

Chapitre 2

Mécanismes et notions élémentaires de la physiopathologie des épilepsies

Introduction

Une crise d'épilepsie résulte d'une synchronisation transitoire anormale des neurones perturbant les réseaux de communication habituels de ces neurones [1]. Différents réseaux peuvent être impliqués dans la genèse, la propagation ou la terminaison des crises, touchant tout à la fois des structures corticales mais aussi sous-corticales.

Définitions

L'ictogénèse désigne le processus de transition d'un état intercritique à une crise [2], traditionnellement médié par un déséquilibre de la balance inhibition (GABA)/excitation (glutamate).

● Pour comprendre

Le principal neurotransmetteur exciteur est le glutamate qui joue sur trois grands types de récepteurs : ionotropes (AMPA/kainite et NMDA) et métabotropes (liés à une protéine G : GluR1-8). Le principal neurotransmetteur inhibiteur est le GABA qui joue sur un récepteur ionotrope (GABA_A) et sur un récepteur métabotrope (GABA_B).

Le terme épileptogénèse désigne généralement le développement d'une épilepsie acquise en rapport avec une lésion cérébrale identifiable [3,4]. L'épileptogénèse se réfère à un processus dynamique qui modifie progressivement l'excitabilité neuronale, établit des interconnexions critiques et, potentiellement, des changements

structuraux avant que la première crise d'épilepsie spontanée ne se produise.

Néanmoins, certaines études suggèrent que l'épileptogénèse pourrait également se rencontrer dans certaines épilepsies génétiques, du fait d'une programmation développementale aberrante des circuits neuronaux pendant la maturation [5].

● Pour comprendre

Dans les épilepsies acquises, les termes épileptogénèse et période latente sont parfois utilisés de façon interchangeable pour désigner la période de remaniement des réseaux neuronaux consécutifs à la lésion acquise conduisant à l'apparition d'une crise d'épilepsie spontanée. Néanmoins, certains auteurs défendent le concept d'épileptogénèse immédiate consécutive à une lésion cérébrale et ne requérant pas de période latente pour le développement de crises d'épilepsie [6].

Modèles animaux

Les modèles animaux jouent un rôle essentiel dans l'étude de l'épileptogénèse, la découverte et le développement des nouvelles molécules anti-épileptiques [7]. Ces modèles constituent des préparations simplifiées mais complètes permettant d'étudier les effets d'un traitement dans des conditions contrôlées de laboratoire. Se pose, bien entendu, le problème de la transposition à l'homme des données recueillies sur des modèles animaux « simplifiés » et donc de la validité de ces modèles.

Deux grands types de modèles animaux existent :

- les modèles induits qui reproduisent artificiellement un type d'épilepsie chez un animal au départ sain ;
- les modèles spontanés basés sur la sélection de races génétiquement épileptiques ou le développement de lignées épileptiques.

Tous les modèles, induits ou spontanés peuvent être des modèles de crises d'épilepsie (tableau 2.1) ou des modèles d'épilepsie chronique (tableau 2.2).

En pratique, les modèles animaux les plus fréquemment utilisés sont :

- le modèle de l'électrochoc (MES) : crises tonico-cloniques induites par l'application d'une stimulation électrique de 60 à 80 mA sur les cornées ou les oreilles des animaux ;
- le modèle du pentylentétrazol (PTZ) : crises généralisées de type tonico-cloniques, absences ou myoclonies induites par l'injection d'un antagoniste GABAergique ;
- le modèle de l'embrassement chez le rat : crises focales déclenchées par des stimulations électriques liminaires quotidiennes dans les structures limbiques sur une période de deux à quatre semaines conduisant à l'apparition ultérieure de crises spontanées.

Tableau 2.1. Modèles animaux de crises épileptiques (tableau non exhaustif).

Type de crises	Modèle animal	Type de modèle animal
Crises généralisées		
Tonico-cloniques	<ul style="list-style-type: none"> - Électrochoc (MES) - Produits convulsivants : <ul style="list-style-type: none"> • agonistes glutamatergiques : <ul style="list-style-type: none"> - kainate, - NMDA, - acide domoïque, etc. ; • antagonistes GABA : <ul style="list-style-type: none"> - pentylentétrazol (PTZ), - bicuculline, - picrotoxine ; • divers 	Induit Induit
Absences	<ul style="list-style-type: none"> - Injection systémique de PTZ à faible dose - Gamma-hydroxybutirate (GHB) - Stimulation thalamique - Injection systémique de pénicilline chez le chat 	Induit Induit Induit Induit
Crises focales		
Sans rupture de contact	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulation électrique intracérébrale - Application focale ou topique : de bloqueurs des acides aminés inhibiteurs (bicuculline, picrotoxine, pénicilline, strychnine) d'agents excitateurs : agonistes glutamatergiques (kainate, NMDA, quisqualate...) agonistes cholinergiques (pilocarpine, soman) - Modèle d'abstinence au GABA - Lésions cryogéniques 	Induit Induit Induit Induit
Avec rupture de contact	<ul style="list-style-type: none"> - Injection systémique ou intrahippocampique de kainate - Injection systémique d'acide domoïque, de quisqualate, de pilocarpine - Toxine tétanique 	Induit Induit Induit Induit
État de mal épileptique		
	<ul style="list-style-type: none"> - Injection de lithium - Injection de pilocarpine 	Induit Induit

Tableau 2.2. Modèles animaux de syndromes épileptiques (non exhaustif).

Type de crises	Modèle animal	Type de modèle animal
Épilepsies généralisées		
Épilepsie réflexe avec crises généralisées tonico-cloniques	Épilepsie réflexe audiogène : rats GEPRs ou souris DBA/2 Épilepsie réflexe photosensible : babouin papio-papio, poulet photosensible	Spontané Spontané
Épilepsie absence de l'enfant ou de l'adolescent	Rats GAERS Rats WAG Rats spontanément épileptiques (SER)	Spontané Spontané Spontané
Épilepsie myoclonique progressive	Souris déficiente en cystatine B Modèle canin (beagle)	Induit Spontané
Encéphalopathies épileptiques	Lapin avec anticorps anti-GuR3 (modèle de Rasmussen) Rats avec hypoxie cérébrale	Induit Induit
Épilepsies focales		
Épilepsie temporale	Embrasement (<i>kindling</i>) Souris-rat kainate Souris-rat pilocarpine	Induit Induit Induit
Épilepsie focale avec malformation corticale	Hétérotopies subcorticales : <i>rat tish</i> <i>Freezing</i>	Induit
Épilepsie partielle continue	Sevrage en GABA chez chat ou babouin Toxine tétanique	Induit Induit

Focus

Il existe 3 types de modèles :

- in-vivo (au sein d'un être vivant: modèles animaux en l'occurrence ici) ;
- in vitro (par exemple l'étude postopératoire des tissus humains provenant de l'exérèse de foyers épileptiques chez le patient épileptique ayant bénéficié d'une chirurgie de l'épilepsie) ;
- in silico (modèles virtuels computationnels).

Dans les années qui viennent, les modèles mathématiques de réseaux neuronaux et l'intelligence artificielle (modèles in silico) devraient apporter une alternative aux modèles animaux voire les supplanter.

épileptiques pourrait être liée à des modifications des canaux ioniques modifiant la perméabilité de la membrane neuronale et/ou à la production de potentiels post-synaptiques géants (sans que les neurones ne soient alors modifiés). Dans un second temps, il va y avoir recrutement sur un mode hyper-synchrone des neurones avoisinants et propagation de la décharge épileptique. Les mécanismes de terminaison de la crise sont encore mal appréhendés (rôle des astrocytes, restauration de l'inhibition, rôle des structures sous-corticales, etc.).

Épileptogenèse : épilepsies acquises

Ictogenèse

L'activité épileptique est caractérisée par une dépolarisation massive paroxystique (*paroxysmal depolarisation shift* [PDS]) qui génère de multiples bouffées de potentiels d'action (*bursts*) au sein d'une population de neurones (alors que dans un neurone normal non épileptique, la dépolarisation induit un seul potentiel d'action rapidement suivi d'une hyperpolarisation). Cette hyperexcitabilité des neurones

L'épileptogenèse des épilepsies acquises semble médiée par de multiples et complexes remaniements: neurodégénérescence/neurogenèse, gliose, lésion ou prolifération axonale, plasticité dendritique, atteinte de la barrière hémato-encéphalique, recrutement de cellules inflammatoires dans le tissu cérébral, réorganisation de la matrice extracellulaire ou encore réorganisation de l'architecture moléculaire des neurones [8]. Ces différents processus ne semblent pas exclusifs l'un de l'autre.

● Pour comprendre

- L'apoptose (ou mort cellulaire programmée) est le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal.
- La gliose est une prolifération du tissu de soutien du système nerveux central s'observant en réaction à des lésions du système nerveux central.
- La barrière hémato-encéphalique (BHE) est la zone d'échange entre les substances contenues dans le sang et les cellules du système nerveux central. Elle est constituée par l'endothélium continu des capillaires sanguins et les prolongements astrocytaires jointifs autour de la membrane du capillaire. La perméabilité est facilitée par la liposolubilité et la petite taille des substances, à laquelle s'ajoutent des transports actifs.

Prolifération cellulaire anormale

La mort neuronale est considérée comme un facteur causal possible de l'épileptogenèse. Ce fait a longtemps été débattu et il apparaît désormais que des crises brèves et isolées ne peuvent tuer les neurones contrairement aux crises répétées et prolongées (état de mal) [9]. Dans ce cas, l'input synaptique lié à la mort des neurones pourrait induire un signal critique pour le bourgeonnement dendritique et la réorganisation synaptique des circuits neuronaux, point de départ de l'épileptogenèse. Des travaux récents suggèrent que des crises répétées pourraient induire une nécrose neuronale et une apoptose médiée par l'activation spécifique de certains facteurs anti/pro-apoptotiques Bcl-2 [10].

Le rôle de la neurogenèse reste lui aussi débattu : si des crises aiguës induisent une prolifération de nouvelles cellules neuronales au sein de l'hippocampe, cela ne semble plus le cas plus tardivement, avec même une tendance à une réduction de la neurogenèse hippocampique en phase chronique d'épileptogenèse [11]. Des données contradictoires ont été rapportées sur le rôle pro ou anti-épileptogenèse de la néoneurogenèse [12,13] ne permettant pas, à ce jour, de trancher vers l'une ou l'autre des hypothèses.

● Pour comprendre

On a longtemps cru que le pool de neurones était déterminé à la naissance et ne faisait que diminuer avec le temps, diminution compensée par une synaptogenèse accrue. On sait désormais

que ces croyances sont fausses et qu'il peut exister, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, une neurogenèse à l'âge adulte, dans certaines régions spécifiques (zone sous-ventriculaire et gyrus denté de l'hippocampe).

Gliose

La gliose astrocytaire est observée dans les stades tardifs de l'épileptogenèse. Là encore, son rôle reste débattu : joue-t-elle un rôle délétère via la libération de substances excitatrices (glutamate) ou protecteur *via* le relargage de substances inhibitrices (adénosine) [14] ? Des données récentes plaideraient plutôt pour un rôle délétère avec un rôle des astrocytes dans la propagation voire la genèse de l'activité épileptique [15].

Plasticité neuronale

La plasticité cérébrale est la capacité qu'a le cerveau à s'adapter aux sollicitations ou modifications de l'environnement. Cette plasticité cérébrale repose essentiellement sur les neurones (prolifération neuronale anormale, *sprouting*) et sur la communication entre les neurones (synapses).

● Pour comprendre

La plasticité axonale, c'est-à-dire la capacité des axones à générer de nouvelles collatérales récurrentes (phénomène de la prolifération axonale ou « *sprouting* ») est connue de longue date dans l'épilepsie du lobe temporal avec sclérose hippocampique. Ce *sprouting* axonal peut être induit précocement par des lésions cérébrales ou être la conséquence des crises et semble jouer un rôle actif d'entretien de l'épileptogenèse.

De très nombreuses modifications synaptiques structurelles et fonctionnelles ont été décrites dans les suites de lésions cérébrales aiguës allant dans le sens d'un déséquilibre des systèmes inhibiteurs et excitateurs en faveur des systèmes excitateurs :

- altération ou modification du nombre des récepteurs GABA (modification de l'expression de leurs différentes sous-unités) ou glutamatergiques AMPA et NMDA [16, 17] ;
- internalisation des récepteurs GABA (d'où perte d'efficacité) [18] ;

- modification des protéines d'adhésion (dont les intégrines ++) potentialisant la transmission glutamatergique, induisant des modifications axonales et une réorganisation de la matrice extracellulaire [19].

Plasticité dendritique

Les épines dendritiques reçoivent majoritairement les inputs excitateurs des neurones corticaux et jouent donc un rôle clé dans la plasticité synaptique et dans l'apprentissage (rôle clé dans la mémoire et la potentiation à long terme). Il a été démontré que les crises d'épilepsie pouvaient altérer directement les propriétés structurales (perte des épines dendritiques) et fonctionnelles de ces épines dendritiques concourant à un état d'hyperexcitabilité pouvant

avoir des conséquences cognitives délétères et pouvant promouvoir l'épileptogenèse (fig. 2.1) [20].

Inflammation

La neuroinflammation peut être définie comme la biosynthèse et le relargage de molécules ayant des propriétés anti-inflammatoires par les cellules cérébrales incluant la microglie et les astrocytes activés, les neurones, les cellules endothéliales, les cellules de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et les macrophages [21]. Différents facteurs de l'inflammation sont libérés par ces cellules lors des crises d'épilepsie dont : l'interleukine-1, le TNF-alpha (*tumour necrosis factor*), la cyclooxygénase-2, les facteurs du complément, le COX2, les chimiokines (ou chémokines). Ces molécules

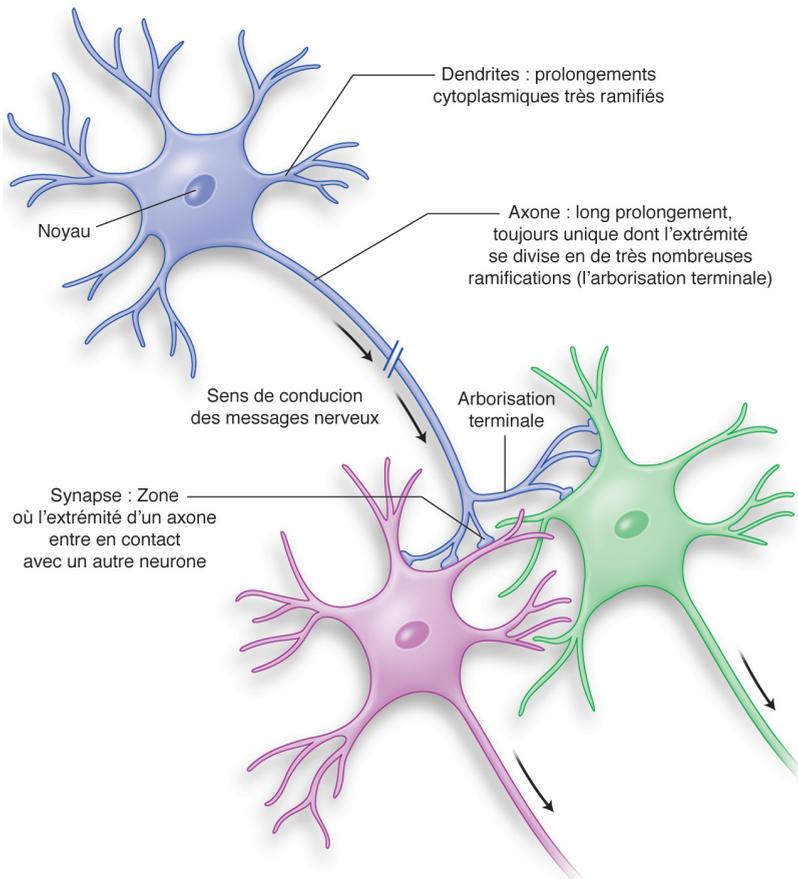


Figure 2.1. Neurones et connexion entre neurones (synapses).

Dessin : Cyrille Martinet

favorisent l'activation des voies inflammatoires dans les neurones, les cellules gliales et la barrière hémato-encéphalique mais elles peuvent également affecter directement l'excitabilité neuronale par des effets post-transcriptionnels rapides sur les récepteurs et les canaux ioniques (fig. 2.2).

Il semblerait que ces facteurs de l'inflammation puissent concourir à générer des crises, ainsi qu'à participer au développement de l'épileptogénèse et de la pharmacorésistance dans les modèles animaux [22, 23]. À ce titre, ils pourraient constituer des cibles thérapeutiques alternatives et innovantes si leur effet délétère est confirmé chez l'homme.

Mécanismes moléculaires

Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les phénomènes d'épileptogénèse demeurent mal connus mais il est clair que la lésion cérébrale

initiale puis la répétition des crises vont induire l'altération de l'expression de très nombreux gènes codant pour la mort ou la survie cellulaire, l'inflammation, la réponse immune, la plasticité neuronale ou encore les phénomènes d'adhésion, etc. On ignore encore si ces modifications d'expression sont la cause ou la conséquence des crises.

Grâce à la technique du transcriptome, l'altération de nombreux facteurs et voies de signalisation a pu être démontrée dont voici quelques exemples :

- les neurotrophines, et en particulier le BDNF. Le BDNF appartient à la famille des neurotrophines (NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5) qui sont impliquées dans le développement et la maturation du système nerveux central, régulant la survie, la différenciation et la maintenance des neurones [24]. De nombreux résultats suggèrent que le BDNF est impliqué dans l'épileptogénèse : surexpression dans la plupart

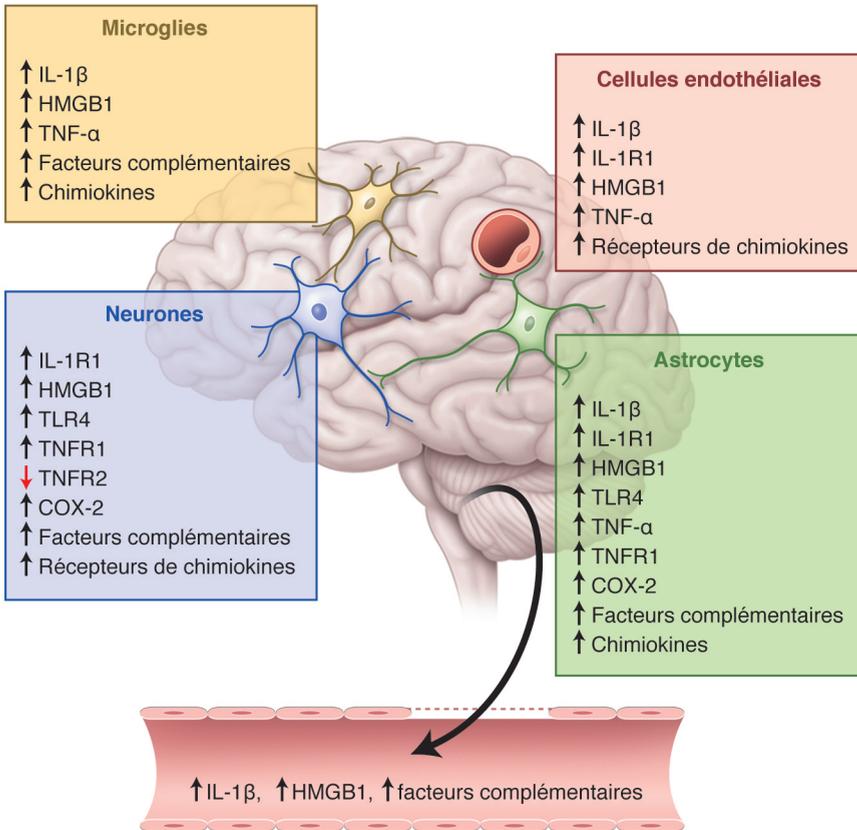


Figure 2.2. Facteurs de l'inflammation libérés dans le cerveau épileptique (d'après [21]).

Dessin : Cyrille Martinet

des modèles animaux d'épilepsie et d'état de mal hippocampique [25], taux élevés d'ARNm codant pour le BDNF retrouvés dans les cellules pyramidales de la CA3 et dans les cellules granulaires dispersées de pièces opératoires provenant de patients épileptiques opérés [26] ;

- la voie mTOR, formée de deux complexes : le complexe mTOR1 qui régule la synthèse protéique et lipidique, la croissance et la prolifération cellulaires aussi bien que le métabolisme et l'autophagie et le complexe mTOR2 qui contrôle la prolifération et la survie cellulaires [27]. Des études préliminaires suggèrent que cette voie pourrait être impliquée dans l'épileptogenèse avec démonstration de l'effet « *antisprouting* » d'un inhibiteur de la voie mTOR (la rapamycine) sur le bourgeonnement axonal [28].

● Pour comprendre

Le transcriptome est l'ensemble des ARN issus de la transcription du génome. Son séquençage complet et rapide est désormais possible par les techniques dites à haut débit

Épilepsies génétiques

Au cours des 20 dernières années, de grandes avancées ont été réalisées dans l'identification des facteurs génétiques impliqués dans la genèse des épilepsies. Certains gènes étaient attendus, notamment ceux codant pour les canaux ioniques et pouvant modifier l'excitabilité neuronale, d'autres moins : gènes codant pour les protéines des synapses, de la voie mTOR ou encore du remodelage de la chromatine, apportant un nouvel éclairage sur les potentiels mécanismes de l'épileptogenèse (*voir* chapitre 6).

Focus

Les épilepsies dites génétiques ou idiopathiques semblent se transmettre le plus souvent selon une hérédité polygénique. L'épilepsie est alors déterminée par l'effet conjoint de plusieurs gènes, qui vont interagir entre eux et avec l'environnement. Les patients sont alors souvent des cas isolés dans leur famille ou ont de rares parents du premier ou du second degré souffrant d'une épilepsie similaire. Dans 10 à 15 % des cas environ, l'épilepsie est dite monogénique et se transmet de génération en génération. Elle est alors déterminée par une mutation dans un seul gène.

Channelopathies

Ces dernières années, un nombre considérable de mutations génétiques provoquant un dysfonctionnement des canaux ioniques voltage-dépendants et ligand-dépendants a été identifié [29]. Le tableau 2.3 résume de façon non exhaustive certaines de ces channelopathies.

Sur un plan physiopathologique, deux défauts clés semblent médier les phénomènes d'épileptogenèse dans ces channelopathies :

- une désinhibition neuronale provoquée à la fois par des défauts de perte de fonction dans différentes sous-unités du récepteur GABA_A postsynaptique et présynaptique ou des défauts de perte de fonction du canal sodique NaV1.1 exprimé spécifiquement dans les interneurons inhibiteurs ;
- le dysfonctionnement des segments initiaux de l'axone, segment neuronal dans lequel les potentiels d'action sont générés et où sont localisés de nombreux canaux (par exemple, NaV1.2 et KV7, sous-unités des canaux sodium et potassium)

Autres mécanismes

Outre les gènes décrits dans les channelopathies et codant pour les récepteurs GABA et glutamate, d'autres gènes impliqués dans le développement, la maturation et le fonctionnement des synapses ont été associés à différents types de troubles épileptiques, ouvrant le concept de channelopathies au concept plus vaste de synaptopathies [46].

De la même façon, des anomalies des gènes codant pour la voie mTOR (*cf. supra*) ont été mises en évidence dans des lésions ou syndromes polymalformatifs associés à l'épilepsie, dont la sclérose tubéreuse de Bourneville ou certaines dysplasies.

D'autres mutations de gènes ouvrant la voie vers d'autres mécanismes physiopathologiques sont en cours de démantèlement, tous ces mécanismes n'étant bien entendu pas exclusifs l'un de l'autre et rendant compte de la complexité de la compréhension des mécanismes de l'épileptogenèse.

Tableau 2.3. Principales channelopathies identifiées à l'origine de syndromes épileptiques, d'après [29].

Syndrome épileptique	Abréviation	Gène	Protéine (référence)
Épilepsies focales génétiques ou idiopathiques			
Crises néonatales familiales bénignes	BFNS1/EBN1 BFNS2/EBN2	<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>	Kv7.2 (canal K ⁺) [30] K _v 7.3 (canal K ⁺) [31]
Crises néonatales-infantiles familiales bénignes	BFNIS	<i>SCN2A</i>	Na _v 1.2 (canal Na ⁺) [32]
Épilepsie frontale nocturne autosomique dominante	ADNFLE	<i>CHRNA4</i> <i>CHRN2</i> <i>CHRNA2</i>	Sous-unité α ₄ du récepteur nicotinique (nACh) [33] Sous-unité β ₂ du récepteur nicotinique (nACh) [34] Sous-unité α ₂ du récepteur nicotinique (nACh) [35]
Épilepsies généralisées génétiques ou idiopathiques et syndromes associés			
Épilepsie absence de l'enfant avec crises fébriles	CAE + FS	<i>GABRG2</i>	Sous unité γ ₂ récepteur GABA _A [36]
Épilepsie absence avec ataxie épisodique	CAE + AE	<i>CACNA1A</i>	Ca _v 2.1 (canal Ca ²⁺) [37]
Épilepsie myoclonique juvénile	EMJ ou JME	<i>GABRA1</i> <i>EFHC1</i>	Sous unité α ₁ récepteur GABA _A [38] protéine EF « hand motif » [39]
Épilepsie généralisée avec crises fébriles	GEFS+	<i>SCN1A</i> <i>SCN1B</i> <i>GABRG2</i>	Na _v 1.1 (canal Na ⁺) [40] Sous-unité β ₁ du récepteur nicotinique (nACh) [41] Sous-unité γ ₂ du récepteur GABA _A [42]
Épilepsie généralisée avec dyskinésies paroxystiques	GEPD	<i>KCNMA1</i>	K _{Ca} 1.1 (canal K ⁺) [43]
Encéphalopathies épileptiques			
Syndrome de Dravet	SMEI	<i>SCN1A</i>	Na _v 1.1 (canal Na ⁺) [44]
Landau-Kleffner	LKS	<i>GRIN2A</i>	Sous unité GluN2A récepteur glutamatergique NMDA [45]

Perspectives

Une meilleure compréhension des mécanismes présidant à l'épileptogenèse doit conduire à délimiter de nouvelles cibles thérapeutiques plus ciblées.

Liens avec les items ECN

UE4 Item 103. Épilepsie de l'enfant et de l'adulte.
UE11. Item 337 Malaise, perte de connaissance, crise comitiale chez l'adulte.
UE11. Item 338 État confusionnel et trouble de conscience chez l'adulte et chez l'enfant.
UE11. Item 341 Convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.

Références

- [1] Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet* 2015;385(9971):884–98.
- [2] Blauwblomme T, Jiruska P, Huberfeld G. mechanisms of ictogenesis. *Int Rev Neurobiol* 2014;114:155–85.
- [3] Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5. a022822.
- [4] Pitkänen K, Lukasiuk. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol* 2011;10:173–86.
- [5] Zara F, Bianchi A. The impact of genetics on the classification of epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2009;50(suppl 5):11–4.
- [6] Sloviter RS. Epileptogenesis meets Occam's Razor. *Curr Opin Pharmacol* 2017;35:105–10.
- [7] Becker AJ. Review: Animal models of acquired epilepsy: insights into mechanisms of human epileptogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44(1):112–29.
- [8] Łukawski K, Andres-Mach M, Czuczwar M, Łuszczki JJ, Kruszyński K, Czuczwar SJ. Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies. *Pharmacol Rep* 2018;70(2):284–93.
- [9] Dingledine R, Varvel NH, Dudek FE. When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? *Adv Exp Med Biol* 2014;813:109–22.

- [10] Henshall DC, Engel T. Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts. *Front Cell Neurosci* 2013;7:110.
- [11] Danzer SC. Neurogenesis in epilepsy: better to burn out or fade away? *Epilepsy Curr* 2016;16(4):268–9.
- [12] Cho KO, Lybrand ZR, Ito N, Brulet R, Tafacory F, Zhang L, et al. Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. *Nat Commun* 2015;6:6606.
- [13] Iyengar SS, LaFrancois JJ, Friedman D, Drew LJ, Denny CA, Burghardt NS, et al. Suppression of adult neurogenesis increases the acute effects of kainic acid. *Exp Neurol* 2015;264:135–49.
- [14] Jabs R, Seifert G, Steinhäuser C. Astrocytic function and its alteration in the epileptic brain. *Epilepsia* 2008;49(Suppl. 2):3–12.
- [15] Seifert G, Steinhäuser C. Neuron-astrocyte signaling and epilepsy. *Exp Neurol* 2013;244:4–10.
- [16] Mathern GW, Pretorius JK, Mendoza D, Lozada A, Kornblum HI. Hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels correlate with aberrant fascia dentata mossy fiber sprouting in the pilocarpine model of spontaneous limbic epilepsy. *J Neurosci Res* 1998;54(6):734–53.
- [17] Scharfman HE, Brooks-Kayal AR. Is plasticity of GABAergic mechanisms relevant to epileptogenesis? *Adv Exp Med Biol* 2014;813:133–50.
- [18] Kaila K, Ruusuvaara E, Seja P, Voipio J, Puskarjov M. GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. *Curr Opin Neurobiol* 2014;26:34–41.
- [19] Gall CM, Lynch G. Integrins, synaptic plasticity and epileptogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2004;548:12–33.
- [20] Wong M. Modulation of dendritic spines in epilepsy: cellular mechanisms and functional implications. *Epilepsy Behav* 2005;7(4):569–77.
- [21] van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, Ravizza T. Review: Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44:91–111.
- [22] Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011;7:31–40.
- [23] Terrone G, Pauletti A, Pascente R, Vezzani A. Preventing epileptogenesis: a realistic goal? *Pharmacol Res* 2016;110:96–100.
- [24] Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci* 1996;19:289–317.
- [25] Gall CM. Seizure-induced changes in neurotrophin expression: implications for epilepsy. *Exp Neurol* 1993;124(1):150–66.
- [26] Murray KD, Isackson PJ, Eskin TA, King MA, Montesinos SP, Abraham LA, Roper SN. Altered mRNA expression for brain-derived neurotrophic factor and type II calcium/calmodulin-dependent protein kinase in the hippocampus of patients with intractable temporal lobe epilepsy. *J Comp Neurol* 2000;418(4):411–22.
- [27] Marsan E, Baulac S. Review: Mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway, focal cortical dysplasia and epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44(1):6–17.
- [28] Buckmaster PS, Ingram EA, Wen X. Inhibition of the mammalian target of rapamycin signaling pathway suppresses dentate granule cell axon sprouting in a rodent model of temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci* 2009;29:8259–69.
- [29] Lerche H, Shah M, Beck H, Noebels J, Johnston D, Vincent A. Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. *J Physiol* 2013;591(4):753–64.
- [30] Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, Steinlein OK. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998;279:403–6.
- [31] Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, Leppert M. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998;18:53–5.
- [32] Heron SE, Crossland KM, Andermann E, Phillips HA, Hall AJ, Bleasel A, Shevell M, Mercho S, Seni MH, Guiot MC, Mulley JC, Berkovic SF, Scheffer IE. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002;360:851–2.
- [33] Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995;11:201–3.
- [34] De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, Ballabio A, Wanke E, Casari G. The nicotinic receptor beta2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2000;26:275–6.
- [35] Aridon P, Marini C, Di Resta C, Brilli E, De Fusco M, Politi F, et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet* 2006;79:342–50.
- [36] Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABAA receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001;28:49–52.
- [37] Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A, Ramesh V, Zuberi SM, Kullmann DM, Hanna MG. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. *Lancet* 2001;358:801–7.
- [38] Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. Mutation of GABRA1 in an auto-

- somal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002;31:184-9.
- [39] Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso ME, Shi J, Hara Y, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004;36:842-9.
- [40] Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS + 2. *Nat Genet* 2000;24:343-5.
- [41] Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998;19:366-70.
- [42] Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF, et al. First genetic evidence of GABAA receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001;28:46-8.
- [43] Du W, Bautista JF, Yang H, Diez-Sampedro A, You SA, Wang L, et al. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat Genet* 2005;37:733-8.
- [44] Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327-32.
- [45] Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Lozovaya N, Labalme A, Boutry-Kryza N, et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013;45:1061-6.
- [46] Szepietowski P. Genetics of human epilepsies: Continuing progress. *Presse Med* 2018;47:218-26.