

Neuropédiatrie: Les nouveaux antiépileptiques

Beaucoup de bruit pour peu de chose?

Jürg Lütschg

Abteilung für Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital beider Basel


La résistance aux médicaments antiépileptiques représente un grand défi dans le traitement de l'épilepsie. Chez plus de 30% des patients épileptiques, les antiépileptiques classiques ne parviennent pas à supprimer les crises d'épilepsie. Même combinés entre eux, ils ne font, tout au plus, que réduire légèrement la fréquence de ces crises. D'autre part, si une monothérapie avec ces médicaments entraîne des effets secondaires chez plus de la moitié des patients, cette proportion grimpe au-delà de 80% si le traitement combine deux ou trois antiépileptiques. Cela fait 20 ans que l'on cherche à améliorer cette situation insatisfaisante par le développement de nouveaux antiépileptiques.

Alors, où en est-on aujourd'hui?

Chez environ 25% des patients, même les nouveaux médicaments ne permettent pas de contrôler les crises épileptiques de façon satisfaisante. Seule consolation, bien légère face à ce résultat particulièrement décevant, l'incidence des effets secondaires a diminué. On peut légitimement se demander pourquoi les efforts intenses de développement et de recherche sur de nouvelles substances n'ont pas conduit à une percée dans ce domaine.

Pour éclaircir cette question, voici d'abord un bref aperçu de certains éléments physiopathologiques qui peuvent être à l'origine d'une crise d'épilepsie. Le premier élément comprend les troubles des canaux ioniques qui sont le plus souvent congénitaux. On y trouve des affections des canaux Na^+ et K^+ activés par le voltage, des affections des canaux Cl^- activés par les récepteurs de GABA et par le voltage, ainsi que des modifications touchant les récepteurs de l'acétylcholine. Le deuxième élément comprend les troubles des protéines de transport neuronales (par ex. une altération du transport de glucose dans les neurones suite à un déficit en GLUT-1). Le troisième élément est vraisemblablement le plus important: il s'agit des troubles de certains réseaux neuronaux circonscrits, par ex. lors de dysplasies corticales, ou de lésions cérébrales acquises, très localisées. La surexcitabilité peut alors provenir d'une augmentation de l'activation des récepteurs du glutamate (récepteurs AMPA ou NMDA) ou d'une diminution de la réponse des récepteurs de GABA. Ce sont précisément les crises répétées qui, par l'activation des récepteurs NMDA et par l'augmentation de l'influx de Ca^{++} qui y est associée, peuvent entraîner des transcriptions anormales de certains gènes et ainsi modifier des

sous-unités de ces récepteurs. Ceux-ci deviennent dès lors plus facilement excitables, ce qui accroît la probabilité des crises épileptiques dues à de faibles stimulus ou à des effets de synchronisation [2, 4].

En analysant les mécanismes d'action des antiépileptiques, on observe que certains médicaments bloquent avant tout les canaux Na^+ , resp. les récepteurs activés par le glutamate (AMPA ou NMDA); d'autres agissent sur différents types de canaux Ca^{++} activés par le voltage, sur les récepteurs GABA ou sur les canaux Cl^- . La vue d'ensemble présentée dans le tableau 1  montre bien que les mécanismes d'action moléculaires des antiépileptiques classiques et nouveaux sont similaires. Seuls font exception le lévétiracétam qui diminue la libération des neurotransmetteurs par blocage de la protéine SV2A, et la lamotrigine qui agit sur les récepteurs Na^+ et H. Ces derniers stabilisent les membranes excitables [2].

Toutefois, cette ressemblance entre les mécanismes d'action n'explique que partiellement le manque d'efficacité des nouveaux antiépileptiques contre les épilepsies résistantes aux traitements classiques. Et même si le traitement par lévétiracétam a montré une efficacité relative dans certaines formes de crises partielles, déclenchées avant tout dans le lobe frontal, il n'en demeure pas moins qu'une grande partie des épilepsies partielles – notamment les épilepsies partielles symptomatiques – continuent à résister au traitement.

Cela peut s'expliquer par le fait que les antiépileptiques n'exercent pas d'effet sur certains autres mécanismes physiopathologiques importants lors du déclenchement des crises. On a par exemple démontré que la concentration extracellulaire de K^+ était plus élevée dans les foyers épileptiques. Or différentes données expérimentales montrent que cette concentration joue un rôle important dans le déclenchement des décharges neuronales répétitives et synchronisées.

De plus, il est possible que la transformation, l'adaptation ou la désinhibition de certains réseaux neuronaux puissent induire une tolérance, comme elle s'observe parfois pendant un traitement par antiépileptiques, ou provoquer de nouvelles sortes de crises. Ce phénomène est un peu plus fréquent avec certains médicaments (par ex. le vigabatrin et les benzodiazépines), mais il reste en général difficilement prévisible.

Autre cause de résistance au traitement qui ne se laisse pas influencer jusqu'ici: la régulation vers

le haut des protéines de transport des médicaments. Ces molécules empêchent les antiépileptiques de produire leur effet à l'endroit désiré [1, 3]. Et ce sont précisément les gènes codant ces molécules de transport qui sont parfois surexprimés dans les foyers épileptogènes. Cela explique la résistance aux traitements par tous les antiépileptiques, comme par exemple celle constatée lors d'épilepsies dues à une déformation du cortex cérébral.

En conclusion, il faut retenir que le patient doit être informé d'emblée des problèmes potentiels liés à un traitement antiépileptique. Lorsque l'on n'arrive pas à supprimer entièrement les crises par la combinaison de deux ou trois antiépileptiques, il est très peu probable que l'administration d'autres antiépileptiques, classiques ou nouveaux, permette de juguler complètement ces crises. L'avantage essentiel des nouveaux antiépileptiques réside dans la réduction des effets secondaires induits.

Tableau 1. Les principaux mécanismes d'action des antiépileptiques classiques et nouveaux (modifié selon [2, 3]).

	Blocage des canaux Na activés par le voltage	Blocage de l'excitation induite par le glutamate	Augmentation de la concentration cérébrale ou synaptique de GABA	Potentialisation sélective des réponses induites par le GABA-A	Blocage des canaux Ca	Autres mécanismes d'action
Médicaments antiépileptiques classiques						
benzodiazépines	-	-	-	+	-	?
carbamazépine	++	-	?	-	+	+
éthosuximide	-	-	-	-	++	?
phénobarbital	-	-	+	+	-	+
phénytoïne	++	-	?	-	?	+
valproate	?	-	+	?	+	++
Nouveaux médicaments antiépileptiques						
felbamate	++	++	+	+	+	+
gabapentine	?	-	+	-	++	+
lamotrigine	++	-	+	-	++	+
lévétiracétam	-	-	?	+	+	++
oxcarbazépine	++	-	?	-	+	+
prégabaline	-	-	?	-	++	?
rufinamide	++	-	-	-	-	+
tiagabine	-	-	++	-	-	+
topiramate	++	++	+	+	+	+
vigabatrin	-	-	++	-	-	+
zonisamide	++	-	?	-	++	+
++ effet principal						
+ effets secondaires						
- pas d'effet connu						
? controversé						

Correspondance:
Prof. Jürg Lütschg
Universitäts-Kinderspital
beider Basel
Abt. für Neuropädiatrie
CH-4005 Basel
juerg.luetschg@ukbh.ch

Références

- Brandt C, Bethmann K, Gastens AM, Löscher W. The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy. *Neurobiology of disease*. 2006;24:201-11.
- Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE. *Pediatric Epilepsy*. New York: Demos; 2008.
- Peruca E. An Introduction to Antiepileptic Drugs *Epilepsia*. 2005;Suppl.4:31-7.
- Schmid D, Löscher W. Drug resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005;46:848-77.
- Stafstrom EC. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science. *Journal of Cerebral Blood flow & metabolism*. 2006;26:983-1004.