

Epilepsie

Qu'est-ce que l'épilepsie ?

L'épilepsie est une maladie chronique caractérisée par des crises de perte de contrôle récurrentes. Celles-ci sont causées par des «décharges électriques» espacées, excessives et désordonnées, provenant de cellules nerveuses, qui se propagent à l'intérieur du cerveau (Figure 1). L'intensité des crises varie, allant des absences légères aux convulsions totales et au «grand mal», c'est à dire aux crises toniques et cloniques. Les crises peuvent être généralisées ou partielles, si elles n'affectent qu'une partie du cerveau. Chez certains malades, des lésions cérébrales, telles qu'une tumeur ou une anomalie des vaisseaux sanguins sont à l'origine du trouble, mais dans la plupart des cas, il n'y a aucune cause organique évidente.

Qui est atteint d'épilepsie ?

La prévalence de l'épilepsie, au niveau mondial, est de 5 à 10 cas pour 1.000 personnes. Elle est de 2 à 5% dans la population générale. De récentes enquêtes, effectuées dans les États-Membres de l'Union européenne, montrent qu'au cours d'une année donnée, environ 5 personnes sur 1.000 sont traitées pour une épilepsie. Il est évident, toutefois, que l'épilepsie est insuffisamment traitée, de même que le nombre de crises rapporté par les patients est significativement sous-évalué.

L'incidence varie entre 40 et 70 pour 100.000 personnes. Ce taux est particulièrement élevé au cours des 5 premières années de vie et chez les sujets de plus de 65 ans. L'incidence annuelle augmente entre 80 et 84 ans, pour être deux fois plus élevée que dans la population globale. On estime qu'en Europe, 7 millions de personnes présenteront une crise d'épilepsie dans leur vie. Le nombre de personnes atteintes d'épilepsie s'élève à 40 à 50 millions dans le monde: une partie significative d'entre elles - près de 30 % - souffre d'une forme de la maladie réfractaire aux traitements.

L'épilepsie est un trouble neurologique générant des crises qui peuvent être légères à modérées, ou très intenses. Les malades atteints d'épilepsie peuvent se sentir isolés. Au cours des dernières années, une meilleure compréhension de la maladie a conduit à des traitements plus efficaces. Aujourd'hui, la plupart des épileptiques peuvent s'intégrer dans la société et mener une vie normale.



Il est très probable que de tels individus présentent une variante particulière du gène codant pour une protéine exportatrice des médicaments anti-épileptiques au niveau cellulaire. L'épilepsie réfractaire s'accompagne d'une comorbidité additionnelle significative – perte de mémoire, difficultés d'apprentissage, dépression et altération des compétences psychosociales.

Quels sont les traitements actuels ?

Certaines personnes ont des crises très rares, qui pourraient éventuellement ne pas justifier de traitement. En revanche, certains malades ont des crises beaucoup plus fréquentes, qui vont les rendre notamment incapables de travailler. Ce dernier groupe dispose, depuis plus de 25 ans, de nombreux médicaments, tels que les dérivés de la carboxamide, du succinimide, de l'hydantoïne et de l'acide valproïque qui sont tous encore utilisés depuis longtemps. Ils contrôlent certes les crises, mais presque tous provoquent de la somnolence et d'autres effets indésirables tels que des nausées et une instabilité. La chirurgie du cerveau peut intervenir dans le traitement des épileptiques qui ne répondent pas aux médicaments actuels, mais on estime que seulement 10000 interventions de ce type sont effectuées, par an, en Europe.

Au cours des dix dernières années, de nouveaux médicaments, conçus à partir d'une meilleure compréhension de l'épilepsie, ont été mis à la disposition des malades. Ce sont, par exemple, des dérivés des benzodiazépines, des acétames, des acides gras ou de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA). Ces produits peuvent être utilisés seuls, ou en association avec d'autres médicaments.

La pratique médicale courante consiste à commencer le traitement avec un seul médicament et à augmenter la posologie jusqu'à obtention du niveau de contrôle des crises souhaité. Si les effets indésirables deviennent intolérables, un autre médicament est proposé à la place du premier. Ce n'est que si deux ou trois médicaments ont été essayés sans succès que l'on ajoute habituellement au traitement un second produit.

De nombreux antiépileptiques doivent être pris au moins deux à trois fois par jour et des effets secondaires comme la somnolence, des vertiges, des maux de tête et des symptômes gastro-intestinaux (nausées...), sont courants au début du traitement, même avec les antiépileptiques les plus récents. De récentes enquêtes ont montré que seuls 30 à 40% des épileptiques continuent avec le médicament prescrit, pendant plus de 5 ans et que, alors que les crises sont bien contrôlées dans 70 à 80% des cas, elles deviennent résistantes au traitement dans 20 à 25% des cas.

Quels sont les médicaments en développement ?

La chimie du cerveau épileptique est complexe et, au delà de l'importance du neurotransmetteur inhibiteur GABA, pour «étouffer» une décharge nerveuse spontanée, qui pourrait autrement déclencher une cascade épileptique, toute une série de mécanismes d'action semblent être exploitables pour concevoir des médicaments antiépileptiques.

Certaines molécules nouvelles semblent agir selon des approches complètement nouvelles qui comportent une interaction avec les canaux potassiques au niveau de la membrane cellulaire et peuvent également affecter la réponse au GABA. D'autres produits semblent affecter les canaux sodiques et des essais cliniques précoces ont montré qu'ils pouvaient diminuer les crises partielles réfractaires aux traitements. Les canaux sodiques sont cruciaux pour l'activité électrique normale du cerveau et de légères altérations au niveau de ces canaux peuvent entraîner un renforcement de l'excitabilité et de l'épilepsie.

Au moins trois médicaments autorisés semblent agir comme des inhibiteurs des canaux sodiques et deux nouveaux produits de ce type sont en développement. D'autres approches thérapeutiques comportent l'inhibition d'un type de récepteur du glutamate. Un autre produit, un stéroïde, interagit avec les récepteurs GABA.

Une étude menée chez le rat nouveau-né a montré que les crises d'épilepsie peuvent être bloquées par un diurétique d'utilisation courante qui inhibe les effets de la libération du GABA. Bien que ces résultats soient encore préliminaires, ils permettent de penser que cette substance ou des médicaments voisins pourraient constituer une nouvelle voie de traitement des crises chez le jeune enfant. Un autre produit, en essai clinique avancé, est un successeur du dérivé bien connu du GABA. Une autre nouvelle molécule agit à la fois en ouvrant les canaux potassiques et en renforçant le GABA dont elle augmente la production. On pense que des molécules de la famille des acétams agissent en empêchant la libération de neurotransmetteurs et, également, en abaissant le taux de calcium entre les cellules cérébrales.

Également en développement clinique avancé, un autre médicament joue le rôle d'inhibiteur spécifique du récepteur de l'AMPA et du sel de l'acide kaïnique, deux acides aminés «excitateurs», qui peuvent agir pour stimuler la décharge nerveuse spontanée. Ce produit a montré son efficacité chez des épileptiques résistants aux autres médicaments et donc impossibles à traiter. Il pourrait se révéler également intéressant dans la sclérose en plaques et dans la maladie de Parkinson. Un second antagoniste du récepteur de l'AMPA est en cours de recherche clinique en Europe. Encore en phase précoce de développement, un peptide isolé du venin de l'escargot marin Cone est à l'étude. Il inhibe les récepteurs du NMDA, un troisième acide aminé «excitateur». Il pourrait également avoir des applications dans d'autres maladies neurologiques.

Au delà du développement de nouvelles substances chimiques, des progrès dans le traitement pourraient provenir d'une utilisation plus efficace des médicaments existants. Ainsi, plusieurs projets sont en cours, au stade pré-clinique, pour développer des formes à libération prolongée de médicaments anti-épileptiques bien connus. Cette solution pourrait contribuer à aider les malades à suivre leur traitement, une difficulté constante dans les maladies chroniques. La commercialisation d'une prodrogue de l'acide valproïque peut aller dans la même direction.

Quelles sont les perspectives à plus long terme ?

L'exploration de nouveaux mécanismes d'action devrait probablement mener à de nouveaux médicaments antiépileptiques prometteurs: en effet, les phénomènes neurochimiques complexes qui se déroulent dans le cerveau, avant et pendant les crises d'épilepsie, ne sont pas élucidés. Depuis des siècles, on a observé que l'épilepsie tend à se perpétuer au sein des familles; ceci a conduit les scientifiques à présumer que les mutations génétiques héréditaires contribuent au développement des crises.

Mais l'épilepsie héréditaire à gène unique est rare. Les épilepsies les plus courantes résultent probablement de l'action combinée de facteurs environnementaux associés aux gènes. Cela explique la multitude des syndromes de l'épilepsie et peut également expliquer pourquoi l'épilepsie est souvent associée à d'autres pathologies. Entre temps, les chercheurs ont identifié des gènes spécifiques de l'épilepsie chez des patients porteurs de syndromes rares de l'épilepsie. Ainsi, par exemple, certains types d'absence de nature épileptique, survenant au cours de l'enfance, ont été liés à un gène qui code pour un récepteur du GABA, alors qu'un type d'épilepsie nocturne, située au niveau du lobe frontal, est provoqué par un gène qui affecte les réponses au neurotransmetteur acétylcholine.

Une nouvelle découverte significative, mettant en évidence l'importance d'un second type de récepteur GABA, le récepteur, GABA-B, impliqué dans la maladie, a été détectée par une équipe de chercheurs en neurologie et par des centres psychiatriques et pourrait conduire à de nouveaux médicaments. On sait également qu'un récepteur GABA-C existe, mais il n'a pas été exploité, jusqu'à présent, à des fins thérapeutiques.

La recherche dans le domaine de l'épilepsie va se trouver confrontée à un autre défi: le développement de nouveaux modèles animaux. Alors qu'il n'existe pas encore de

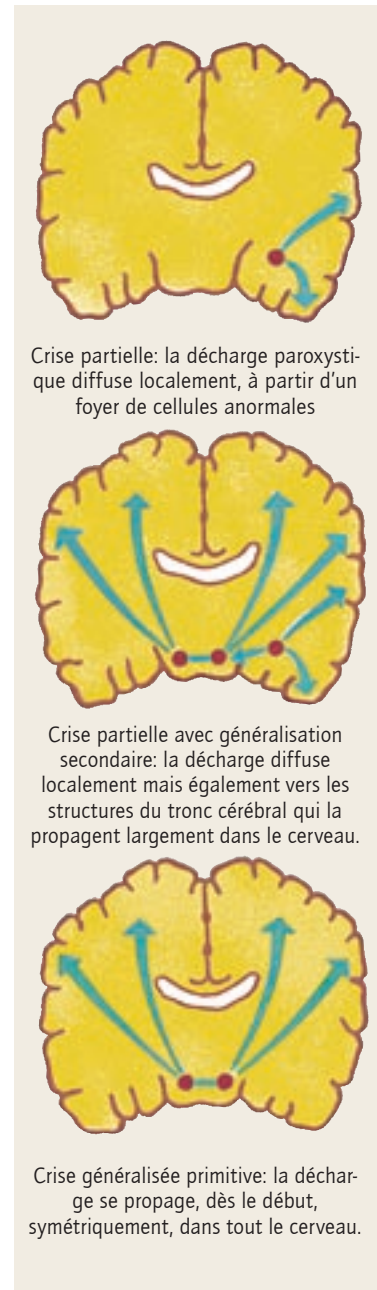


FIGURE 1: Types de décharges dans le cerveau épileptique

modèle simulant véritablement l'épilepsie humaine, l'étude de modèles animaux de ce type pourrait aider à répondre à des questions sur la façon dont se développe l'épilepsie et sur la façon dont des crises répétées affectent la structure et la fonction du cerveau. Au cours des dix dernières années, les chercheurs ont développé plusieurs modèles pour les crises et l'épilepsie de l'enfance. La recherche s'efforce également de créer des modèles simulant l'exposition à la toxine nerveuse. Des progrès ont été également obtenus dans le développement de modèles d'épilepsie résistante aux médicaments.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé. L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre „Des médicaments au service de l'humanité“ est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumvirat

Dernière mise à jour : juin 2008