

**Philippe Ryvlin**

PU-PH - Neurologue- Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Lyon

L'épilepsie, définie par la récurrence de crises d'épilepsie, est une des maladies neurologiques les plus fréquentes, caractérisée par une **prévalence d'environ 0,8 %** (près de 500 000 patients en France et plus de 40 millions dans le monde), et une **incidence de 50/100 000** dont les deux pics se situent aux âges extrêmes de la vie (enfant/adolescent et sujet âgé). **Ces chiffres apparaissent globalement stables dans le temps et l'espace**, affectant de manière équivalente les pays développés et en voie de développement. Cette stabilité apparente reflète sans doute la multiplicité des affections cérébrales susceptibles de générer des crises d'épilepsie, dont certaines diminuent (souffrance périnatale) et d'autres croissent en proportion équivalente (AVC, Alzheimer), avec les progrès de la médecine.

On reconnaît l'existence de nombreux types de crises et de syndromes épileptiques, renvoyant à des étiologies et principes physiopathologiques distincts, et l'intervention variable de facteurs innés (mutation ou facteur de susceptibilité génétique), acquis (lésions cérébrales de toute nature), et environnementaux (stress, alcool, etc.). Cependant, la nature précise des modifications cellulaires et moléculaires conduisant à la crise d'épilepsie reste largement inconnue, rendant difficile l'élaboration de nouveaux traitements dirigés contre une cible moléculaire spécifique. Cette situation rend compte des progrès limités réalisés dans le domaine de la pharmacopée lors de ces 30 dernières années.

Les grands principes de prise en charge de l'épilepsie se fondent sur un diagnostic syndromique et étiologique le plus précis possible, car déterminant le type de traitement le plus adapté. Ce traitement repose pour l'essentiel sur la prescription au long cours (plusieurs années) de médicaments anti-épileptiques (AE). Environ deux tiers des patients ne présentent plus de crise sous traitement, parfois au prix d'effets secondaires gênants (affaiblissement des performances cognitives notamment). Pour le tiers des sujets non stabilisés par les anti-épileptiques et considérés comme pharmacorésistants, les conséquences psychiques, cognitives, et socio-professionnelles de la maladie sont souvent désastreuses et sources d'un handicap important, aggravées par la stigmatisation que continue de véhiculer l'épilepsie dans toutes les couches de la société (professionnels de santé et politiques inclus). Une minorité de patients bénéficie d'un traitement chirurgical salvateur (environ 400 patients/an en France pour 150 000 cas de pharmacorésistance).

### Il y a 30 ans

- Les bases fondamentales de l'épileptogénèse se limitent à la notion d'hyperexcitabilité neuronale, traduisant un défaut de la balance entre acides aminés excitateurs et inhibiteurs.
- 6 anti-épileptiques (AE) disponibles, dont l'action AE fut découverte par hasard (barbituriques, phénytoïne, ethosuximide, benzodiazépines, carbamazépine, valproate de sodium), incluant les deux principaux AEs de ces 30 dernières années : le valproate de sodium et la carbamazépine.
- Taux de pharmacorésistance mal appréhendé (sans doute de l'ordre d'un tiers des cas).
- Aucun essai contrôlé de classe I ou II.
- Accès à la chirurgie de l'épilepsie extrêmement limité (1 seul centre français, 30 cas/an).

### Il y a 10 ans

- Les recherches fondamentales profitent des avancées majeures réalisées dans le domaine de la biologie moléculaire pour générer de multiples hypothèses physiopathologiques.

- La génétique humaine a permis d'identifier quelques très rares mutations de canaux ioniques (nAChR, K+, Na\*) responsables d'épilepsie familiale autosomale dominante.
- Des programmes de screening systématique des propriétés anti-épileptiques des nouvelles molécules ont été mis en place, qui bien que fondés sur des modèles animaux à la pertinence discutable, ont permis de sélectionner la majorité des AEs modernes.
- Neuf nouveaux anti-épileptiques ont ainsi été développés et/ou mis sur le marché entre la fin des années 80 et la fin des années 90 : vigabatrin, zonisamide, lamotrigine, felbamate, gabapentin, tiagabine, topiramate, oxcarbazépine, lévétiracetam. Il s'agit pour l'essentiel d'AEs sans liens de parenté avec d'autres produits. Seules deux de ces molécules ont été synthétisées sur la base d'un rationnel pharmacologique visant à augmenter l'inhibition GABAergique (vigabatrin et tiagabine). Bien qu'efficaces, il s'agit des deux AEs les moins utilisés aujourd'hui. Le produit reconnu comme associé au meilleur ratio efficacité/tolérance, le lévétiracetam, a quant à lui échoué aux tests de screening systématique des AEs.

- Les mécanismes d'action des AEs, autres que ceux agissant sur le système GABAergique, sont un peu mieux appréhendés, et concernent la régulation des canaux sodiques voltage-dépendants (lamotrigine, felbamate, oxcarbazépine), des canaux calciques pré-synaptiques (gabapentin), et de la protéine SV2A localisée sur les vésicules synaptiques (lévétiracétam).
- Le taux de pharmacorésistance a été plus précisément estimé à 36 % dans une étude faisant dorénavant référence (Kwan and Brodie, *New England Journal of Medicine*, 2000).
- On ne comptabilise que cinq essais contrôlés de classe I ou II dans l'épilepsie.
- La chirurgie de l'épilepsie s'est beaucoup développée, grâce notamment aux progrès de la neuroimagerie (10 centres français, 300 cas/an).
- Les notions de neuroprotection, de surexpression des protéines de multirésistance, et de qualité de vie se développent de manière importante.

## Aujourd'hui

- La recherche fondamentale piétine, et ne parvient pas à générer des hypothèses solides sur lesquelles bâtir le développement de nouveaux AEs, en dehors de la piste fondée sur le rôle pathogène de processus inflammatoires chroniques.
- Pas d'avancées très significatives dans les domaines de la neuroprotection ou de l'inhibition des protéines de multirésistance, qui continuent cependant de soulever beaucoup d'intérêt.
- L'apport de la génétique reste cantonné aux quelques rares cas de mutations identifiées, sans retombées majeures pour les formes communes d'épilepsie, à l'exception de la mise au point d'un AE ciblant les canaux potassiques (rétigabine) dont l'impact thérapeutique reste limité.
- Huit autres AEs ont été développés, dont trois dérivent de molécules existantes (pregabalin, eslicarbazépine,

brivaracetam), et cinq sont des produits originaux (rufinamide, lacosamide, carisbamate, pérampanel, ganaxolone). Aucun n'apparaît révolutionnaire.

- L'apport des nouvelles molécules a réduit le taux de pharmacorésistance de manière marginale, passant de 36 % à 32 % [données du groupe de Brodie et al., non encore publiées]
- Mieux gérer les conséquences de l'épilepsie, notamment des formes pharmacorésistantes, devient une priorité (qualité de vie, cognition, effets secondaires du traitement, humeur, SUDEP).

## En 2025 ?

- L'incidence et la prévalence de l'épilepsie auront peu changé.
- Des traitements "neuroprotecteurs" efficaces sont cependant susceptibles de réduire la fréquence des épilepsies post-traumatiques et/ou post-infectieuses.
- La piste "inflammatoire" aura peut-être conduit à la mise en œuvre de traitements réduisant le risque de pharmacorésistance.
- Une quarantaine d'AEs seront disponibles sur le marché, dont les indications respectives seront mieux ciblées qu'aujourd'hui et reposeront en partie sur la pharmacogénomique
- La prise en charge des épilepsies difficiles à traiter sera beaucoup plus globale qu'elle ne l'est actuellement, intégrant les interactions gènes/médicaments/environnement et plaçant la qualité de vie du patient et ses corrélats psycho-affectifs et cognitifs au centre du débat.
- L'identification des réseaux épileptogènes en imagerie aura progressé de manière significative permettant un développement à plus large échelle de la chirurgie de l'épilepsie.
- Le risque de SUDEP sera beaucoup mieux appréhendé et bénéficiera de mesures préventives.

## Comment passer de 2010 à 2025 ?

- Permettre une recherche translationnelle ambitieuse, capable d'intégrer des concepts novateurs transcendant le modèle de développement classique des AEs, et passant notamment par le financement de grandes cohortes et d'essais interventionnels à large échelle pilotés par le secteur académique (national et européen).
- Favoriser l'interdisciplinarité à tous les niveaux de la recherche en épileptologie.