

Bases physiopathologiques des états de mal épileptiques

Dr Youssef Zied Elhechmi

Département Urgences et Réanimation

CHU Habib Thameur

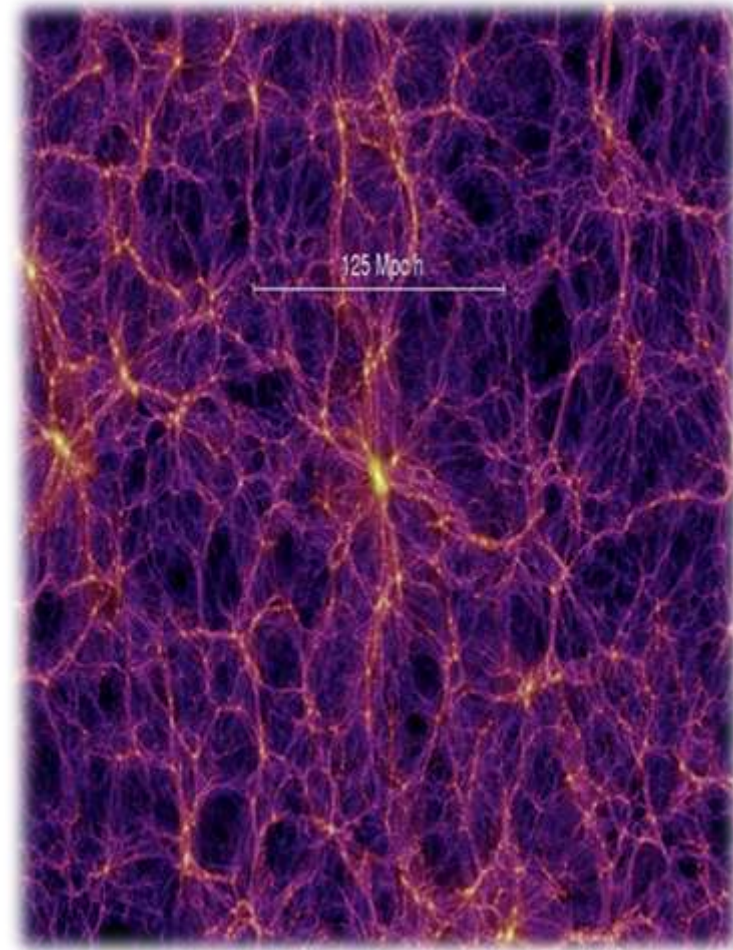
La complexité du cerveau humain

- Personne n'arrive encore à comprendre comment fonctionne le cerveau humain.
- Ce que nous faisons actuellement c'est l'équivalent d'un enfant tunisien de 2 ans qui tente de lire à l'envers un journal économique écrit en caractères asiatiques.



La complexité du cerveau humain

- Entre 86 et 100 milliards de neurones.
- 10'000 synapses par neurone (moy).
- 1 mm³ de substance grise peut contenir 5 milliards de synapses.
- 1 million de milliards de connections.



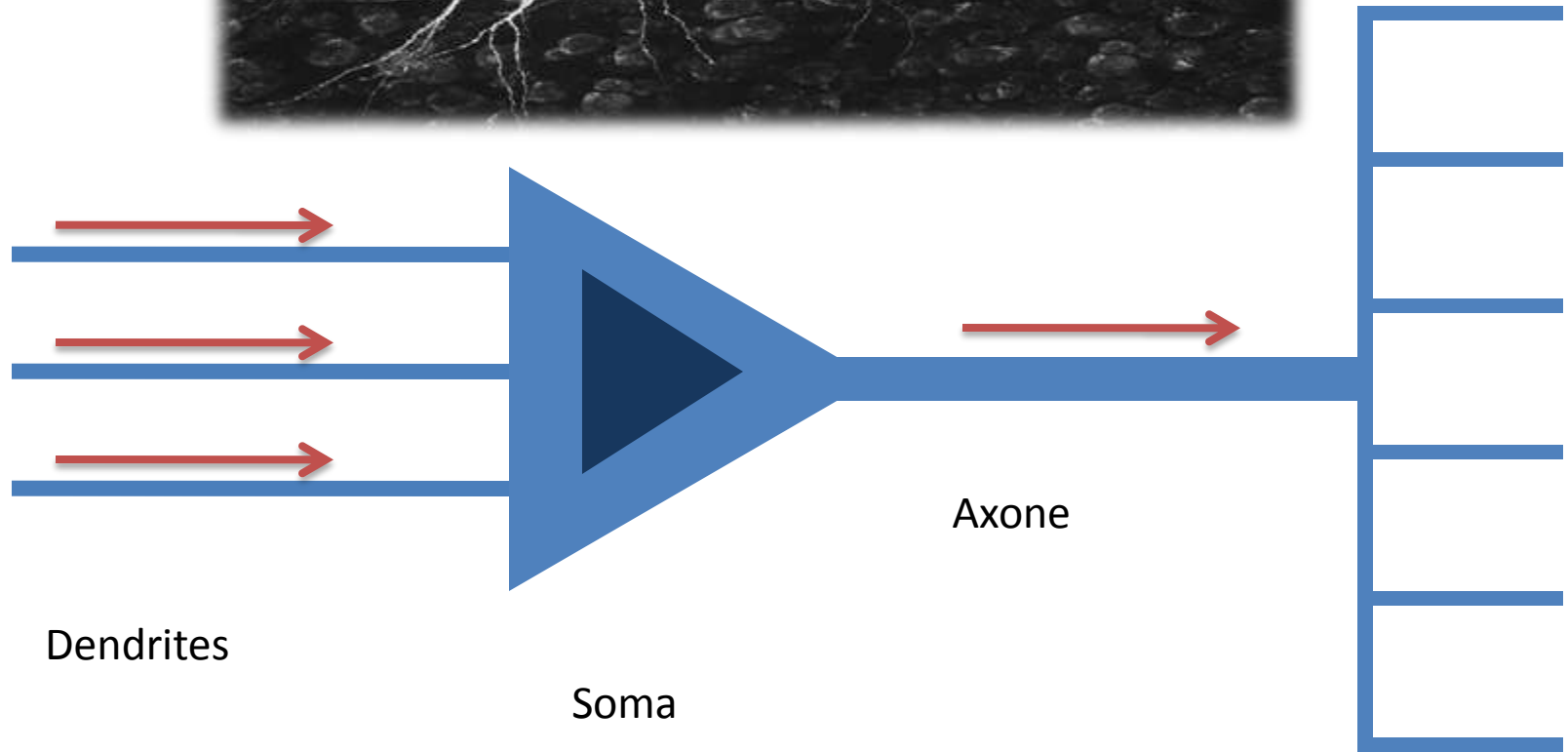
La complexité du cerveau humain

« Si le cerveau humain était assez simple pour que nous puissions le comprendre, nous serions si simples d'esprits que nous ne le comprendrions pas. »

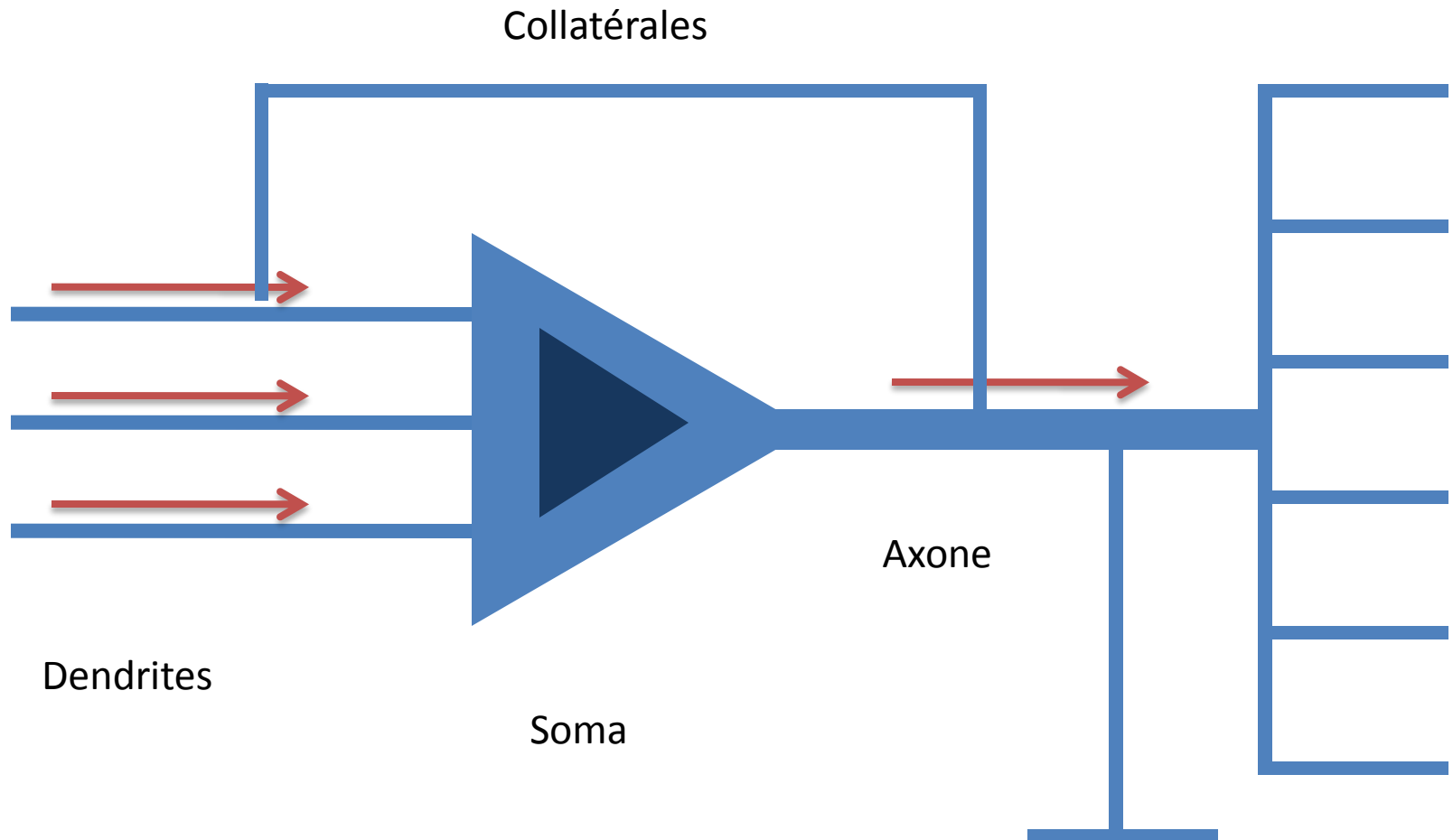
Les bases

- Le cerveau, c'est la vraie Mecque du corps humain.
- Fonctionnement purement électrique.
- Aucune interférence n'est permise.
- Zone VIP pour les cellules (seul trois types de cellules ont le droit de coexister avec les neurones).
- Aucun contact directe n'est permis entre les neurones et le sang ou ses éléments figurés.

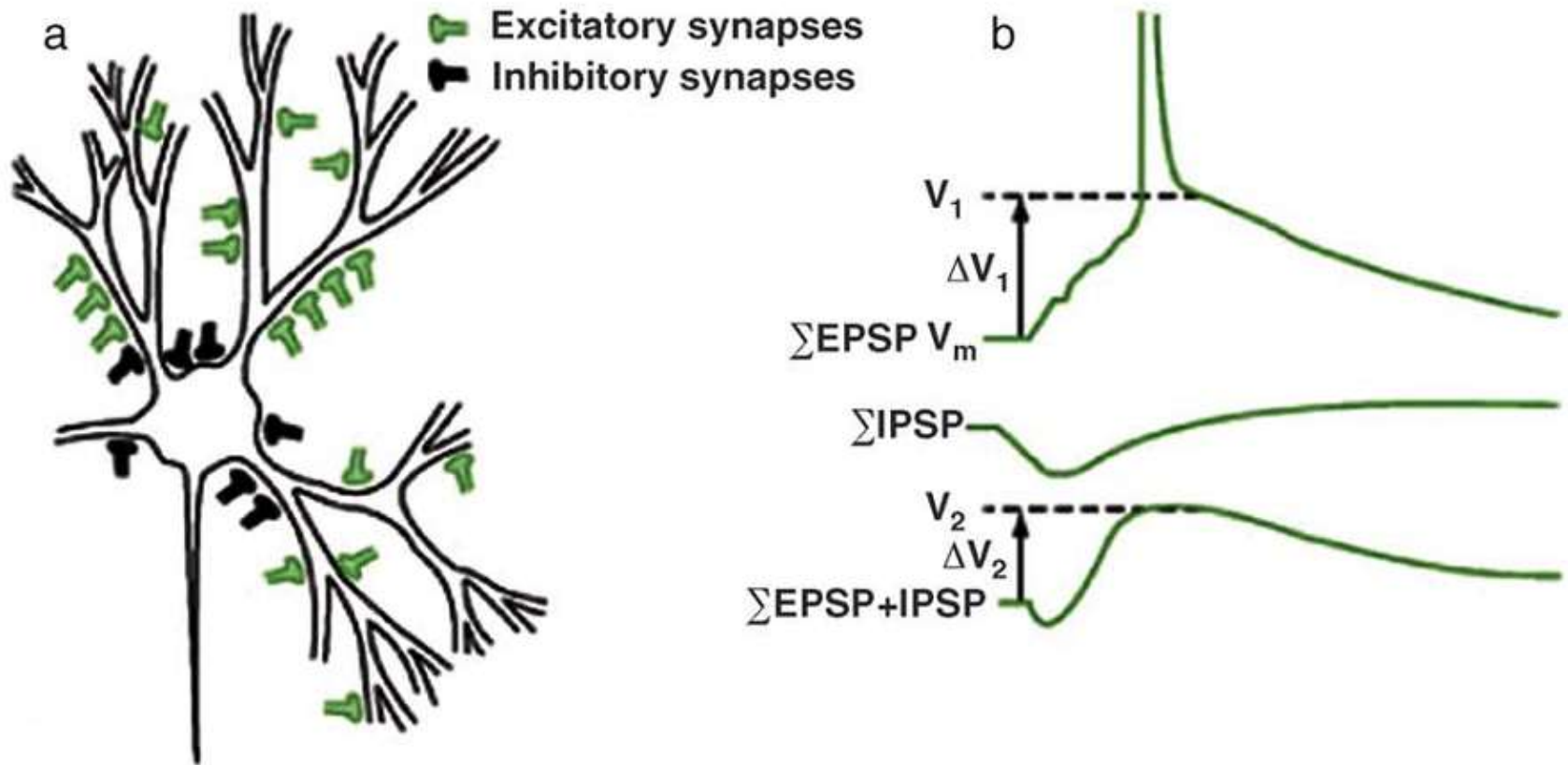
Anatomie fonctionnelle du neurone



Anatomie fonctionnelle du neurone



Anatomie fonctionnelle du neurone



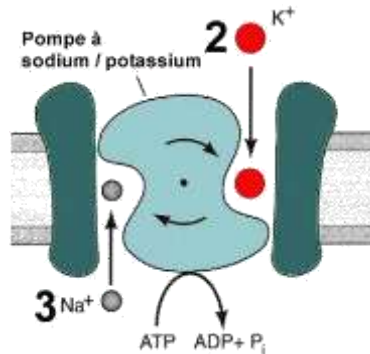
Anatomie fonctionnelle du neurone

- La loi du tout ou rien
- Le neurone intègre les PPSI et les PPSE dans le temps et l'espace pour synthétiser une réponse de type oui/non (potentiel d'action).
- Codage de l'intensité en fréquence (en cas d'augmentation du stimulus, l'amplitude du PA reste constante, c'est la fréquence qui augmente).

Fonctionnement du neurone

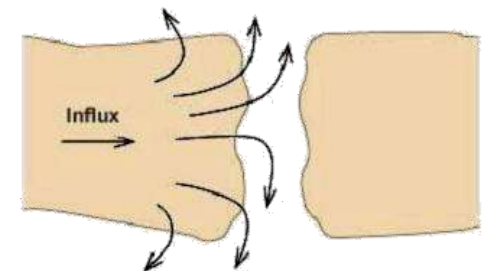
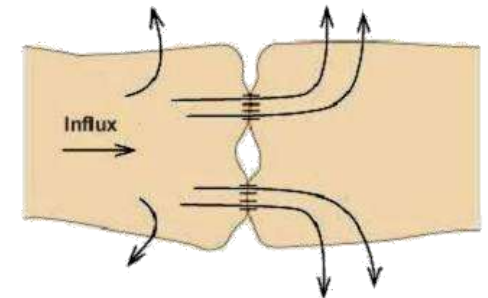
- Potentiel de membrane = gradient chimique + gradient électrique (potentiel de repos -70mV)
- Potentiel seuil (déclenche l'ouverture des canaux sodiques VD -40mV)
- Potentiel d'action (dép $+55\text{mV}$ – rep – hyper -90mV)

Remarque : Les pompes Na^+/K^+ ATPase consomment **70%** de l'énergie totale du cerveau



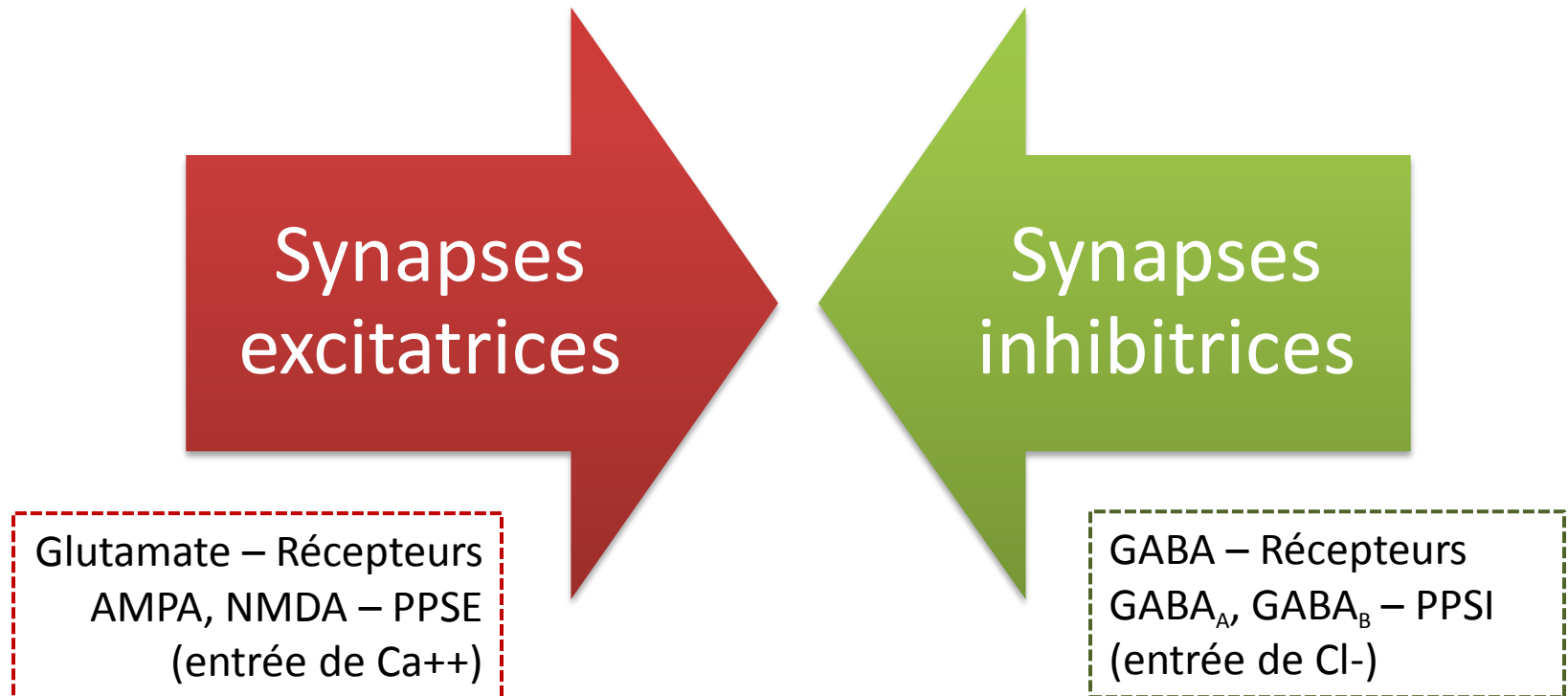
Anatomie fonctionnelle du neurone

- Deux types de transmission synaptique :
 - Les synapses électriques (rares) permettent au PA de passer directement d'une membrane cellulaire à l'autre.
 - Les synapses chimiques (grande majorité des synapses chez les mammifères).



Anatomie fonctionnelle du neurone

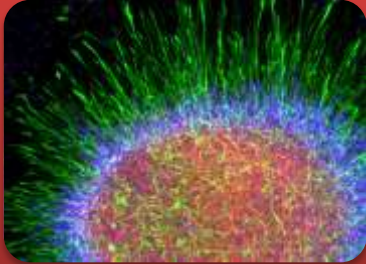
Deux types de fonctions synaptiques nous intéressent
dans l'EME



Remarque : Le Glutamate est le précurseur du GABA

Anatomie fonctionnelle

Les autres cellules du cerveau (90%)



Astrocytes

- Synthèse de neurotransmetteurs
- Facilitation et sécurisation de la neurotransmission
- Recapture Glu et K⁺
- Apports énergétiques et évacuation de déchets



Oligodendrocytes

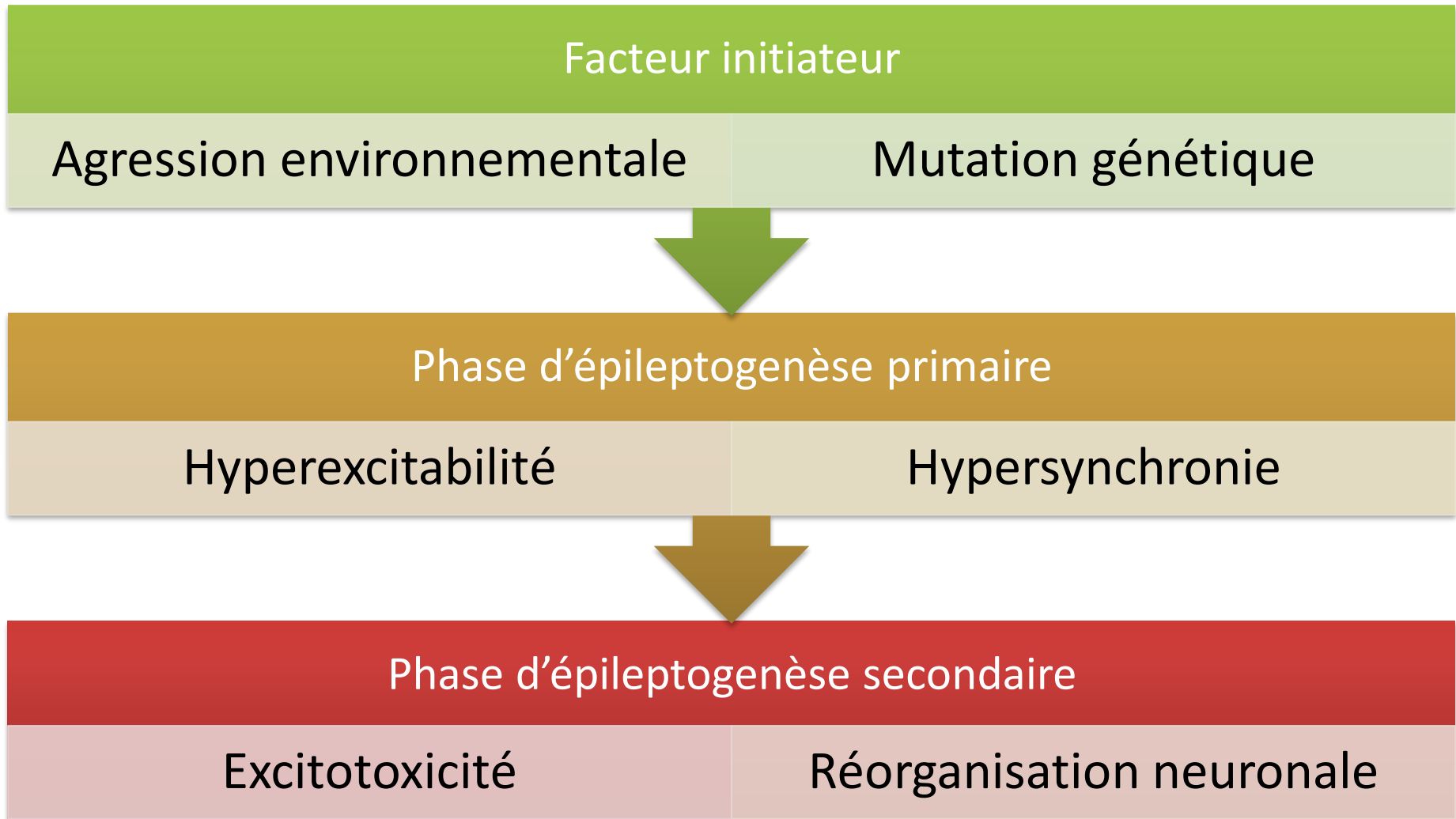
- Gaine de myéline



Microglie

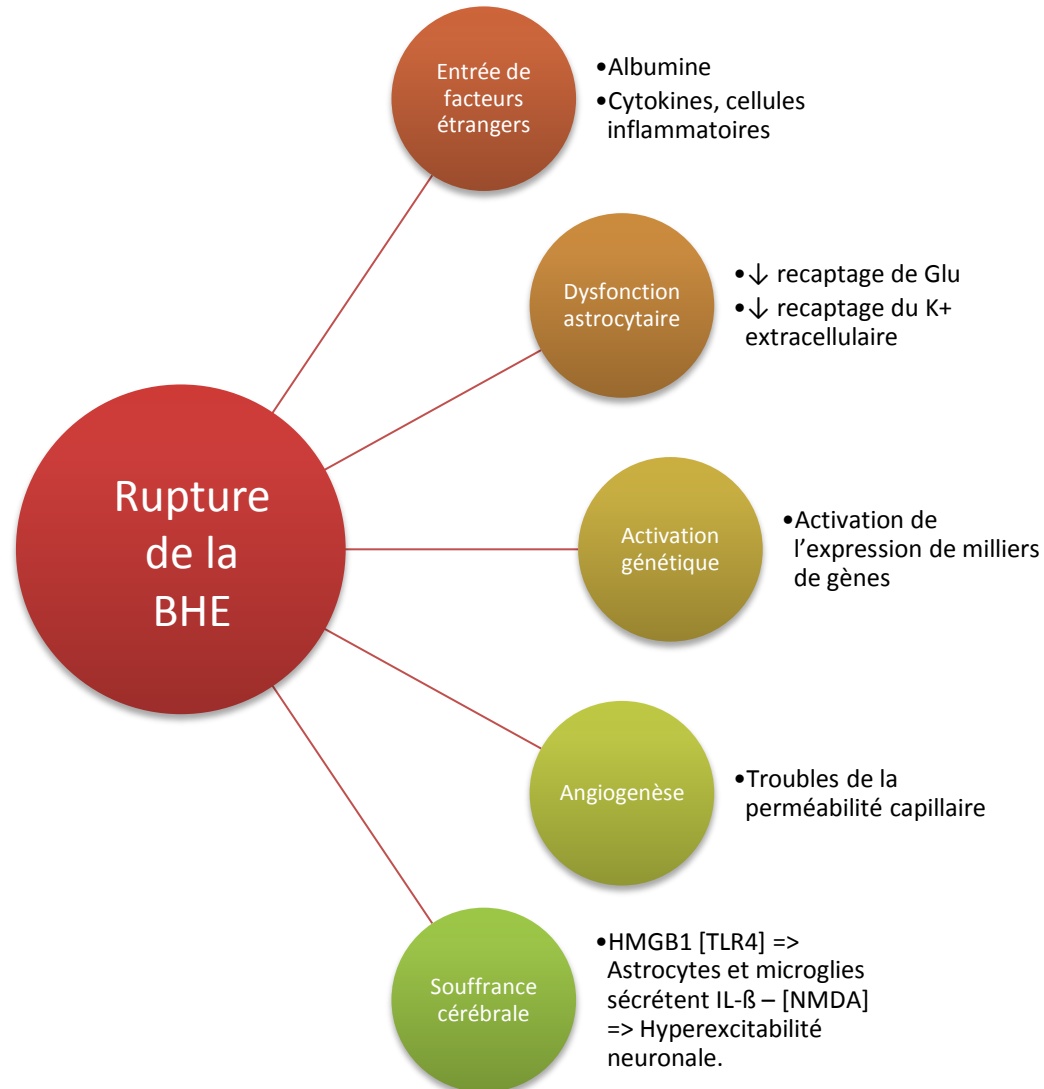
- Macrophages résidents spécifiques du SNC
- Immunité

Les étapes menant à l'état de mal épileptique et ses conséquences



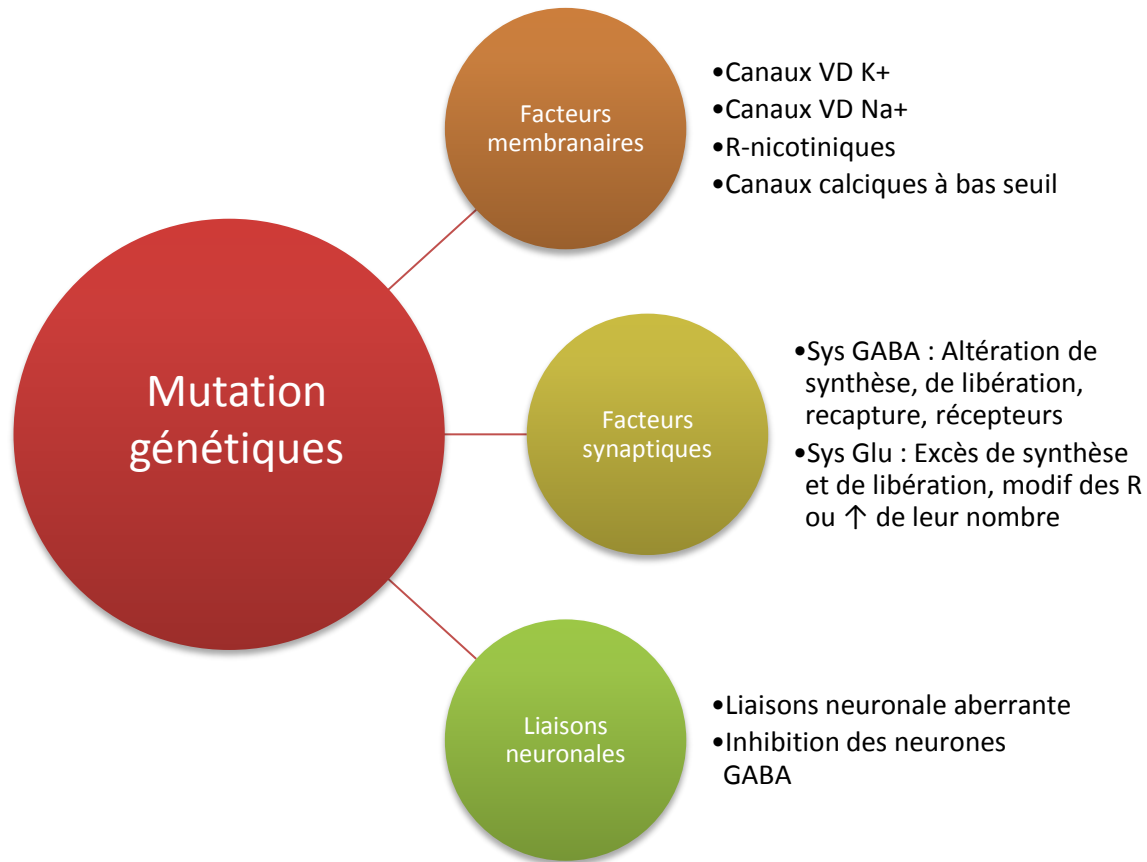
L'épileptogenèse primaire

(Facteurs acquis)



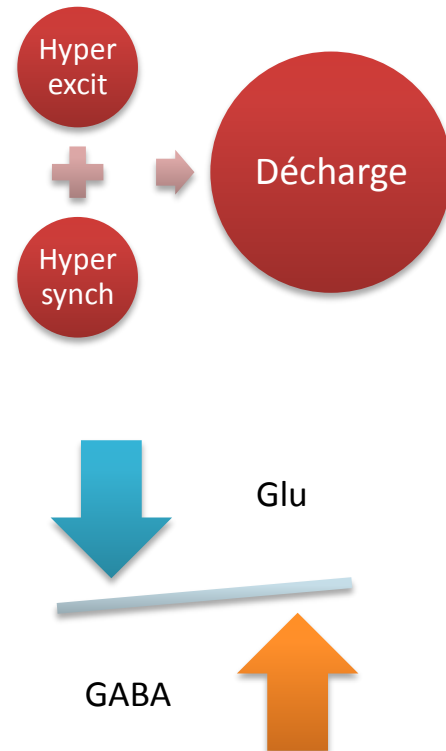
L'épileptogenèse primaire

(Facteurs héréditaires)



La crise convulsive

- La transformation d'une activité physiologique en décharge intercritique :
 - Les conditions (plasticité épileptique) :
 - Hyperexcitabilité ($\uparrow K^+$ extracellulaire, $\uparrow Ca^{++}$ intracellulaire)
 - Hypersynchronie (Fréquence de résonnance, excitations récurrentes à partir de boucles récurrentes)
 - Les facteurs intervenants :
 - Dysfonctionnement des canaux ioniques VD (K^+ ; Na^+ ; nicotiques)
 - Facteurs synaptiques (déséquilibre GABA/Glu)
 - Microglie
 - Astrocytes

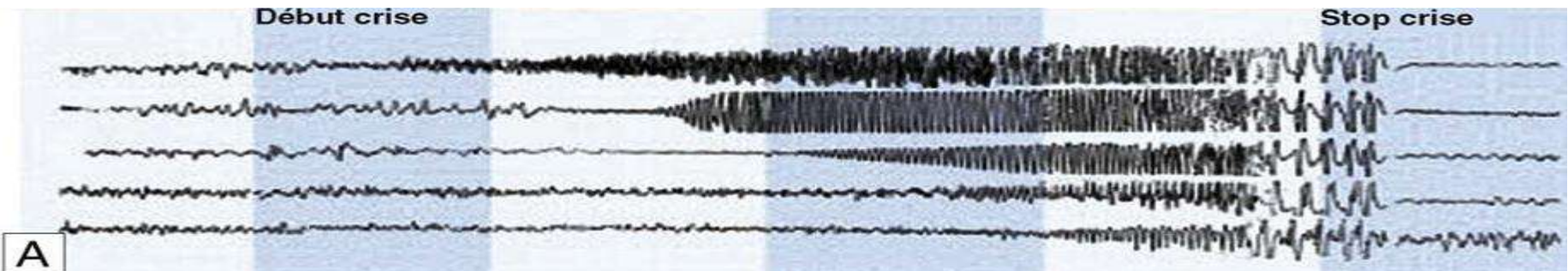
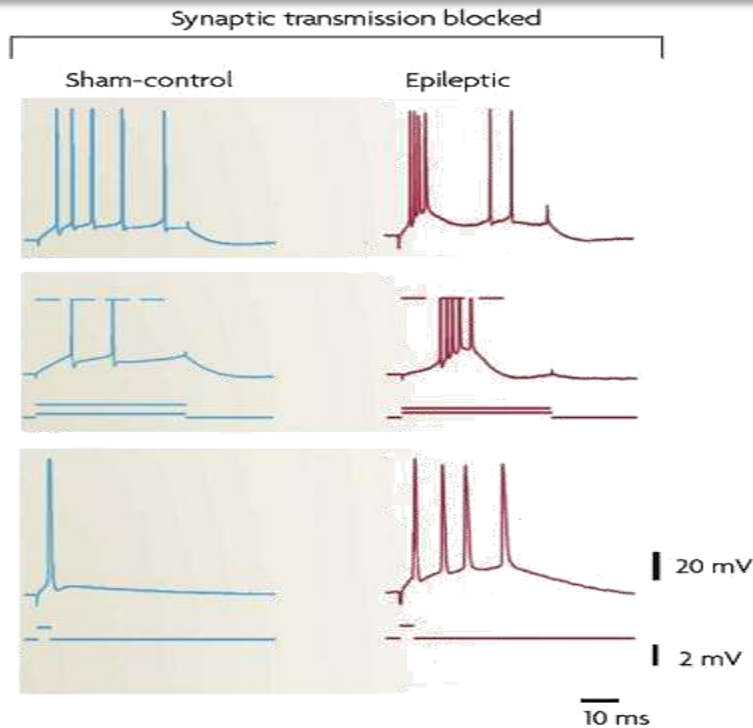


La crise convulsive

- Le passage de l'état intercritique en état critique :
 - Phénomène de potentiation majorant l'effet des PPSE
 - Epuisement des synapses GABAergiques entraînant une baisse des PPSI
 - Dysfonctionnement gliale => Baisse de la clairance du K^+ et du Glu extracellulaire
 - Dépassement des systèmes tampons du Ca^{++} => Accumulation du Ca^{++} intracellulaire



L'état de mal épileptique



L'épileptogenèse secondaire

(A court terme)

- L'excitotoxicité glutamatergique :
 - [NMDA/Kainate] : Entrée massive de Na^+ et lyse osmotique
 - [AMPA/Kainate] : Entrée de Ca^{++} et activation de Protéases, Lipases, NO-Synthase, effets génomiques, lyse et apoptose cellulaire.
- Activation de la NO Synthase et afflux de radicaux libres

L'épileptogenèse secondaire

(A moyen terme)

- L'inflammation avec activation astrocytaire et prolifération microgliale
- Certaines cytokines induisent la transcription de nouveaux gènes responsables de remaniements morphologiques à long terme
 - Modification des contacts intercellulaires qui favoriseront, ultérieurement, l'hypersynchronie.

L'épileptogenèse secondaire

(A long terme)

- Réorganisation neuronale
 - Création de circuits aberrants générateurs d'hyperexcitabilité et d'hypersynchronie.
- Neurogenèse
 - Au niveau de la couche des cellules granulaires du gyrus dentelé de l'hippocampe.

Les conséquences de l'EME

(au niveau cérébral)

- Perte de l'autorégulation cérébrale
- Chute des résistances vasculaires cérébrales
- Décharge sympathique avec augmentation de la PA entraînant une augmentation du débit sanguin cérébral à l'origine d'une augmentation linéaire de la pression intracrânienne.
- Chute secondaire de la Pression Artérielle qui peut contribuer à la prolongation du coma post-critique (Les lésions neuronales relèvent plus de l'excitotoxicité Glutamatergique que des conséquences systémiques)

Les conséquences de l'EME

(Au niveau systémique)

- Décharge sympathique (Phase de compensation métabolique)
 - Hypertension artérielle, tachycardie
 - Hyperthermie (La persistance de l'hyperthermie après curarisation montre que l'activité motrice convulsive ne joue qu'un rôle négligeable dans l'élévation de la température).
 - Hypoxémie
 - Hypersecrétion alvéolaire
 - Encombrement bronchique
 - Irrégularité des mouvements respiratoires
 - Inhalations
 - Hyperglycémie
 - Rhabdomyolyse
 - Hyperkaliémie
 - Myoglobulinurie => Insuffisance rénale
- (Phase de décompensation ou de découplage métabolique) Au début réversibles, ces conséquences systémiques risquent de devenir rapidement irréversibles en cas de persistance de l'EME avec survenue d'une :
 - Hypotension artérielle, état de choc.
 - Hypoglycémie
 - Œdème pulmonaire
 - Acidose
 - Hyperthermie
 - Évoluent vers une défaillance multi-viscérale.

Mécanismes de l'arrêt des crises

- Etudes peu nombreuses
- Au stade d'hypothèses dont aucune n'a pu être définitivement retenue
- Les profils reproductibles des changements d'activité EEG dans les EME ainsi que l'arrêt spontané et brutal de l'activité critique partielle ou généralisée suggère la mise en jeu de substances anti-convulsivantes endogènes
- En période post critique, des études ont montré des modifications des concentrations cérébrales en :
 - Adénosine
 - Neuropeptides
 - Benzodiazépines
 - Peptides opioïdes
 - Prostaglandines
- Le maintien de l'activité critique paraît dépendre du dépassement des moyens de protection cérébrale par :
 - Epuisement du système GABAergique, Somatostatine, Neuropeptide Y...
 - Modifications structurales des récepteurs GABA_A et NMDA

En résumé

- Organe le plus complexe du corps humain (recherches au stade fondamentale)
- EME
 - Facteur initiateur
 - Processus d'épileptogenèse primaire
 - Survenue d'une crise
 - Hyperexcitabilité
 - Hypersynchronie
 - Épileptogenèse secondaire :
 - Excitotoxicité glutamatergique
 - Défaillance astrocytaire
 - Souffrance neuronale continue
 - Aggravation de l'hyperexcitabilité et de l'hypersynchronie