

Épilepsie et troubles de la migration neuronale : les hétérotopies forment des ponts entre structures normalement non connectées

Une caractéristique étonnante du développement du système nerveux central est que la prolifération et la différenciation des neurones sont spatialement distinctes. En effet, c'est après leur dernière division que des neurones entament une migration jusqu'à leur position définitive où ils se différencieront. Ce phénomène est particulièrement frappant dans le développement du néocortex lors duquel les neurones accomplissent une migration de plusieurs centimètres, durant plusieurs semaines chez l'homme, entre le neuroépithélium périventriculaire où ils ont subi leur dernière division et la plaque corticale où ils se différencient morphologiquement.

Lorsque se produisent des troubles de la migration, d'origine génétique [1] ou lié à l'environnement [2, 3], les neurones se différencient en position anormale ou hétérotopique. Les neurones hétérotopiques peuvent être groupés en nodules sous corticaux ou former une bande, comme dans le cas du syndrome dit du double cortex [4]. Dans ces deux exemples, le cortex adjacent, formé des neurones qui ont migré normalement, apparaît sain. Dans le cas des lissencéphalies, le trouble de la migration a affecté l'ensemble des neurones destinés aux couches corticales externes, et le cortex présente un aspect pathologique avec l'absence de gyration caractéristique. Chez l'homme, ces troubles de la migration neuronale sont presque toujours associés à une épilepsie sévère, débutant dès l'enfance [5-7]. Dans les formes, les plus graves, on observe également un retard mental. Ces épilepsies sont le plus souvent pharmacorésistantes, et affectent profondément le développement psychomoteur de l'enfant [8]. Cepen-

dant, très peu de choses sont connues sur les mécanismes physiopathologiques d'épileptogénicité de ces malformations corticales.

Notre groupe s'est intéressé à ce problème en utilisant un modèle animal de malformation corticale obtenu par injection prénatale de méthylazoxyéthanol (MAM) à la rate gestante. Le MAM est un agent alkylant des acides nucléiques qui, lorsqu'il est injecté durant la période du développement cortical, induit une mort cellulaire au niveau du neuroépithélium prolifératif et secondairement des troubles de la migration [9]. Les rats nés des femelles traitées au MAM, les rats MAM, présentent une malformation corticale diffuse avec microcéphalie et altération de la lamination corticale illustrée notamment par la présence de nodules de cortex hétérotopique dans la substance blanche et dans la région CA1 de l'hippocampe (figure 1). Les rats MAM se développent normalement mais présentent une hyperkinésie et des troubles de l'apprentissage [10]. Bien qu'aucune crise spontanée n'ait été décrite à ce jour, les rats MAM présentent une sensibilité accrue à de nombreux agents convulsants ce qui suggère une hyperexcitabilité de leur système nerveux central.

Du fait du rôle-clé de l'hippocampe dans les phénomènes épileptiques, notre groupe s'est intéressé au rôle des hétérotopies intra-hippocampiques dans l'hyperexcitabilité des rats MAM. Une étude anatomique a d'abord établi que ces hétérotopies étaient formées de neurones pyramidaux comparables aux neurones du néocortex externe, présentant une connexion bilatérale avec le néocortex adjacent [11]. Tout se passe donc comme si le programme de différenciation s'était réalisé normalement

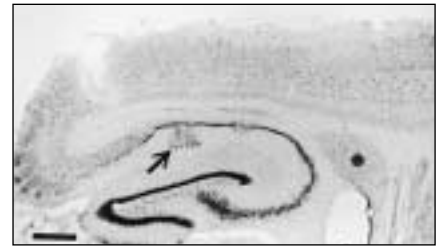


Figure 1. Coloration de Nissl du cortex d'un rat MAM adulte. Noter la désorganisation corticale et la présence d'hétérotopies périventriculaires (étoile) et dans la région CA1 de l'hippocampe (flèche).

malgré la position hétérotopique. Nous nous sommes ensuite demandé si ces neurones étaient également intégrés dans le réseau hippocampique environnant. Pour cela, nous avons utilisé des enregistrements électrophysiologiques en *patch-clamp* sur une préparation de tranches de cortex de rats MAM. Nous avons montré que la majorité des neurones hétérotopiques présentent une réponse monosynaptique directe à la stimulation électrique des afférences hippocampiques [12].

Ces résultats montrent donc que les hétérotopies corticales intra-hippocampiques sont doublement intégrées à la fois au réseau néocortical qu'elles auraient normalement du intégrer et au réseau hippocampique environnant. De ce fait, les hétérotopies forment un pont direct entre l'hippocampe et le néocortex (figure 2), structures qui ne sont normalement connectées que par une voie multisynaptique indirecte. Pour montrer les conséquences physiopathologiques d'un tel pont, nous avons étudié la propagation d'une activité paroxysmique (décharge synchrone d'une population de neurones mimant une

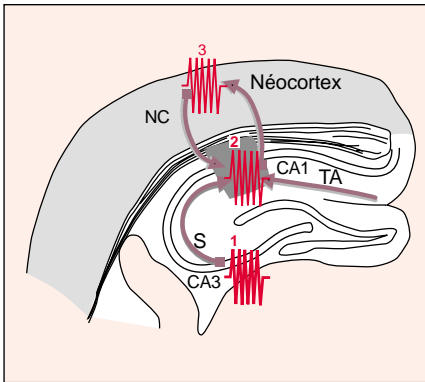


Figure 2. **Conséquence fonctionnelle de la double connectivité des hétérotopies corticales intra-hippocampiques.** Ce schéma résume nos données sur les connexions fonctionnelles des hétérotopies intra-hippocampiques qui sont à la fois connectées bilatéralement au néocortex (NC) et contactées par les afférences hippocampiques (collatérales de Schaffer S, et voie temporo ammonique TA). Par conséquent, une activité paroxystique débutant dans l'hippocampe (1: en rouge) se propage à l'hétérotopie (2) puis au néocortex (3) ce qui entraîne une généralisation des crises.

crise d'épilepsie) induite dans l'hippocampe. Nous avons observé, tant *in vitro* [12] qu'*in vivo* [13], que chez les rats MAM les crises hippocampiques étaient capables de se propager rapidement au néocortex. L'interprétation que nous en avons donnée est que cette généralisation de crises chez le rat MAM, qui restent focales chez le rat témoin, serait liée à leur propagation par l'intermédiaire des hétérotopies.

Ces données sont-elles transposables à l'homme ? Deux types d'expériences récentes ont abordé la question de la connectivité des hétérotopies humaines. D'une part, le traçage anatomique des connexions d'hétérotopies sur cerveau *post-mortem* montrent que les hétérotopies envoient des projections vers le néocortex adjacent tout en étant contactées à leur périphérie par les fibres environnantes [14]. Ces données suggèrent donc une double intégration des hétérotopies au réseau originel et au réseau environnant. D'autre part, les études d'imagerie fonctionnelle ont permis de mettre en évidence une

activation métabolique des hétérotopies lors de tâches précises activant le cortex adjacent comme de nommer des objets présentés au patient [15, 16]. En accord avec les travaux anatomiques précédemment cités, ces données suggèrent indirectement une intégration fonctionnelle des hétérotopies humaines dans le réseau cortical. L'existence chez l'homme de ponts fonctionnels entre structures non connectées formés par les hétérotopies reste cependant à démontrer. Notons à ce sujet qu'une étude récente a montré que l'activation métabolique lors d'une tâche de production verbale présentait un patron atypique chez les patients avec malformations corticales [17], ce qui peut s'interpréter comme une conséquence de l'existence de réseaux aberrants entre structures normalement non connectées.

Un mécanisme similaire pourrait également exister dans d'autres affections cérébrales où des troubles de la migration ont été décrits. C'est en particulier le cas de la schizophrénie lors de laquelle l'hypothèse étiologique d'un trouble du développement neural [18] s'appuie sur la description dans le cerveau de patients schizophrènes de populations discrètes de neurones anormalement positionnés [19]. Il est tentant de spéculer que ces neurones pourraient contribuer à la formation de ponts fonctionnels entre aires cérébrales normalement non connectées ce qui pourrait contribuer à certaines manifestations cognitives de la maladie [20].

N.C.A.L.
P.C.
Y.B.A.
J.L.G.
A.R.

- Des Portes V, Pinard JM, Billuart P, *et al.* Identification of a novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998; 92: 51-61.
- Palmini A, Andermann E, Andermann F. Prenatal events and genetic factors in epileptic patients with neuronal migration disorders. *Epilepsia* 1994; 35: 965-73.
- Rakic P. Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations. *Progr Brain Res* 1988; 73: 15-37.

- Des Portes V, Pinard J, Chelly J. *Doublecortine*, un nouveau gène exprimé dans le cerveau fœtal, est impliqué dans les hétérotopies laminaires sous-corticales et les lissencéphalies liées au chromosome X. *Med Sci* 1998; 14: 241-2.
- Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E. Focal neuronal migration disorders and intractable epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991; 30: 741-9.
- Battaglia G, Granata T, Farina L, D'Incerti L, Franceschetti S, Avanzini G. Periventricular nodular heterotopia: epileptogenic findings. *Epilepsia* 1997; 38: 1173-82.
- Dubeau F, Tampieri D, Lee N, *et al.* Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain* 1995; 118: 1273-87.
- Dulac O. Infantile spasms and West syndrome. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy, a comprehensive textbook*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997: 2277-83.
- Cattabeni F, Di Luca M. Developmental models of brain dysfunctions induced by targeted cellular ablations with methylazoxymethanol. *Phys Rev* 1997; 77: 199-215.
- Haddad RK, Rabe A, Laquer GL, Spatz M, Valamis MP. Intellectual deficit associated with transplacentally induced microcephaly in the rat. *Science* 1969; 163: 88-90.
- Chevassus-au-Louis N, Rafiki A, Jorquera I, Ben-Ari Y, Represa A. Neocortex in the hippocampus: morpho-functional analysis of CA1 heterotopias after prenatal treatment with methylazoxymethanol in rats. *J Comp Neurol* 1998; 394: 520-36.
- Chevassus-au-Louis N, Congar P, Represa A, Ben-Ari Y, Gaiarsa JL. Neuronal migration disorders: heterotopic neocortical neurons in CA1 form a bridge between the hippocampus and the neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10263-8.
- Chevassus-au-Louis N, Ben-Ari Y, Vergnes M. Decreased seizure threshold and more rapid kindling in rats with prenatal treatment with methylazoxymethanol. *Brain Res* 1998; 812: 252-5.
- Squier M, Hannan A, Servotte S, Katsnelson A, Blakemore C, Molnar Z. Characterization of subcortical neuronal heterotopias in children with epilepsy. *Neurosci Abstr* 1997; 320.15: 819.
- Müller RA, Behen ME, Muzik O, *et al.* Task related activations in heterotopic brain malformations. *Neuroreport* 1998; 9: 2527-33.
- Li LM, Cendes F, Bastos AC, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Neuronal metabolic dysfunction in patients with cortical malformations: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurology* 1998; 50: 755-9.
- Richardson MP, Koeppe MJ, Brooks DJ, *et al.* Cerebral activation in malformations of cortical development. *Brain* 1998; 121: 1295-304.
- Raedler TJ, Knable MB, Weinberger DR. Schizophrenia as a developmental disorder of the cerebral cortex. *Curr Op Neurobiol* 1998; 8: 157-61.
- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SC, Hetrick WP, Bunney WE, Jones EG. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 425-36.
- Heckers S, Rauch SL, Goff D, *et al.* Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1998; 1: 318-23.