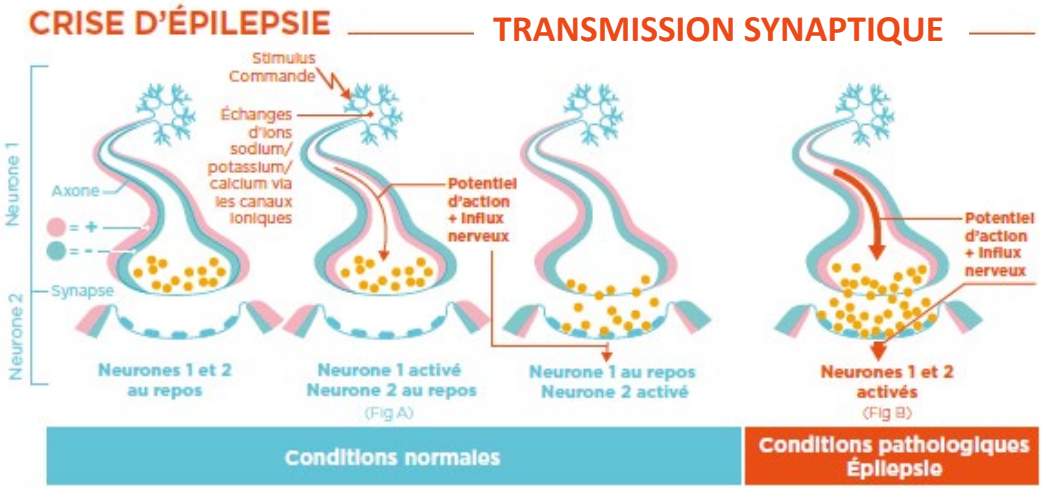


Pour aller plus loin un autre résultat de l'équipe sur les comas isoélectriques induits par un mal épileptique **ICI**

Physiologie moléculaire de la bioénergétique synaptique

Jaime DE JUAN SANZ, Chercheur
CNRS

L'équipe dissèque les mécanismes moléculaires fondamentaux de l'épilepsie pour mieux comprendre le rôle de la bioénergétique et du métabolisme dans le maintien de l'activité synaptique. L'équipe collabore avec les neurochirurgiens de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière pour analyser le tissu cérébral post-opératoire des patients.



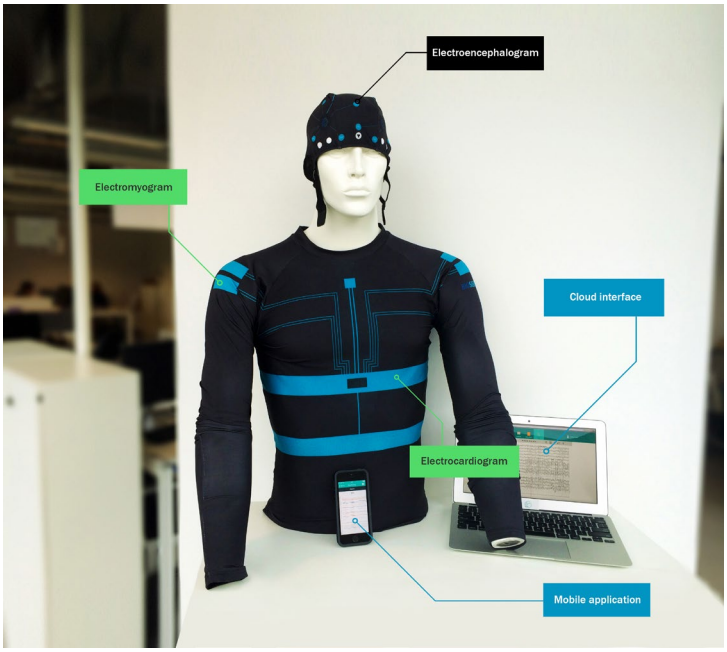
Au cours des crises d'épilepsie, les synapses ne sont plus régulées, ce qui entrainent une suractivité électrique dans le cerveau. Les mitochondries, organites intracellulaires, jouent un rôle majeur dans le contrôle de la transmission synaptique. L'hypothèse de l'équipe est qu'un dysfonctionnement des mitochondries pourrait être à l'origine de la suractivité électrique observé dans l'épilepsie. Grâce à des recherches fondamentales, les chercheurs espèrent ainsi :

- Mieux comprendre le rôle neurophysiologique des mitochondries dans l'intégrité métabolique synaptique
- Consolider les connaissances sur le lien entre les dysfonctionnements mitochondriaux et les épilepsies métaboliques
- Nourrir de futures études afin d'améliorer la bioénergétique des mitochondries dans les maladies neurologiques d'origine mitochondriale

Pour aller plus loin retrouver une interview de Jaime DE JUAN SANZ sur ses recherches **ICI**

Le BrainCareplan Lab, un laboratoire commun pour l'innovation au service des patients

L'Institut du Cerveau et la Société BioSerenity collaborent aujourd'hui au travers du « Braincareplan Lab », un laboratoire commun visant à développer une plateforme d'aide au suivi des patients et à l'orientation thérapeutique, en particulier pour l'épilepsie.



Ce laboratoire commun a abouti au développement et à l'évaluation clinique du **Neuronaute**, vêtement intelligent, doté de capteurs biométriques intégrés pour effectuer le suivi et le diagnostic de l'épilepsie. Cette solution devrait à l'avenir simplifier le diagnostic pour les professionnels de santé et permettre d'enregistrer l'activité des patients sur le long terme à l'hôpital ou à domicile.

Grace à un système qui permet l'enregistrement à domicile, une application qui permet d'interagir avec le patient et un système expert avec une Intelligence artificielle pour l'assistance au diagnostic, l'objectif est d'arriver au bon traitement le plus rapidement possible.

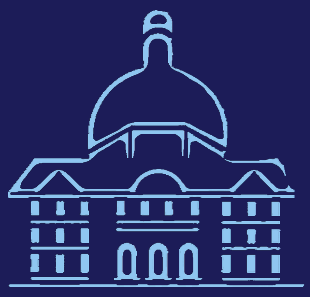
Pour en savoir plus sur le Neuronaute visitez le site de la start up Bioserenity ICI

Un réseau de recherche clinique (iCRIN) 1/2

ICI

Les iCRINs – infrastructures de recherche clinique de l'Institut du Cerveau – lancées en 2019, visent à développer les interactions entre les équipes de recherche de l'Institut du Cerveau et celles du Département Médico-Universitaire (DMU) de l'hôpital Pitié-Salpêtrière,, afin de soutenir de nombreux projets de recherche clinique innovants dans les services de soins. Ils traduisent la volonté de l'Institut de poursuivre la structuration de la recherche clinique au plus près des patients.

Parmi ces iCRINs, l'unité de soins intensifs neurologiques est une structure très expérimentée dans la prise en charge aiguë de patients présentant entre autres des états de mal épileptique. Des études cliniques pour le diagnostic et la recherche de nouveaux traitements sont menées en collaboration étroite avec l'équipe de recherche codirigée par les Prs Vincent NAVARRO et Stéphane CHARPIER à l'Institut du Cerveau.



Unité épilepsie
Centre de Référence des Epilepsies rares
Responsable Pr Vincent NAVARRO
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
Département Médico Universitaire neurosciences

Institut du Cerveau ICM

Un réseau de recherche clinique (iCRIN) 2/2

ICI

L'Unité d'épilepsie de la Pitié-Salpêtrière est l'un des centres les plus importants de la région Ile-de-France pour la prise en charge des patients épileptiques. Également centre de référence des épilepsies rares, nous observons des épilepsies d'origines extrêmement diverses. 25% des épilepsies sont dites pharmaco-résistantes, c'est-à-dire qu'elle résiste aux médicaments anti-épileptiques. Une option pour ces patients est le retrait du foyer épileptique par chirurgie. Pour cela, nous délimitons de façon extrêmement précise la région à retirer grâce à des électrodes intracérébrales. Cette technique est à la base d'un grand pan de nos recherches conduites à l'Institut du Cerveau .

Il y a quelques années déjà, à des fins de recherche, nous avons décidé de rajouter aux électrodes, des microélectrodes, comme de petits cheveux qui émergent du bout des électrodes, pour enregistrer l'activité de neurones uniques. Nous pouvons ainsi étudier le comportement des neurones au cours du sommeil, pendant la crise, entre les crises… Nous voyons aujourd'hui des choses que nous ne pouvions imaginer voir avant.

« Dès que nous identifions une piste, nous retournons au laboratoire, à l'Institut du Cerveau pour tester nos hypothèses, mener des expériences, avec l'objectif de finalement revenir vers le patient avec de nouvelles stratégies thérapeutiques à lui proposer. Pr Vincent NAVARRO

Unité épilepsie
Centre de Référence des Epilepsies rares
Responsable Pr Vincent NAVARRO

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
Département Médico Universitaire neurosciences

À propos de l'Institut du Cerveau

130
Chercheurs
Dont 60
cliniciens

734 collaborateurs

Créé en 2010, l'Institut du Cerveau est un centre de recherche scientifique et médical d'excellence international, situé à Paris au cœur de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Son modèle innovant réunit en un même lieu patients, médecins, chercheurs et entrepreneurs avec un objectif commun : comprendre le cerveau et accélérer la découverte de nouveaux traitements pour les maladies du système nerveux.

ICI

- **25 équipes de recherche, 5 domaines de recherche :**
  - Neurobiologie moléculaire et cellulaire
  - Neurophysiologie intégrative
  - Neurosciences cognitive
  - Neurosciences cliniques et translationnelles
  - Neurosciences computationnelles
- **10 plateaux technologiques de pointe**
- **1 incubateur d'entreprises, l'IPEPS, 3 sites, 21 startups**
- **1 Centre de formation l'Open Brain School**
- **1 CARELAB**
- **1 FABLAB**
- **1 Centre d'investigation clinique**
  173 essais cliniques
- **13 Réseaux de recherche clinique (iCRINs)**

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
Département Médico Universitaire neurosciences