



**Institut national  
de la santé et de la recherche médicale**

Paris, le 27 février 2007

## **Information presse**

---

### **Epilepsie : une enzyme du métabolisme énergétique en cause**

L'épilepsie compte parmi les affections neurologiques les plus fréquentes. En France, près d'un demi million de personnes en souffrent, dont 25 à 30 % ne répondent pas aux divers traitements médicamenteux connus. Pour certains de ces patients épileptiques dits « pharmacorésistants », seule la chirurgie peut apporter une solution curative à leurs crises.

Dans une étude publiée dans les *PNAS*, l'équipe de René Pumain et de Jacques Laschet (Unité Inserm 573 « Neurobiologie et pharmacologie moléculaire » dirigée par Jean Michel Arrang) décrit un nouveau mécanisme physiopathologique de l'épilepsie, qui ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les résultats de ces chercheurs montrent que l'inhibition neuronale est contrôlée par une enzyme du métabolisme énergétique et que, chez les épileptiques, ce contrôle est déficient, favorisant ainsi le déclenchement des crises.

L'épilepsie, ou plutôt les épilepsies, correspondent à un dysfonctionnement soudain et passager des structures cérébrales, dont les origines sont diverses. La maladie se caractérise par des crises spontanées et répétées dans le temps, qui peuvent se manifester de façon très variée d'un patient épileptique à un autre : convulsions, perte de connaissance, absences, hallucinations, etc.

La crise d'épilepsie survient lorsqu'un groupe plus ou moins important de neurones corticaux produit brusquement une décharge électrique intense de façon simultanée, se propageant comme un orage électrique. Habituellement, l'activité cérébrale est régulée grâce, notamment, à l'action de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Chez les patients épileptiques, l'action inhibitrice du GABA serait réduite, ce qui favoriserait une hyperactivité des neurones et donc le déclenchement des crises.

Dans une étude parue en 2004 dans *The Journal of Neuroscience*, l'équipe de René Pumain et Jacques Laschet avait montré que l'action du GABA était contrôlée par une enzyme ayant également un rôle clé dans le métabolisme du glucose : la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH). Au niveau de la membrane plasmique post-synaptique, la GAPDH permet de maintenir en fonction les récepteurs au GABA de type A, en phosphorylant une de leurs sous-unités.

Cette même équipe démontre aujourd'hui que le contrôle de cette enzyme sur les récepteurs au GABA est déficient chez les patients épileptiques. Ces chercheurs ont effectué une série d'étude sur du tissu cortical prélevé dans un but strictement thérapeutique chez des patients épileptiques pharmacorésistants (Service de Neurochirurgie de l'hôpital Sainte-Anne à Paris et de l'hôpital Pontchaillou à Rennes). Ils ont découvert que, chez les patients épileptiques, le mécanisme dépendant de la GAPDH est déficient pour maintenir le rôle des récepteurs au

GABA. Ces derniers sont alors moins nombreux à être en fonction au niveau de la membrane des neurones, ce qui diminue l'action inhibitrice des neurotransmetteurs sur l'activité électrique de ces neurones et, donc, favorise la survenue des crises d'épilepsie.

Etant donné la double fonction de la GAPDH, ces observations permettent aussi de suspecter l'existence d'un lien étroit entre l'épilepsie et le métabolisme énergétique. En effet, il est connu depuis longtemps que l'utilisation du glucose pour la production d'énergie (ATP) est sensiblement diminuée (hypométabolisme) dans les zones du cerveau à l'origine des crises d'épilepsie, sans que jusqu'ici la relation avec la pathologie en ait été élucidée.

Ces résultats permettent de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'épilepsie humaine, dont une partie reste encore à décrypter. Ils fournissent également des pistes intéressantes pour contrecarrer la déficience observée et ainsi développer de nouvelles molécules antiépileptiques, destinées notamment au traitement des épilepsies pharmacorésistantes.

Par ailleurs, d'autres pathologies du système nerveux pourraient être concernées par ces nouvelles données, des pathologies où l'hypométabolisme du tissu nerveux est également observé, comme la maladie d'Alzheimer ou celle de Parkinson.

## > Pour en savoir plus

### Source

#### ***“Dysfunction of GABAA receptor glycolysis-dependent modulation in human partial epilepsy”***

Jacques J. Laschet\*†‡, Irène Kurcewicz\*†, Frédéric Minier‡, Suzanne Trottier\*†, Jamila Khallou-Laschet‡, Jacques Louvel\*†, Sylvain Gigout\*†, Baris Turak\*†¶, Arnaud Biraben\_, Jean-Marie Scarabin\_, Bertrand Devaux¶, Patrick Chauvel\*\*, and René Pumain\*†

\*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 573, F-75014 Paris, France;

†Université René Descartes, F-75006 Paris, France;

¶Department of Neurosurgery, Sainte-Anne Hospital, F-75014 Paris, France;

‡Neurosciences Laboratory, Université de Rennes 1, F-35033 Rennes, France;

\_Epileptology Unit, Centre Hospitalier et Universitaire Pontchaillou, F-35033 Rennes, France; and

\*\*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 751, Centre Hospitalier et Universitaire Timone and Université de la Méditerranée, F-13385 Marseille Cedex 5, France

**PNAS, 27 février 2007**

[www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0606451104](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0606451104)

### Contact chercheur

René Pumain

Jacques Laschet

Unité Inserm 573

« Neurobiologie et pharmacologie moléculaire »

Centre Paul Broca, Paris

Tél : 01 40 78 92 66

[rpumain@broca.inserm.fr](mailto:rpumain@broca.inserm.fr)