

# RECHERCHES & PERSPECTIVES

LA LETTRE D'INFORMATION DE LA FONDATION FRANÇAISE POUR LA RECHERCHE SUR L'ÉPILEPSIE - Décembre 2016

## DOSSIER RECHERCHE

- **LES AVANCÉES DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE**  
Des travaux prometteurs  
..... P. 2
- **QUELS PROGRÈS POUR LA RECHERCHE SUR LES ÉPILEPSIES DE L'ENFANT ?**  
Que pouvons nous attendre dans les 3 ou 5 années à venir ?  
..... P. 6
- **RECHERCHE ET NOUVELLES TECHNOLOGIES**  
Des avancées majeures  
..... P. 9
- **NOS LAURÉATS ONT LA PAROLE**  
Zoom sur des projets précurseurs  
..... P. 11
- **SOIGNER L'ÉPILEPSIE**  
Quels progrès dans les traitements médicamenteux ?  
..... P. 13

## RÉSERVEZ VOS PLACES !

- **VIVRE AU QUOTIDIEN AVEC SON ÉPILEPSIE EN 2017**  
..... P. 15
- **DÎNER CARITATIF SUIVI D'UNE VENTE AUX ENCHÈRES**  
..... P. 16

## DOSSIER SPÉCIAL RECHERCHE

### ÉDITO

Quels sont les grands axes de la recherche sur l'épilepsie ces dernières années? Est-ce que cela avance vraiment?

VOS DONNS SONT ESSENTIELS À NOS ACTIONS

Ces questions nous sont fréquemment posées lors de nos interventions en entreprises, à l'école, etc. Si la FFRE a bien quatre missions étroitement interconnectées que sont le **soutien à la recherche, la communication sur la maladie, le soutien quotidien aux malades et à leurs familles, mais aussi l'impulsion et la coordination des actions auprès des pouvoirs publics**, le financement de la recherche reste un point majeur sur lequel nous tenons à vous rendre régulièrement des comptes.

Vous trouverez donc dans ce nouveau numéro de *Recherches & Perspectives*, un point complet, mais non exhaustif, sur **l'état de la recherche en épilepsie ces 15 dernières années** et les perspectives, avec en prime des témoignages ou éclairages de certains de nos lauréats.

Côté **recherche fondamentale** : une meilleure connaissance des dysfonctionnements conduisant aux différentes formes d'épilepsies et la possibilité de **nouvelles solutions thérapeutiques** basées notamment sur la thérapie génique. Vous pourrez aussi avoir un aperçu complet des **perspectives de recherche** à court terme sur les **épilepsies de l'enfant**.

À souligner également des **avancées majeures** grâce aux progrès de **l'imagerie** qui ont permis de changer la prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes et des **nouveautés technologiques** très prometteuses quant à leurs futures applications cliniques. Enfin, nous avons voulu faire un point sur les **progrès, limites et ambitions** en ce

qui concerne les traitements de l'épilepsie.

**Coup de chapeau et immense merci à tous les contributeurs de ce numéro**

qui, encore plus que d'habitude, ont répondu présent pour faire ces points sur la recherche dans des délais... improbables! **Soutenir la FFRE, c'est leur permettre de travailler et chercher dans de meilleures conditions** (cf. Couillisses et enjeux de la recherche aujourd'hui, par Étienne Audinat, *Recherches & Perspectives* de décembre 2014) avec un objectif commun à tous : **mieux connaître l'épilepsie pour améliorer la prise en charge des malades**.

Pour les aider, n'oubliez pas que **vos dons à la FFRE sont essentiels et doivent être faits avant le 31 décembre 2016** pour être déductibles de votre impôt sur le revenu 2016.

N'oubliez pas également de faire un tour sur notre toute nouvelle boutique en ligne sur laquelle vous attend notamment **Epsilon, le chien mascotte de la FFRE** : [www.fondation-epilepsie.fr/achat-vente/](http://www.fondation-epilepsie.fr/achat-vente/)

Enfin, pensez à réserver vos places (voir p. 15 et 16), d'une part, pour notre **grand colloque annuel qui cette année passera en revue tous les aspects de la vie au quotidien avec une épilepsie**, d'autre part, pour notre **dîner caritatif avec vente aux enchères**, l'occasion de passer de belles soirées tout en soutenant nos actions. En attendant de vous retrouver à ces deux occasions, nous vous souhaitons d'excellentes fêtes de fin d'année, heureuses et apaisées.

**Bernard ESAMBERT**,  
Président

**Emmanuelle ALLONNEAU-ROUBERTIE**,  
Directrice générale

# LES AVANCÉES DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE

## Des travaux prometteurs



**Etienne Audinat**, directeur de recherches au CNRS, responsable de l'équipe "Intéactions Neurone-Glie" au sein de l'unité Inserm U1128 de l'université Paris Descartes, président du Conseil Scientifique de la FFRE.



**Antoine Depaulis**, directeur de recherche à l'Inserm et chercheur spécialiste de l'épilepsie, responsable de l'équipe "Synchronisation et modulation des circuits neuronaux épileptiques" à l'Institut des Neurosciences de Grenoble.



**Alfonso Represa**, directeur de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (INMED), chercheur en épileptologie au sein de l'Inserm, à l'université d'Aix-Marseille.

La recherche fondamentale en neurosciences a pour objectif de comprendre les mécanismes de fonctionnement du cerveau et comment les dysfonctionnements de ces mécanismes, sous des contraintes internes (génétiques) ou externes (trauma, infection, etc.), entraînent l'apparition d'une pathologie. La recherche fondamentale en épilepsie au cours des 10-15 dernières années n'a pas échappé aux évolutions technologiques et conceptuelles spectaculaires qui sont en train de révolutionner le champ des neurosciences (*voir encart*). Ces avancées ont permis d'une part d'identifier plus précisément les dysfonctionnements cellulaires et moléculaires qui conduisent au développement de différentes formes d'épilepsies et, d'autre part, d'envisager de nouvelles solutions thérapeutiques, notamment basées sur la thérapie génique.

### Vers une meilleure compréhension de l'épileptogénèse

Un effort particulier de la recherche sur l'épilepsie a porté ces dernières années sur les **mécanismes qui interviennent lors du développement d'une épilepsie**, ce qu'on appelle **l'épileptogénèse**. Il n'existe évidemment pas un seul processus qui conduise des milliers voire des millions de neurones à s'activer au même moment.

Étudier ce qui se passe avant la première crise est impossible chez l'Homme et il est indispensable d'utiliser des modèles animaux (essentiellement le rat et la souris) d'épilepsie chronique dans lesquels une phase d'épileptogénèse peut être

clairement identifiée. Certains modèles reproduisent chez l'animal un événement (traumatisme crânien, crise fébrile, état de mal) que l'on retrouve souvent dans l'histoire de patients avec des épilepsies focales. D'autres, obtenus par sélection d'animaux qui présentent naturellement des crises ou à la suite d'une manipulation génétique, permettent également de comprendre les modifications morphologiques ou fonctionnelles qui conduisent au développement d'une épilepsie idiopathique. Dans ces modèles, l'utilisation chronique pendant la phase d'épileptogénèse d'un médicament antiépileptique n'a pas d'effet probant. Les médicaments antiépileptiques bloquent les crises chez l'Homme comme dans les

modèles animaux, mais ne permettent pas d'enrayer le processus d'épileptogénèse ni d'en inverser les conséquences : à l'arrêt du traitement, les crises reviennent. **Il est donc nécessaire de mieux comprendre comment le cerveau est remodelé pendant l'épileptogénèse pour espérer inverser le processus et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.**

Au cours de ces dernières années, plusieurs équipes ont montré **le rôle des réactions inflammatoires impliquant notamment les cellules gliales** (astrocytes, microglies), **dans le développement d'un foyer épileptique, surtout dans les épilepsies focales**. D'autres ont montré que des **mécanismes**

moléculaires impliquant une protéine appelée mTOR, qui intervient aussi dans certains processus cancéreux, interviennent dans l'épileptogenèse de certaines formes d'épilepsie, notamment celles associées à une sclérose tubéreuse. Dans les deux cas, des études cliniques et précliniques sont en cours qui utilisent des anti-inflammatoires ou des inhibiteurs de la voie mTOR. Dans le cas des épilepsies idiopathiques, les modèles génétiques et transgéniques suggèrent qu'au cours de la maturation du cortex, qui se déroule pendant les 2-3 semaines qui suivent la naissance chez les rongeurs et les 15 premières années de vie chez l'homme, des circuits nerveux anormaux peuvent se mettre en place. L'étude de la connectivité de ces circuits qui deviennent générateurs de crises est actuellement en plein essor avec l'utilisation de nouvelles techniques d'imagerie

et de marquage de ces circuits (*voir encart*).

### Le cas des cellules gliales

En plus des neurones, le cerveau contient d'autres cellules appelées cellules gliales. Certaines de ces cellules, les astrocytes, jouent un rôle de soutien en apportant aux neurones l'énergie dont ils ont besoin pour fonctionner et en éliminant les produits résultants de leur activité. D'autres cellules gliales, les microglies, ont un rôle immunitaire en surveillant l'intégrité (ou la bonne santé) du cerveau. On sait maintenant grâce à des études récentes que ces cellules influencent aussi directement l'activité des neurones en libérant des molécules capables d'activer, d'inhiber ou de synchroniser les neurones. L'étude des modèles animaux a montré que **dès les premières phases de l'épileptogenèse,**

les astrocytes et les microglies des régions cérébrales touchées modifient certaines de leurs propriétés et contribuent activement aux modifications fonctionnelles et structurales des réseaux de neurones. De façon remarquable, certaines de ces modifications sont plutôt bénéfiques alors que d'autres sont délétères. Les efforts de la recherche portent donc actuellement sur une meilleure compréhension de ces deux visages de la glie. Dans la mesure où certaines de ces modifications perdurent au-delà de l'épileptogenèse, il est envisageable que des interventions ciblant les cellules gliales pendant la phase chronique puissent inverser en partie les modifications résultant de l'épileptogenèse, et ceci d'autant plus que les cellules gliales sont encore plus « plastiques » que les neurones, c'est-à-dire qu'elles modifient leurs propriétés très rapidement en

## Les neurosciences : un domaine en pleine évolution

Les neurosciences de la fin du 20<sup>e</sup> siècle, suivant une approche plutôt réductionniste, ont été marquées par des avancées spectaculaires dans l'étude à l'échelle moléculaire. Le début du 21<sup>e</sup> siècle est lui marqué du sceau des neurosciences intégratives, c'est-à-dire de l'étude du système nerveux central dans sa complexité et sa diversité. L'essor des neurosciences auquel nous assistons actuellement tient au fait que ces deux niveaux d'analyse se rejoignent et se nourrissent mutuellement. En particulier, les avancées dans le domaine de la génétique et de l'ingénierie moléculaire fournissent aux chercheurs des outils et des modèles animaux qui permettent une précision jusqu'alors inégalée dans nos capacités à observer et à modifier le système pour en comprendre le fonctionnement. En parallèle, les interactions avec nos collègues physiciens et chimistes ont permis de développer de nouvelles méthodes d'investigation fonctionnelle beaucoup plus précises. Cela nous permet actuellement de suivre en parallèle l'activité de centaines, voire de milliers de cellules du cerveau d'un animal de laboratoire effectuant une tâche précise ou pendant les

différentes phases d'une maladie. Autrement dit, nous sommes passés de l'étude de quelques cellules dans un tube à essai ou une boîte de Pétri à celle de réseaux complexes de cellules en interaction dans leur environnement naturel (*in vivo*), tout en gardant le même niveau de précision voire un niveau encore meilleur. Cela représente un avantage indiscutable dans le cadre de l'étude de pathologies comme l'épilepsie qui se manifestent par un dysfonctionnement de l'activité de réseaux de neurones et qui ne peuvent donc pas être réduites à l'étude d'un neurone isolé. Le défi que représente l'accès à ces nouvelles technologies est celui du traitement des données collectées pendant les expériences, qui sont de plusieurs ordres de grandeur et bien supérieures à ce que les neurobiologistes ont eu à traiter jusqu'à présent. Les interactions avec la physique, les mathématiques et l'informatique seront donc sans doute essentielles à l'avenir pour gérer et analyser cette quantité de données, mais aussi pour générer des modèles et ainsi mieux comprendre les mécanismes complexes de fonctionnement du cerveau.

fonction des messages qu'elles reçoivent de leur environnement. Finalement, **si la plupart des antiépileptiques actuels ciblent tous les neurones du cerveau**, aussi bien les neurones malades que les neurones sains, **les changements de propriétés des cellules gliales propres aux zones épileptiques pourraient permettre le développement de stratégies médicamenteuses plus ciblées et avec moins d'effets secondaires.**

### La thérapie génique

Les avancées dans les domaines de la génétique et de la biologie moléculaire nous permettent maintenant de **manipuler l'activité des neurones, dans le sens d'une augmentation (excitation) ou d'une diminution (inhibition).** Trois stratégies différentes ont été jusqu'ici étudiées dans les modèles animaux d'épilepsie en introduisant au niveau de foyers épileptiques du matériel génétique exogène permettant

de faire produire par les neurones :

1) Des protéines de leur membrane cellulaire appelées canaux ioniques qui vont directement s'opposer à la génération des potentiels d'action (influx nerveux), rendant donc ces neurones silencieux. Ces canaux peuvent être actifs constitutivement ou bien être stimulés par la lumière (optogénétique), ce qui nécessite l'implantation intracrânienne de fibres permettant d'illuminer les neurones.



## TÉMOIGNAGE - NICOLA MARCHI

**Nicola Marchi est un chercheur spécialiste de l'épilepsie au sein de l'Institut de génomique fonctionnelle de l'université de Montpellier. Il est le lauréat du Prix TF1/FFRE en 2014, pour son projet de recherche « Expression de l'enzyme p450 dans le cerveau épileptique : un nouveau mécanisme de pharmacorésistance ».**

### Quelles sont les causes de développement des épilepsies pharmacorésistantes ?

La pharmacorésistance est un problème clinique important affectant la prise en charge de l'épilepsie. **Grâce au soutien de la FFRE, nous avons avancé l'hypothèse selon laquelle un changement de l'expression des enzymes métaboliques p450 se produit pendant la progression des crises.** Les p450 sont responsables du métabolisme des antiépileptiques : leurs dérégulations (positives ou négatives) pourraient avoir un impact profond sur la distribution des

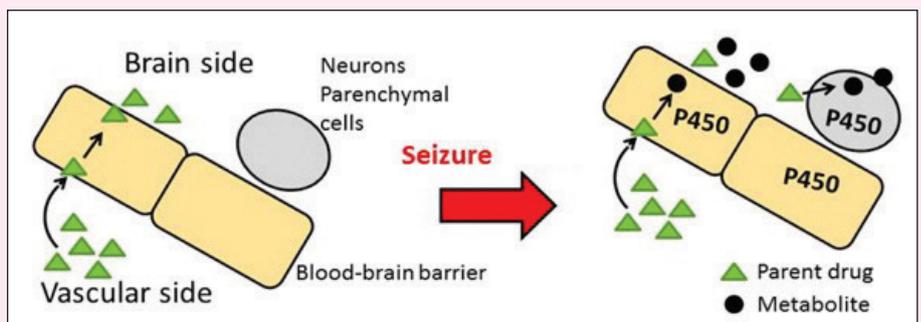
médicaments. Nous avons constaté que **des activités épileptiformes ou l'exposition aux médicaments antiépileptiques suffisent à induire l'expression cérébrale d'enzymes spécifiques, affectant le métabolisme du médicament directement dans le cerveau et réduisant potentiellement l'activité pharmacologique.**

En évolution du projet FFRE, nous étudions aujourd'hui l'effet des crises sur l'expression d'enzymes métaboliques dans le foie et les intestins, ce qui pourrait avoir un impact sur la biodistribution périphérique des médicaments et sur la pharmacocinétique. In fine, notre recherche et nos résultats démontrent l'existence et l'importance des modifications du métabolisme des

substances utilisées dans les traitements de l'épilepsie.

### Quelles sont les solutions face à cette transformation métabolique des médicaments antiépileptiques ?

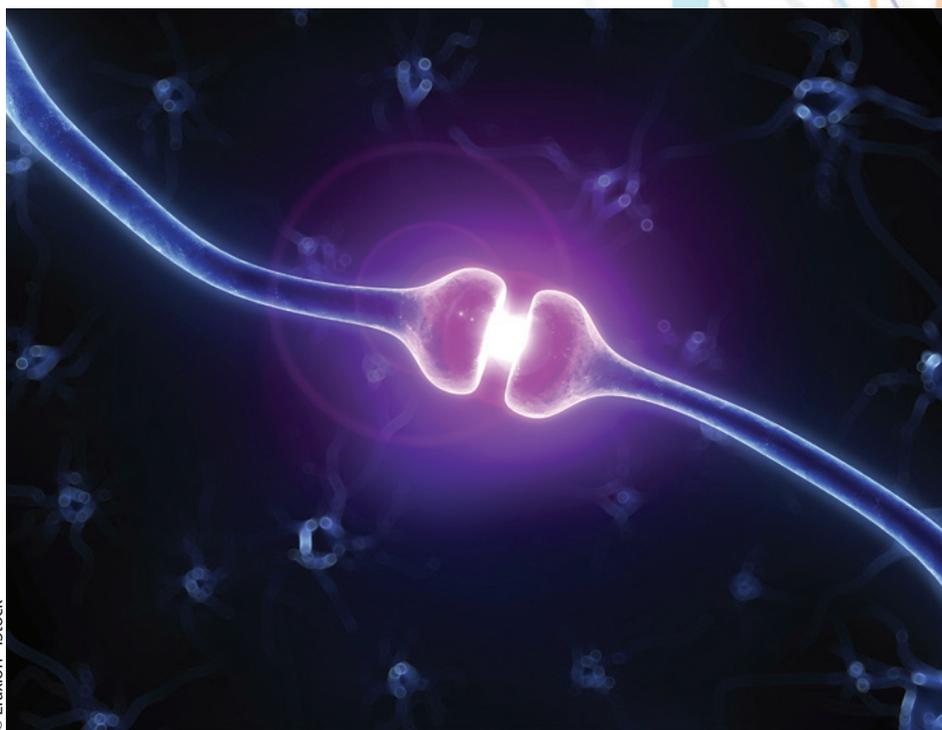
Même avec un traitement médicamenteux optimal, un tiers des personnes atteintes d'épilepsie continuent d'avoir des crises. Si l'élimination chirurgicale de la zone épileptogène peut être réalisée avec succès, notamment pour le traitement de l'épilepsie du lobe temporal ou des épilepsies liées à une dysplasie corticale focale, elle ne peut s'appliquer qu'à un nombre restreint de patients. **Il est ainsi important d'explorer et de développer des options thérapeutiques alternatives.** ●



2) D'autres protéines de la membrane appelées « récepteurs inhibiteurs synthétiques » qui ont été créées pour être activées uniquement par un agent pharmacochimique synthétique qui doit être apporté de façon exogène (voie intraveineuse ou intrapéritonéale). Ceci permet un contrôle temporel très spécifique de l'activation du récepteur.

3) Des outils codés génétiquement pour réduire l'expression des gènes ou des protéines des neurones qui sont responsables de leur hyperexcitabilité.

**Bien que ces recherches soient à un stade très préliminaire, elles ouvrent des perspectives prometteuses et pourraient être utilisées non seulement pour traiter l'épilepsie, mais aussi pour prévenir son développement après une lésion cérébrale** (comme un traumatisme crânien ou un état épileptique). ●



© Eraxion - iStock



## TÉMOIGNAGE - ANTOINE DEPAULIS

**Antoine Depaulis est directeur de recherche à l'Institut des Neurosciences de Grenoble. Il a obtenu un financement de la FFRE sur 2 ans (2009-2010) pour son projet : « Les astrocytes corticaux interviennent-ils dans la genèse de l'épilepsie-absence ? Approche par imagerie calcique et microscopie biphotonique dans un modèle génétique chez le rat ».**

**Quel était le sujet de votre projet de recherche financé par la FFRE ?**

L'objectif de notre projet était d'étudier le rôle de cellules gliales, appelées astrocytes, dans **le développement de l'épilepsie-absence dans un modèle génétique chez le rat (GAERS) particulièrement prédictif de la maladie chez l'Homme**. Le rôle des astrocytes est d'apporter les substances nécessaires au

fonctionnement des neurones. Cependant, des travaux ont montré qu'en plus de ce rôle, les astrocytes participeraient activement à l'échange d'information neuronale en ayant la possibilité de la moduler. En effet, chaque astrocyte contacte directement plusieurs dizaines de neurones et peut ainsi influencer leur activité et donc leur synchronisation, indispensable à leur fonctionnement en réseau. On peut donc faire **l'hypothèse que lorsque les cellules gliales dysfonctionnent, les neurones sont affectés**. Plusieurs études récentes montrent qu'un fonctionnement anormal des astrocytes est en effet retrouvé dans plusieurs maladies neurologiques, dont les épilepsies.

**Comment avez-vous mené ce projet à bien ?**

Dans le modèle d'épilepsie-absence du rat, nous avons étudié ces astrocytes au

cours de la période de mise en place de l'épilepsie-absence particulièrement dans la région du cortex qui génère les crises. Par des techniques de marquage de protéines spécifiques, nous avons montré qu'il y avait une modification de la morphologie de ces astrocytes et une plus grande expression de certaines protéines spécifiques. **Grâce au financement de la FFRE, nous sommes allés plus loin en allant observer le fonctionnement d'un nombre important de neurones et d'astrocytes** directement dans le cerveau de jeunes rats épileptiques, en utilisant une nouvelle méthode d'imagerie par fluorescence combinée avec l'enregistrement de l'activité électrique du cortex. Cette technique délicate permet d'étudier le rôle de ces cellules dans la mise en place progressive d'une hyperactivité et d'une hypersynchronisation pathologiques. ●

# QUELS PROGRÈS POUR LA RECHERCHE SUR LES ÉPILEPSIES DE L'ENFANT ?

## Que pouvons-nous attendre dans les 3 ou 5 années à venir ?



**Pr Stéphane Auvin**, neuropédiatre spécialiste des épilepsies de l'enfant à l'hôpital Robert Debré, Paris.

La recherche dans le domaine des épilepsies reste très active ce qui a permis des progrès constants des connaissances. Pourtant, il reste encore trop de choses que nous ne savons pas ou que nous ne comprenons pas : Pourquoi l'épilepsie apparaît ? Quels sont les mécanismes qui contribuent à la répétition des crises ou à la résistance aux traitements ? Pourquoi existe-t-il des symptômes associés aux crises (difficultés d'apprentissage scolaire, anxiété, dépression...) ? Stéphane Auvin fait le point.

Les domaines de la recherche couvrent différents champs de compétences et de techniques. Il existe ainsi des travaux qui s'effectuent dans des laboratoires de recherche expérimentale sur du tissu cérébral *in vitro* ou sur des modèles animaux (souris ou rats avec épilepsie et plus récemment petits poissons). Des travaux sont aussi réalisés dans le cadre de la recherche clinique (recherche avec implication de patients), par exemple la recherche génétique dans une forme particulière d'épilepsie ou l'essai de nouveaux traitements. Bien entendu, les travaux de recherche clinique sont réalisés

dans un cadre bien défini : autorisation de faire la recherche, comité d'éthique et bien évidemment consentement du patient. Ces dernières années, il y a de plus en plus d'innovations techniques qui, espérons-le, changeront également la vie des patients.

**Au cours des deux à trois années qui viennent, nous pouvons nous attendre à une importante modification de nos connaissances en ce qui concerne les épilepsies d'origine génétique.** Il ne s'agit pas uniquement d'épilepsies héréditaires, mais aussi de formes d'épilep-

**LES ANALYSES RÉALISÉES ACTUELLEMENT SE FONT SUR DES PUCES QUI PERMETTENT D'ANALYSER SIMULTANÉMENT 50 À 100 GÈNES.**

sies avec une atteinte génétique liée à un « accident de la génétique » (présence d'une mutation non héritée des parents : mutation *de novo*). L'accessibilité et la baisse du coût des analyses génétiques vont sûrement **permettre d'accumuler un grand nombre de données sur la génétique des épilepsies.** Certaines d'entre elles vont peut-être modifier nos connaissances. Les anomalies du gène *KCNQ2* en sont une

illustration récente. Pendant de nombreuses années, nous avons associé les anomalies de ce gène à une épilepsie relativement bénigne : les convulsions néonatales familiales bénignes. Il est maintenant clair qu'une anomalie de ce gène est aussi impliquée dans des tableaux d'épilepsies sévères du nouveau-né, mais dans ces cas il s'agit d'une mutation *de novo*. C'est-à-dire que cette mutation est apparue accidentellement, elle n'est observée que chez le patient et n'est pas héritée des parents. En quelques années, **il est certain qu'un très grand nombre de données génétiques vont être disponibles.** Si par le passé, les médecins demandaient l'analyse d'un gène en fonction des symptômes du patient, les analyses réalisées actuellement se font sur des puces qui permettent d'analyser simultanément 50 à 100 gènes. De plus, les techniques d'exome permettent de trouver une anomalie sur un gène en analysant toute l'information génétique du patient, permettant de trouver l'origine de formes d'épilepsies dont le gène n'était pas connu jusqu'à ce jour. L'interprétation de toutes ces données va vite devenir un problème. En effet, il est nécessaire de coupler la découverte d'anomalies génétiques avec une étude de

la fonctionnalité du gène pour être certain de l'implication de l'anomalie génétique dans l'apparition de la maladie. Les études fonctionnelles auront une importance capitale lorsqu'il s'agira de **comprendre l'implication de gènes qui ne sont pas directement impliqués dans l'excitabilité cérébrale** (tels que les canaux ioniques ou les neurotransmetteurs). Pour cela, une collaboration étroite avec les structures de recherche expérimentale sera cruciale. C'est ce qui se passe déjà lorsque les chercheurs modifient le gène dont on veut savoir la fonction au niveau des cellules de poissons comme les zebrafishs ou même de souris. **Ces approches translationnelles nous permettent de mieux comprendre les épilepsies** et peuvent conduire à la **découverte de nouveaux traitements**.

Un autre domaine de la recherche en pleine expansion est celui s'intéressant aux avancées technologiques. Celles-ci permettent de développer de nouveaux outils. Il peut s'agir de techniques d'électronique (qualité, miniaturisation d'électrode EEG, nombre d'électrodes sur de toutes petites dimensions), de processus d'analyse et de programmes informatiques, de progrès d'aspects physico-chimiques. Par exemple, certaines substances peuvent devenir biologiquement actives grâce à de la lumière. Ces techniques sont utilisées en recherche expérimentale, on parle d'optogénétique. Schématiquement, on devient capable d'activer des processus biologiques au niveau cellulaire lorsqu'on projette de la lumière. En extrapolant, il est tout à fait envisageable de pouvoir stopper une crise en activant certains mécanismes avec de la lumière à condition d'avoir exposé les cellules à ces substances. Cela a même été fait chez la souris. Pour le moment, ces techniques permettent surtout de mieux comprendre les mécanismes des crises en laboratoire. Mais cela pourrait

être, à terme, une piste de nouveaux traitements en comprenant mieux tous les mécanismes impliqués au fur et à mesure des crises épileptiques!

Dans le domaine de la recherche clinique, il reste aussi des enjeux cruciaux. S'il est clair depuis des années qu'il existe de nombreuses formes d'épilepsies différentes, certaines formes d'épilepsies rares nécessitent encore d'être étudiées en détail pour mieux connaître

**S'IL EST CLAIR DEPUIS DES ANNÉES QU'IL EXISTE DE NOMBREUSES FORMES D'ÉPILEPSIES DIFFÉRENTES, CERTAINES FORMES D'ÉPILEPSIES RARES NÉCESSITENT ENCORE D'ÊTRE ÉTUDIÉES EN DÉTAIL POUR MIEUX CONNAÎTRE LEUR ÉVOLUTION.**

leur évolution. Il est aussi essentiel de **comprendre les mécanismes de l'atteinte des fonctions intellectuelles qui est associée à certaines formes d'épilepsie sévère**. Il apparaît de plus en plus clairement que ce ne sont pas les médicaments antiépileptiques disponibles actuellement qui permettent de restaurer les fonctions intellectuelles de ces

formes d'épilepsies sévères. C'est un vrai challenge de **développer des traitements qui contrôlent les crises tout en promouvant les fonctions cognitives ou à défaut de trouver des traitements pour préserver les fonctions cognitives** qui seraient alors donnés concomitamment aux médicaments antiépileptiques. Enfin, le besoin thérapeutique dans le domaine des épilepsies reste immense. Il existe toujours 30 % de patients avec des épilepsies pharmacorésistantes et ce chiffre ne semble pas avoir été modifié avec les molécules mises à notre disposition au cours de ces 10 dernières années. **Dans l'idéal, il nous faudrait des traitements qui agissent sur la maladie et pas uniquement sur les crises**. De plus, certaines formes d'épilepsies rares n'ont jamais été étudiées dans le cadre d'essais cliniques. Il y a de grandes chances que cela change dans les années à venir sous l'impulsion des règlements européens et américains sur les médicaments qui donnent un contexte favorable au développement de traitements pour les maladies orphelines. Ce petit tour rapide des perspectives de recherche à court terme est encourageant, mais nous montre aussi l'ampleur de la tâche qui reste à accomplir à la communauté scientifique et médicale en lien étroit avec les patients et les associations. ●



© Jolopes - Fotolia



## TÉMOIGNAGE - PR MATHIEU MILH

Lauréat du prix Valérie Chamaillard décerné par la FFRE en 2009 pour son projet de recherche : « Étude phénotypique et génotypique des encéphalopathies épileptiques précoces avec suppression-burst », Mathieu Milh est neuropédiatre et spécialiste de la génétique à l'hôpital de La Timone de Marseille.

### Comment définiriez-vous l'encéphalopathie épileptique précoce et comment se présente-t-elle ?

Les encéphalopathies épileptiques précoces (EEP) correspondent à des **formes sévères et rares d'épilepsie débutant dans la période néonatale**. Elles sont caractérisées par la survenue de crises polymorphes, la plupart du temps motrices (clonies, spasmes, crises toniques...), associées à une altération de l'examen neurologique. L'EEG retrouve parfois un tracé dit « suppression-burst », très pathologique, avec des bouffées d'activités paroxysmiques alternant avec des périodes de silence.

### Existe-t-il des traitements ou des solutions ?

Il s'agit d'une entité hétérogène, d'une particulière gravité, car sans traitement efficace à ce jour, qui nécessite une prise en charge en milieu spécialisé, parallèlement à une enquête étiologique très spécifique.

**Notre projet de recherche autour des EEP est translationnel.** C'est un projet centré autour des patients et de leurs familles, qui a pour objectifs de **mieux diagnostiquer**

**les malades en analysant les résultats des différents examens réalisés, en particulier les EEG**, de leur faire bénéficier des dernières avancées de la génétique, en particulier des techniques de séquençage haut débit pour trouver le gène en cause s'il existe et, enfin, de **trouver des traitements efficaces**, en développant des modèles animaux pour tester de nouvelles molécules.

### Comment avez-vous mené à bien votre projet de recherche ?

À ce jour, grâce entre autres à la FFRE et à la fondation Valérie Chamaillard, nous avons contribué à la **description de l'épilepsie des patients porteurs de mutation dans les principaux gènes d'EEP** : *KCNQ2* (2013), *STXBPI* (2011 puis 2016), *TBC1D24* (2013 puis 2016), *SLC13A5* (2014), *GRIN2A* (2010), *WDR45* (2014) et *GRIN1* (2016). Nous avons également étudié des modèles animaux d'EEP pour mieux comprendre les conséquences délétères des mutations de *KCNQ2*, gène le plus fréquemment retrouvé anormal chez les enfants porteurs d'une EEP (2015 et 2016).

Nous avons également acquis deux modèles animaux de souris ayant une EEP ; une souris avec une mutation de *STXBPI* et une souris avec une mutation de *KCNQ2*. Ces souris sont épileptiques et nous essayons actuellement de trouver des molécules qui soient à la fois efficaces sur les crises épileptiques, mais aussi sur la cognition des souris, qui est anormale dans ces modèles, comme c'est malheureusement le cas aussi chez l'Homme. ●

# RECHERCHE ET NOUVELLES TECHNOLOGIES

## Des avancées majeures



**Pr Maxime Guye**, chef de service au Centre d'exploration métabolique par résonance magnétique (CEMEREM), hôpital de la Timone, Marseille

L'imagerie cérébrale joue un rôle majeur en épileptologie. Les progrès réalisés dans les 15 dernières années ont permis non seulement de changer la prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes mais aussi d'améliorer la compréhension des processus physiopathologiques de l'ensemble des épilepsies, y compris des épilepsies généralisées idiopathiques (ou génétiques). Nous nous limiterons ici aux avancées majeures des 15 dernières années dans le domaine des épilepsies partielles.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la méthode la plus utilisée. Elle a un rôle crucial dans le bilan préchirurgical des épilepsies partielles résistantes. Elle a l'avantage de fournir de multiples informations structurales et fonctionnelles de façon totalement non invasive. Au cours des 15 dernières années, cette technique a connu une amélioration fulgurante de : 1) l'instrumentation (aimants haut champ [3T] ou ultra-haut champ [7T]), antennes [acquisition parallèle du signal], gradients [plus rapides]) permettant une augmentation du signal, de la résolution, et de la rapidité/qualité d'acquisition ; 2) des séquences d'acquisition (ex : FLAIR, imagerie de susceptibilité, IRM fonctionnelle, imagerie de diffusion); 3) des méthodes de post-traitement et de quantification des données (ex : volumétrie, relaxométrie, diffusivité, anisotropie, tractographie, connectivité...).

L'impact de ces implémentations et nouveautés permet tout d'abord une augmentation de la sensibilité dans la détection de lésions potentiellement épileptogènes améliorant de façon significative le taux de réussite post-chirurgicale. De nombreuses lésions invisibles auparavant sont maintenant identifiables, c'est le cas par exemple de certaines dysplasies corticales. Un protocole d'acquisition minimal pour l'IRM morphologique est maintenant assez bien reconnu par la communauté internationale. **L'IRM diagnostique a aussi un impact sur la prise en charge clinique après une première crise en identifiant une étiologie<sup>1</sup> potentielle.**

Sur le plan fonctionnel, l'IRM fonctionnelle (IRMf) réalisée au cours de tâches spécifiques permet la **cartographie non invasive préopératoire de différentes fonctions** (langage, mémoire, motrices), **afin de minimiser/prédire les déficits postopératoires**. L'IRM de diffusion définit quant à elle les faisceaux de substances blanches par la technique de tractographie et permet de minimiser certains déficits en préservant des faisceaux indispensables à certaines fonctions (optiques, motrices). De plus, l'IRM de diffusion et l'IRMf réalisée au repos permettent d'accéder à une quantification de la connectivité des régions cérébrales entre elles sur un plan anatomique et fonctionnel. Cette approche offre

une quantification de la complexité et de l'efficacité des réseaux cérébraux impliqués et/ou impactés par les crises pour une meilleure compréhension des phénomènes pathologiques. L'apport scientifique de ces méthodes est majeur, mais l'impact clinique direct de ces techniques reste encore à déterminer. L'ensemble de ces travaux dans le domaine de l'épilepsie a fait évoluer de façon déterminante ces approches visant à **mieux décrire et comprendre l'ensemble des réseaux complexes du cerveau** (connectome) à diverses échelles spatiales et temporelles avec des applications très vastes en neurosciences et en neurologie.

La tomographie par émission de positons (TEP dite PET en anglais), en utilisant du glucose marqué au fluor (18F-FDG), a clairement démontré son utilité clinique notamment dans certains cas où l'IRM morphologique bien conduite est négative. De plus, de nouveaux marqueurs innovants ont été développés dans ces 15 dernières années avec des résultats encourageants. La tomographie par émission monophotonique (TEMP dite SPECT en anglais) percritique comparée à l'intercritique, fournit des indications pertinentes sur la dynamique des processus hémodynamiques au cours des crises en fonction du moment de l'injection, bien que son utilisation n'ait pas statistiquement démontré un effet sur les résultats post-chirurgicaux. Les techniques d'acquisition, de post-traitement et

1. Cause

de quantification des données ont aussi été très largement améliorées en TEP et en TEMP, rendant les résultats plus objectifs.

En outre, certaines méthodes d'imagerie permettent la localisation des activités électriques anormales et peuvent se révéler utiles pour localiser la région à résecter<sup>2</sup> de façon non invasive ou pour planifier l'implantation d'électrodes profondes.

2. Retirer chirurgicalement.

C'est le cas des techniques d'imagerie utilisant l'électrophysiologie : comme le couplage de l'EEG et de l'IRMf de façon simultanée ; ou encore de l'imagerie de source électrique ou magnétique (à partir de l'EEG de surface ou de la MEG respectivement) dont des développements récents de l'acquisition (par ex : EEG haute densité) et des algorithmes de reconstructions de sources ont largement amélioré la localisation.

Ce résumé non exhaustif des développements des techniques d'imagerie montre **les progrès réalisés et la potentialité du domaine**. Bien que des efforts restent à faire pour valider l'utilité dans la prise en charge clinique au-delà de l'amélioration de la compréhension des mécanismes, **il est important de noter que l'ensemble de ces développements offre une ouverture vers de nouvelles pistes thérapeutiques.** ●



## ÉCLAIRAGE – CHRISTOPHE BERNARD

### Apport des nouvelles technologies à l'épilepsie

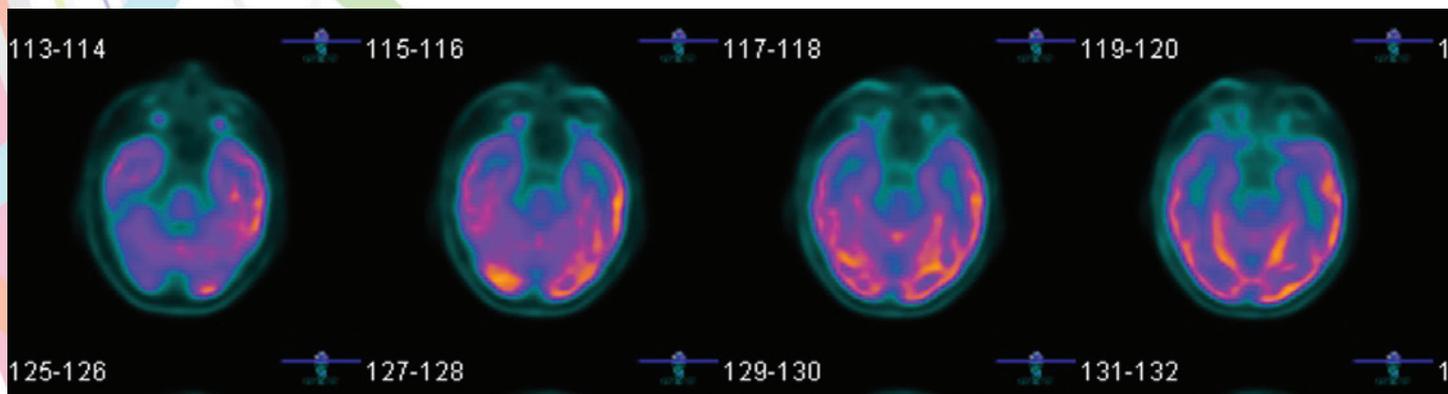
Pendant longtemps, les avancées technologiques pour le diagnostic de l'épilepsie sont restées limitées à l'imagerie du cerveau dans ses diverses formes. Les électrodes d'enregistrement de l'activité électrique ont peu ou pas évolué. La prise de médicament n'a pas évolué. Ces dernières années ont vu l'apparition d'avancées technologiques majeures, qui pourraient arriver dans la recherche clinique :

- L'apparition de la technologie organique pour enregistrer l'activité électrique avec une grande précision, tout en divisant leur taille par plus de 1000.
- L'invention de nouvelles façons d'amener les médicaments dans les régions à traiter, comme la pompe électronique organique qui permet de délivrer des médicaments directement dans la région du cerveau à traiter (sans affecter le fonctionnement des régions saines), ou comme les petites capsules

contenant les médicaments, que l'on ingère, qui rentrent dans le cerveau et peuvent ensuite être activées pour délivrer les médicaments dans une région précise du cerveau.

- De nouveaux dispositifs, notamment grâce aux ultrasons, pour mieux voir ce qui se passe dans le cerveau.
- L'optogénétique, qui permet de contrôler l'activité des cellules du cerveau avec la lumière d'un laser.

Ces nouvelles technologies ont été validées chez l'animal, mais le transfert à l'Homme peut prendre du temps. Par exemple, l'optogénétique implique d'injecter un virus qui va permettre aux cellules du cerveau d'être contrôlées par la lumière, ce qui pose des questions évidentes de sécurité. Néanmoins, ces techniques sont extrêmement prometteuses, et les chercheurs travaillent activement à leur transfert à la clinique. ●



# NOS LAURÉATS ONT LA PAROLE

## Zoom sur des projets précurseurs



### DR LUC VALTON

Responsable de l'unité d'épilepsie, **CHU de Toulouse**, lauréat du prix **FFRE Marion Clignet – Épilepsies pharmacorésistantes 2013** pour le projet « Epi-Far ». Avec **Emmanuel Barbeau**, chercheur au CNRS **Elodie Despouy**, étudiante en thèse **Jonathan Curot**, assistant chef de clinique

#### En quoi consiste le projet pour lequel vous avez obtenu les financements de la FFRE ?

Ce projet consiste à étudier l'intérêt de nouvelles électrodes utilisées lors du bilan préchirurgical de certaines épilepsies pharmacorésistantes. Les électrodes cliniques habituelles utilisées pour les sEEG (stéréoEEG) ont été modifiées par l'ajout de microélectrodes extrêmement fines (20 microns, ce qui correspond à peu près au diamètre d'un cheveu coupé en quatre!). Avec ces électrodes **nous accédons à tout un ensemble d'informations sur le fonctionnement du cerveau à l'échelle du neurone**, ce qui est très rare. Cela devrait nous permettre de faire le lien entre le fonctionnement microscopique du cerveau

et le fonctionnement macroscopique qu'on observe habituellement lors des crises.

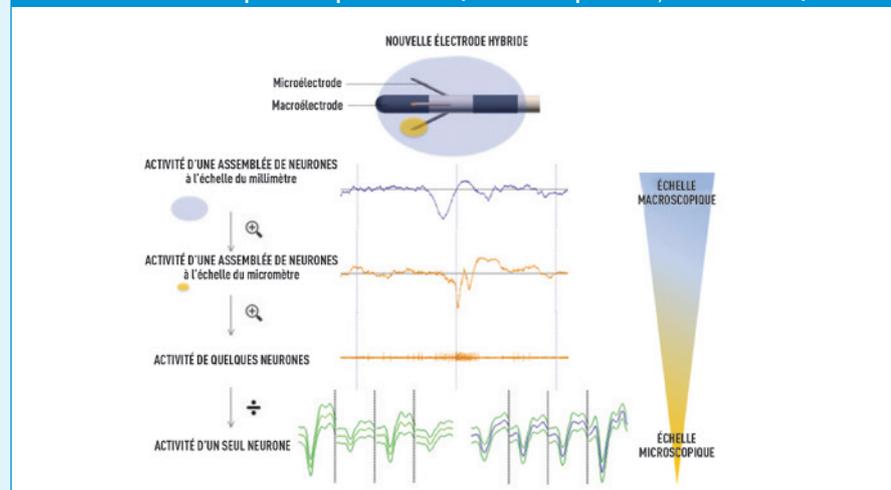
#### Quels sont les résultats à ce jour ?

Nous avons validé le bon fonctionnement de ces nouvelles électrodes et avons obtenu des données chez un premier groupe de patients. Nous avons notamment pu confirmer que ces microélectrodes donnaient accès à tout un ensemble **d'informations nouvelles concernant les activités épileptiques**.

#### En quoi peuvent-elles améliorer la vie des patients et dans quels délais ?

Avec ces microélectrodes, nous pouvons enregistrer des oscillations à très haute fréquence, qui sont un nouveau biomarqueur de la zone cérébrale à l'origine des crises. Il pourrait être utilisé en clinique d'ici quelques années. Nous sommes également à même de mieux comprendre certaines anomalies épileptiques qui apparaissent entre les crises grâce au lien que nous pouvons faire avec le fonctionnement des neurones. **Ceci devrait nous aider à moyen terme à mieux caractériser les épilepsies**.

Exemple d'électrode organique sans élément métallique pour enregistrer l'activité électrique. Elle est 20 fois plus fine qu'un cheveu (1 um correspond à 0,001 millimètre).



#### Quelles sont les suites de ce travail et perspectives possibles ?

Les suites sont nombreuses et prometteuses, car nous ouvrons une nouvelle fenêtre sur la compréhension que nous avons du fonctionnement de l'épilepsie. Nous allons continuer à optimiser ces nouvelles électrodes. Nous allons collaborer avec des collègues d'autres centres de l'épilepsie pour exploiter au mieux ces données. Nous avons également commencé à explorer différents types d'épilepsie pour essayer de résoudre certains désaccords qui existent sur les régions cérébrales à l'origine des crises. ●



## CHRISTOPHE BERNARD

**Chercheur à l'Institut de Neurosciences des Systèmes (INS) à l'université Aix-Marseille, lauréat du prix "Épilepsie et chimie" cofinancé par la FFRE et la Fondation de la Maison de la Chimie en 2014 pour son projet : « Création d'électrodes d'enregistrement EEG non magnétiques ».**

Les pathologies du cerveau comme l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson sont caractérisées par une réorganisation anatomique et fonctionnelle des cellules qui composent le cerveau. Cette réorganisation aboutit à un mauvais fonctionnement de certaines régions du cerveau. Ces pathologies évoluent dans le temps, et pourraient être diagnostiquées de façon précoce, avant l'apparition des premiers symptômes. Il s'agit d'un enjeu de santé majeur, car un traitement précoce pourrait retarder l'apparition de la pathologie ou ralentir son évolution.

**Il existe trois grandes façons de tester le bon fonctionnement du cerveau** avant ou après l'apparition des symptômes : des **tests cognitifs**, **l'électroencéphalogramme (EEG)** qui permet d'enregistrer l'activité électrique du cerveau, et **différentes procédures d'imagerie du cerveau entier** comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la magnétoencéphalographie (MEG). L'EEG est utile pour évaluer la présence d'activités électriques anormales qui signent la pathologie (comme les crises d'épilepsie). L'IRM peut montrer que certaines régions sont abimées ou non fonctionnelles.

Chaque méthode apporte des informations importantes au médecin, mais la solution idéale serait de pouvoir enregistrer



© uwimages - Fotolia

les signaux électriques du cerveau avec l'EEG dans l'IRM ou la MEG, ce qui permettrait d'exploiter au mieux les avantages respectifs de ces différentes méthodes. Mais les éléments conducteurs et magnétiques contenus dans les dispositifs EEG génèrent de gros artefacts dans les dispositifs d'imagerie, ce qui empêche une interprétation optimale des données.

Le but de notre projet financé par la Fondation de la Maison de la Chimie et la Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie est de **synthétiser des conducteurs polymères super-conducteurs à base de carbone ne générant pas d'artefacts. Ces conducteurs seront ensuite incorporés dans les dispositifs EEG et testés dans l'IRM et la MEG.**

Un tel système permettrait d'améliorer la qualité du diagnostic en **augmentant la qualité des données recueillies**. Le projet sera focalisé sur une pathologie : l'épilepsie.

Trois laboratoires, leaders au niveau international dans leurs domaines, se sont réunis pour mener à bien ce projet.

Le laboratoire du Professeur G. Hadziioannou (laboratoire de Chimie des Polymères organiques, UMR5629, Bordeaux) sera chargé de synthétiser de nouveaux polymères super-conducteurs, ce qui constituera un saut technologique majeur.

Ces polymères seront reliés aux dispositifs d'enregistrement de l'activité cérébrale à base de transistors organiques fabriqués au département de bioélectronique (Pr G. Malliaras, Gardanne) et testés à l'Institut de Neurosciences des Systèmes (Dr C. Bernard, Inserm UMR\_S 1106, Marseille), d'abord sur l'animal puis chez l'Homme.

**Il s'agit d'un projet de recherche transdisciplinaire unique au monde, associant ce qui se fait de mieux en matière de chimie organique, électronique organique, et recherche et clinique de l'épilepsie.** Le but est de transférer cette technologie directement chez les patients épileptiques. Un tel dispositif a le potentiel de faire progresser de façon majeure, non seulement le diagnostic des pathologies cérébrales, mais aussi notre connaissance générale du fonctionnement du cerveau. ●

# SOIGNER L'ÉPILEPSIE

## Quels progrès dans les traitements médicamenteux ?



**Pr Sylvain Rheims**, neurologue épileptologue, chef de service Neurologie fonctionnelle et épileptologie, Hospices Civils de Lyon.

**Au cours des vingt dernières années le nombre de molécules disponibles dans le traitement de l'épilepsie n'a cessé de grandir, arrivant à une quinzaine. Il est néanmoins légitime de s'interroger sur ce que ces développements ont réellement apporté à la prise en charge et sur ce que nous pourrions espérer dans les années à venir.**

L'un des principaux constats que nous faisons lorsque nous regardons nos moyens thérapeutiques dans l'épilepsie est que **malheureusement, toutes les molécules dont nous disposons restent des molécules limitées à un effet anti-crise.** En effet, nous ne disposons d'aucune molécule qui ait démontré un effet anti-épileptogène, c'est-à-dire **une efficacité pour prévenir l'émergence d'une épilepsie chez des patients à haut risque.** Qu'il s'agisse d'un traitement préventif au décours d'un accident vasculaire cérébral, d'un traumatisme crânien sévère ou dans des contextes tumoraux, aucune molécule ne permet de diminuer le risque de développer à terme une épilepsie. Bien qu'il soit probable que ceci témoigne de l'absence de thérapeutique ciblant spécifiquement des voies moléculaires impliquées dans l'épileptogénèse, cet objectif reste l'un des principaux que la communauté épileptologique espère voir atteints.

Au-delà de la question de l'efficacité anti-épileptogène, l'efficacité antiépileptique des nouveaux traitements se doit d'être discutée. Dans la célèbre étude de l'équipe de Glasgow publiée en 2000 et dont les résultats reflétaient principalement l'utilisation des antiépileptiques dits de première génération (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, valproate de sodium), la proportion de patients pharmacorésistants était de 37 %. Douze ans plus tard, à une époque où la pharmacopée s'était enrichie des principales molécules de seconde génération, la proportion de patients pharmacorésistants n'avait diminué que de 4 % pour atteindre 33 %. De ces études semble ainsi ressortir la notion que globalement, les nouveaux antiépileptiques n'ont pas apporté de réels gains d'efficacité par rapport aux antiépileptiques de première génération. Si ceci semble vrai sur le plan épidémiologique, **il apparaît néanmoins important de pondérer ce jugement sévère vis-à-vis du développement thérapeutique en épileptologie.**

En premier lieu, à l'échelle individuelle, il a été montré que **certains patients souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante vont tout de même répondre à un nouveau traitement, dans des proportions qui ont pu aller jusqu'à 17-20 %** dans

certaines études cohortes. Même si souvent cette rémission est transitoire, l'impact positif de ces périodes de contrôle des crises sur la qualité de vie, sur les comorbidités ou sur le risque de mort soudaine inattendue dans l'épilepsie (SUDEP) ne peut en aucun cas être négligé. De même et pour les mêmes raisons, **l'impact positif des modifications de traitements sur les crises les plus sévères et en particulier les crises convulsives tonico-cloniques ne doit pas être oublié.**

**L'IMPACT POSITIF DES MODIFICATIONS DE TRAITEMENTS SUR LES CRISES LES PLUS SÉVÈRES, ET EN PARTICULIER LES CRISES CONVULSIVES TONICO-CLONIQUES NE DOIT PAS ÊTRE OUBLIÉ.**

En second lieu, **la démultiplication des options thérapeutiques** nous permet à présent d'appréhender de manière beaucoup plus efficiente **la gestion des effets secondaires et des risques associés au traitement antiépileptique**, un aspect dont il est à présent bien connu qu'il conditionne de manière prédominante la qualité de vie des patients souffrant d'épilepsie pharmacorésistante. Nous pouvons ainsi adopter

une approche individuelle de la prescription prenant en compte le sexe et l'âge du patient, les potentielles interactions pharmacocinétiques, les risques cognitifs, en particulier chez les enfants, et les comorbidités qui pourraient se voir aggraver par un médicament mal adapté. Parmi les exemples les plus évidents pouvant être cités ici, on trouve bien sûr la problématique de la grossesse et des risques associés à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques. Il est certain que sur cet aspect, nous avons fortement besoin que la recherche reste active pour évaluer de manière rigoureuse les risques associés aux antiépileptiques les plus récents, tant sur le plan malformatif que sur le plan cognitif. Néanmoins, les progrès réalisés au cours des 15 dernières années ont sans aucune ambiguïté profondément modifiés les pratiques.

Prenant tout cela en compte, que pouvons-nous attendre des années à venir? Comme évoqué ci-dessus, bien que la mise à disposition de traitement antiépileptogène reste une sorte de Graal de l'épileptologie, cet objectif semble difficilement atteignable à court ou moyen terme, en raison de nombreux obstacles. Outre les limites de nos connaissances physiopathologiques, qui permettraient de développer de réelles thérapies innovantes, nous sommes confrontés à la difficulté de l'évaluation clinique de ces nouvelles molécules. En effet, nos capacités à identifier les patients qui vont réellement développer une épilepsie à distance d'une lésion cérébrale restent limitées. Dans ce contexte, la démonstration d'un effet au sein d'une population très hétérogène devient un objectif très difficilement atteignable.

**Une alternative entre traitement préventif et traitement exclusivement symptomatique, c'est-à-dire anti-crise, est représentée par les traitements administrés chez des patients souffrant d'une**

**épilepsie**, mais ayant un impact direct sur l'évolution de la pathologie. **Au cours des dernières années, les plus grands espoirs de nouveautés thérapeutiques se sont ainsi focalisés sur ces « *disease-modifying therapy* ».** Si les résultats

**NOUS SOMMES CONFRONTÉS À LA DIFFICULTÉ DE L'ÉVALUATION CLINIQUE DE CES NOUVELLES MOLÉCULES.**

restent variables, témoignant là encore de la difficulté de l'exercice, certaines données ouvrent une porte à l'optimisme. Deux exemples illustrent cette situation :

- Au cours des 10 dernières années, une attention intense a été portée sur **la relation entre processus inflammatoire et épilepsie**. De nombreux travaux ont ainsi suggéré un rôle important de l'inflammation dans le processus épileptogène, par exemple à travers les modifications induites sur la transmission glutamatergique par l'activation de la voie de l'interleukine 1B. La force de ces data a conduit à la mise en place d'essais thérapeutiques de phase II ciblant cette voie, le VX765. Malheureusement cet essai s'est avéré négatif en 2012. Depuis, bien que la recherche autour de la relation entre inflammation et épilepsie reste très active, aucun développement n'a vu le jour et aucune étude en cours de traitement ciblant cet axe n'est référencée à l'échelle internationale.

- Le contre-exemple est celui de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Cette dernière est liée à une anomalie génétique de la régulation de la voie mTOR, anomalie à l'origine des diverses complications évolutives de la maladie sur le plan rénal, mais également sur le plan neurologique à travers la survenue d'astrocytomes géants. Ceci avait initialement conduit à développer, avec succès, l'utilisation d'inhibiteurs de la voie mTOR dans le traitement de ces complications. Or, de nombreuses

données expérimentales ont suggéré qu'au-delà de la question des lésions expansives, la dérégulation de la voie mTOR est également impliquée dans le processus épileptogène. Ceci a conduit à la discussion de **l'utilisation d'inhibiteurs de la voie mTOR comme traitement de l'épilepsie hors contexte tumoral**, avec récemment la démonstration de l'efficacité de cette approche. Prenant en compte les situations hors sclérose tubéreuse de Bourneville dans lesquelles l'implication d'une dérégulation de la voie mTOR a également été suggérée, il pourrait être envisagé de voir arriver des prises réellement innovantes, par exemple dans les dysplasies corticales focales.

En dernier lieu, **à côté des traitements visant à diminuer la fréquence et la sévérité des crises, un autre aspect que nous espérons pouvoir améliorer est la prise en charge des comorbidités**. Ces dernières, dont il ne fait aucun doute qu'elles conditionnent la qualité de vie et une partie du pronostic à long terme, restent à l'heure actuelle vierges de prise en charge spécifique. L'un des exemples les plus forts est celui de la prise en charge préventive des SUDEP. À ce jour, nous ne disposons d'aucun traitement préventif. Bien qu'il puisse être discuté que l'impact sur les crises de traitements plus efficaces pourrait diminuer cette problématique, il apparaît peu probable qu'elle disparaisse pour autant. **Associer un effort spécifique pour le développement de traitements préventifs des SUDEP reste par conséquent un complément majeur aux efforts pour identifier de nouveaux traitements antiépileptiques**. Même si le chemin est sans aucun doute encore long, le très important élan international sur cette question au sein duquel la recherche française joue un rôle important peut nous laisser espérer que nous disposerons de tels traitements à échéances de 10-15 ans. ●



