

Paris, le 20 juin 2024

**Information presse****Epilepsie : la découverte d'un mécanisme de génération des crises ouvre des pistes pour mieux les prédire dans le syndrome de Dravet**

Les scientifiques se sont intéressés en particulier à l'activité de neurones dits « GABAergiques », dont l'activité est connue pour être réduite chez les patients souffrant du syndrome de Dravet. Crédits : Adobe Stock

**Les crises convulsives ont un retentissement important sur la vie des patients atteints du syndrome de Dravet, une forme d'épilepsie sévère. Afin de mieux les prendre en charge, il est essentiel de mieux comprendre les mécanismes neuronaux qui aboutissent au déclenchement de ces crises. Dans une nouvelle étude, des scientifiques de l'Inserm, du CNRS et d'Université Côte d'Azur au sein de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC)<sup>1</sup> à Sophia Antipolis ont réussi à**

<sup>1</sup> Ce travail est le fruit d'une collaboration avec une équipe de l'Institut Imagine, de l'Hôpital Necker-Enfants Malades et de l'Epione Research team, Inria Center of Université Côte d'Azur.

**identifier dans des modèles animaux une « signature cérébrale » annonciatrice d'une crise. Celle-ci a permis de mettre au point un outil de prédiction des crises qui pourrait avoir une réelle utilité clinique à l'avenir pour les patients. Les résultats sont publiés [dans la revue PNAS](#).**

Le syndrome de Dravet est une forme d'épilepsie sévère qui débute au cours de la première année de vie et persiste à l'âge adulte. Elle se caractérise par des crises convulsives récurrentes ainsi que par des troubles cognitifs et comportementaux. Les crises, qui sont actuellement imprévisibles, ont un impact important sur la qualité de vie des patients et celles de leurs familles. Elles peuvent de plus aggraver le phénotype de la maladie.

L'équipe de recherche menée par le chercheur Inserm Massimo Mantegazza au sein de l'IPMC (Inserm/CNRS/Université Côte d'Azur) tente de percer à jour les mécanismes neuronaux qui conduisent aux crises. En plus de consolider les connaissances scientifiques sur l'épilepsie, leurs travaux pourraient à l'avenir permettre de mieux prédire les crises et développer de nouvelles approches thérapeutiques pertinentes, alors qu'actuellement le syndrome de Dravet est dans la plupart des cas résistant aux traitements.

Avec cette nouvelle étude, l'équipe avait pour objectif de mieux comprendre les mécanismes de génération des crises dans le syndrome de Dravet, en enregistrant l'activité de neurones individuels, avant et pendant les crises, dans le cerveau de modèles murins présentant la même mutation génétique que celle décrite chez les jeunes patients atteints de la maladie. Les scientifiques se sont intéressés en particulier à l'activité de neurones dits « GABAergiques », dont l'activité est connue pour être réduite chez les patients souffrant du syndrome de Dravet. Sur les enregistrements, ils ont observé que juste avant le début d'une crise, dans les secondes qui la précèdent, l'activité des neurones GABAergiques devient irrégulière.

Cette irrégularité au niveau des neurones individuels est par ailleurs corrélée à des anomalies de l'activité électrique totale du cerveau, mesurée au moyen d'un EEG (ou électroencéphalogramme) et qui se manifeste par des modifications quantitatives des oscillations du signal cérébral (on parle « d'anomalies spectrales »). L'irrégularité de l'activité neuronale est ensuite suivie, au début de la crise, par un pic d'activité des neurones GABAergiques. *« Ce résultat est surprenant quand on sait que l'activité des neurones GABAergiques est plutôt diminuée chez les patients. Nous montrons qu'au moment où la crise se déclenche, c'est justement le contraire »*, souligne Massimo Mantegazza, chercheur à l'Inserm et dernier auteur de l'étude.

Avec ses collègues, le chercheur a ensuite pu étudier des enregistrements EEG de l'activité cérébrale de patients atteints du syndrome de Dravet. Les scientifiques ont retrouvé la même « signature cérébrale » que chez l'animal.

Ce résultat confirme la pertinence de s'appuyer sur cette signature cérébrale en tant qu'outil de prédiction des crises. A partir des données récoltées, l'équipe a d'ailleurs pu mettre au point un algorithme de prédiction des crises. En le testant, les scientifiques ont montré que cet outil était capable de prédire le déclenchement des crises chez la souris dans 70 % des cas.

*« Aujourd'hui, il n'existe pas de méthode efficace pour prédire les crises d'épilepsie. Nos travaux sont un premier pas dans la bonne direction et pourraient avoir un réel impact clinique pour les patients atteints du syndrome de Dravet, qui est une forme d'épilepsie génétique avec une cause bien déterminée et un phénotype clair. Prédire la survenue des crises constituerait*

*en effet un progrès, car si l'on sait quand une crise va se déclencher, on pourrait essayer de la 'bloquer' en mettant au point des thérapies pertinentes, ou du moins d'affiner la prise en charge des patients », conclut Massimo Mantegazza.*

## Sources

### **Preictal dysfunctions of inhibitory interneurons paradoxically lead to their rebound hyperactivity and to low-voltage-fast onset seizures in Dravet syndrome**

Fabrizio Capitano<sup>1 2 3</sup>, Mathieu Kuchenbuch<sup>4 5</sup>, Jennifer Lavigne<sup>1 2 3</sup>, Hava Chaptoukaev<sup>6</sup>, Maria A Zuluaga<sup>6</sup>, Marco Lorenzi<sup>1 7</sup>, Rima Nabbout<sup>4 5</sup>, Massimo Mantegazza<sup>1 2 3</sup>

<sup>1</sup>University Cote d'Azur, Institute of Molecular and Cellular Pharmacology, Valbonne-Sophia Antipolis 06560, France.

<sup>2</sup>CNRS UMR 7275, Valbonne-Sophia Antipolis 06560, France.

<sup>3</sup>Inserm U1323, Valbonne-Sophia Antipolis 06650, France.

<sup>4</sup>Reference Centre for Rare Epilepsies, Member of European Reference Network EpiCARE, Department of Pediatric Neurology, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris 75015, France.

<sup>5</sup>Laboratory of Translational Research for Neurological Disorders, Inserm UMR 1163, Imagine Institute, Université Paris Cité, Paris 75015, France.

<sup>6</sup>EURECOM, Biot-Sophia Antipolis 06410, France.

<sup>7</sup>Epione Research team, Inria Center of Université Côte d'Azur, Biot-Sophia Antipolis 06410, France.

PNAS, mai 2024

DOI: [10.1073/pnas.2316364121](https://doi.org/10.1073/pnas.2316364121)

## Contact chercheur

Massimo Mantegazza

Directeur de recherche Inserm à l'IPMC

E-mail : [mantegazza@ipmc.cnrs.fr](mailto:mantegazza@ipmc.cnrs.fr)

Téléphone sur demande

## Contact presse

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)