

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 2 octobre 2019 à POITIERS
par Mademoiselle GOURINCHAT Léa
Née le 13 octobre 1993

**Signature épigénétique de la chromatine
dans le scandale de la Dépakine® : médias et science**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie

Membres : Madame le Docteur RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
Monsieur le Docteur JULIAN Adrien, PH Neurologie

Directeur de thèse : Madame le Professeur Guylène Page, Biologie
cellulaire et Applications biothérapeutiques



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

Remerciements

À mon directeur de thèse, le Professeur Guylène Page, d'avoir accepté de m'encadrer tout au long de la réalisation de ce travail. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre patience (notamment concernant ma bibliographie), vos précieux conseils, votre disponibilité et le temps que vous m'avez accordé. Au-delà de cette thèse, je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir soutenue lorsque l'affaire du CSP a éclaté. Merci de croire en nous, élèves, sachez que vous nous inspirez.

À mon président de jury, le Professeur Bernard Fauconneau, merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Au Docteur Agnès Rioux Bilan, d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Je vous remercie également pour la qualité de votre enseignement lors de mes études de pharmacie.

Au Docteur Adrien Julian, d'avoir accepté de juger ce travail.

À Marine Martin, présidente de l'APESAC, d'avoir accepté de répondre à mes questions. Je vous souhaite bon courage pour la suite de votre combat.

Cassandra, mon binôme de vie, on nous aura souvent crû en couple alors que nous sommes justes des amies, des meilleures amies. Merci d'être entrée dans ma vie, de croire en moi chaque jour, de me pousser à donner le meilleur de moi-même. Tu m'as appris que tout seul on va plus vite mais qu'à 2 on va plus loin, je le confirme, aujourd'hui, avec toi à mes côtés, tout devient envisageable (même me casser une dent).

Ma Jessy préférée, Anne-so, je ne te remercierai jamais assez pour ton sourire communicatif, ta bonne humeur et surtout ton soutien sans faille. Les randonnées au milieu des chenilles, la Kasteel, l'iceberg, le doux nectar, Jean-Farci...ont nettement amélioré ma qualité de vie à Poitiers. Merci pour tout.

Isabelle, ma superbe collègue de travail des piluliers, merci à toi d'avoir impulsé ce travail ! Les 1^{ers} mots de cette thèse ont été écrits sous tes menaces, merci ! C'était un réel plaisir de travailler à tes côtés.

Jess, toi ma colloque pendant quatre ans, puis ma voisine pendant huit ans, tu vas me manquer. J'ai adoré passer toutes ces années à tes côtés, même si ton niveau au tennis-ballon laisse à désirer. Garde ta bonne humeur quotidienne et continue les clappings.

Un grand merci à la pharmacie de la Tour qui, durant six longues années, m'aura supportée en stage (ou l'inverse, je ne sais pas). Durant ces six derniers mois je tenais à vous remercier personnellement :

- Merci Carole pour m'avoir martyrisée avec les analyses d'ordonnance, cela a porté ses fruits. Et surtout, merci de m'avoir fait découvrir l'odeur de la rose.

- Merci Sylvie pour votre bonne humeur communicative ! Je retiendrai de nombreuses chansons dont « dans ma petite auto » ou encore celle des petits pois. Sachez que j'ai apprécié apprendre les plantes à vos côtés.

- Merci Coco pour m'avoir torturée avec les posologies, les reconnaissances de plantes et de produits chimiques, cela a été productif. Je me souviendrai encore longtemps de notre dernière livraison de soulève-malade !

- Merci Valérie pour ton aide à l'identification des produits notamment pour la comparaison pineau jaune/teinture d'arnica et pineau rouge/teinture de benjoin. Et surtout merci pour tes histoires de coquilles Saint-Jacques, on aura bien ri ! Continue de faire la police pour que l'ordre règne à la pharmacie de la Tour.

Un grand merci à vous toutes, je garderai un beau souvenir de mes six années passées à vos côtés, c'était épique. Je vous serai éternellement reconnaissante d'avoir pris le temps de me former, je ne suis pas prête de vous oublier.

Merci à ma vieille copine de maternelle, Laurine, qui depuis bientôt 26 ans me supporte et m'encourage. Merci d'être là depuis tout ce temps.

Merci à mon trio infernal de beloteuses, Julie, Maud et Morgane. Le retour en Dordogne avec vous à mes côtés fut bien agréable. Promis Julie maintenant que j'ai terminé ma thèse, je vais prendre le temps de t'appeler plus souvent. Ma petite Maud, je voulais te remercier pour ton soutien, ton écoute et tes conseils. Courage, c'est bientôt la fin pour toi aussi et n'oublie pas que c'est notre année ! Morgane, merci pour ton oreille attentive et tes conseils avisés depuis le lycée, tu feras une superbe maman !

Merci à bon nombre de mes amis pour leur soutien ; Maily (je te souhaite que du bonheur avec Simon), mon gang de loutres (Clémence, Sindy, Clémentine [merci d'avoir soutenu la rédaction de cette thèse en nourrissant mon estomac à base de raclette et goûter, tes visites me faisaient réellement plaisir]), Violène (bon super voyage), Richard (continue de t'occuper aussi bien de ta famille), Camille (je te souhaite pleins de bonheur avec Moussa), Paulette (j'ai hâte que tu reviennes en Dordogne), Fanny (merci pour les JO et toutes nos rigolades en amphi, le temps passait plus vite à tes côtés)...

Merci à :

Tonton Xavier pour ses encouragements depuis son île.

Claire pour son soutien lors de la rédaction de cette thèse et durant mes études.

Ma marraine, Laurence, de veiller sur moi de loin.

Un grand merci à mes grands-parents :

Mémé Jeanne et ta petite voix, merci d'avoir toujours cru en moi.

Mamie, merci de m'avoir divertie avec des belottes et surtout merci de m'avoir nourrie pendant mes révisions.

Pépé, merci pour ton soutien depuis toutes ces années.

A toi, Papy, qui n'est plus là aujourd'hui, je pense que tu serais fier de voir ce chemin parcouru.

Je ne pourrai terminer cette thèse sans en remercier les principaux acteurs, ma famille.

Astrid, ma grande sœur, je te serai éternellement reconnaissante de croire en moi à chaque moment de ma vie et surtout lors des situations délicates, les partiels. Tu as toujours pris soin de nous tous, tes deux frères et deux sœurs. Aujourd'hui, tu nous fais le plus beau des cadeaux en agrandissant la famille avec deux petites merveilles, Naomi et Bastien, merci. Sache que je leur porte un amour inconditionnel.

Bertrand, mon grand frère, toi qui croyais en moi alors que je revenais avec des 1,5 en maths en 1^{ère} S, tu n'as jamais douté de moi, merci. Je me rappelle nos semaines de révisions communes, chacun dans notre chambre, toi venant toucher ma queue de rat en signe de superstition. Sache qu'aujourd'hui la queue de rat va soutenir sa thèse. Tu avais raison, les pauses font partie du temps de travail.

Yann, mon petit frère, merci de ne pas m'avoir laissée être fille unique pendant ces six derniers mois. Tu m'auras bien distraite et c'était essentiel pour cette si longue dernière année

de pharmacie. La chanson « Huguette la guêpe » en ton honneur m'aura beaucoup détendue pendant mes périodes de partiels et je pense que Bertrand s'en souviendra longtemps.

Marianne, ma petite sœur, merci de me divertir au quotidien avec tes petites histoires, mes préférées sont celles quand tu es en mode Calimero. Je garderai un super souvenir de notre colloc'. N'oublie pas de faire la vaisselle régulièrement et de mon côté, je vais tâcher de couper le cordon qui me relie à nos parents.

Chaque minute passée en votre compagnie est un réel bonheur et une vraie bouffée d'oxygène, je vous aime.

Enfin, je tenais à remercier mes parents :

Maman, Papa, vous qui avez cinq enfants, vous avez toujours tout fait pour que chacun d'entre nous puisse faire ce qu'il voulait même si cela impliquait des sacrifices. Pour cette raison et pour tant d'autres, je vous dédie cette thèse. Vous avez fait des kilomètres et des kilomètres afin que je puisse jouer au foot, grâce à vous j'ai vécu une aventure extraordinaire, le pôle espoir. Puis, les années ont passé et vous m'avez toujours soutenue dans mes choix, aimée, encouragée et vous avez financé ces études. On ne va pas tous à la même vitesse et vous m'avez laissée aller à mon rythme car vous saviez que tôt ou tard, j'y arriverai. Pour toutes ces raisons, cette thèse est pour vous. On ne choisit pas ses parents et tant mieux car je ne pouvais tomber sur meilleurs parents que vous.

Un grand merci à vous, je ne vous le dis pas assez, je vous aime.

Mention spéciale pour toi maman, merci pour l'incroyable travail de relecture que tu as fourni.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	13
I-L'épilepsie	14
I-1-Historique	14
I-2-L'image de l'épilepsie en France	17
I-3-Définitions	18
I-3-1-Crise d'épilepsie.....	19
I-3-2-Maladie épileptique ou épilepsie	19
I-3-3-Epidémiologie	19
I-3-4-Etiologie et facteurs de risque.....	20
I-4-La clinique des différents types de crises.....	21
I-4-1-Les crises généralisées	22
I-4-1-1-Les crises tonico-cloniques.....	22
I-4-1-2-Les absences	23
I-4-1-3-Les crises myocloniques.....	24
I-4-1-4-Les crises cloniques	25
I-4-1-5-Les crises toniques.....	25
I-4-1-6-Les crises atoniques	26
I-4-2-Les crises focales	26
I-4-2-1-Les crises focales sans altération de la conscience ou du contact	26
I-4-2-2-Les crises focales avec altération de la conscience ou du contact.....	28
I-4-2-3-Les crises focales évoluant vers une crise bilatérale convulsive	28
I-4-3-Les crises non classées.....	29
I-4-3-1-Les spasmes épileptiques.....	29
I-5-Classification des maladies épileptiques	29
I-6-Physiopathologie des crises.....	35
I-6-1-Etat physiologique	35
I-6-2-Etat pathologique	36
I-7-Les traitements antiépileptiques	37

I-7-1-Les antiépileptiques renforçant le système inhibiteur.....	38
I-7-2-Les antiépileptiques inhibant le système excitateur.....	43
I-7-3-Les antiépileptiques renforçant le système inhibiteur et inhibant le système excitateur	52
I-7-4-Les antiépileptiques avec un mécanisme d'action non élucidé	52
I-7-5- Les traitements non médicamenteux.....	53
I-7-5-1 Le régime cétogène	53
I-7-5-2- La stimulation du nerf vague	53
I-7-5-3-La chirurgie de l'épilepsie	55
II L'épigénétique	55
II-1-L'ADN	55
II-1-1-Historique de la découverte de l'ADN	55
II-1-2-La structure de l'ADN	58
II-2-Compaction de l'ADN par des protéines spécifiques, les histones	61
II-2-1-Définition et rôles des histones.....	62
II-2-2-Les différents niveaux de compaction de l'ADN	62
II-2-2-1- Dans le noyau interphasique	63
II-2-2-2-Au début de la mitose, la compaction augmente.....	64
II-2-2-3-Conséquences de la structure de l'ADN	65
II-3-Les mécanismes épigénétiques	65
II-3-1-La méthylation de l'ADN	65
II-3-2-Les mécanismes moléculaires modifiant les histones	73
II-3-2-1-L'acétylation et la désacétylation des histones	73
II-3-2-2-Conséquences thérapeutiques d'une perte d'équilibre entre acétylation et désacétylation	80
II-3-2-3-Autres modifications que peuvent connaître les histones	82
II-3-3-Les ARN non codants (ncARNs)	83
II-3-3-1-Les micro-ARN (miARNs)	83
II-3-3-2-Les longs ARN non codants (lncARNs)	88
II-3-4-Autres mécanismes épigénétiques	92
II-3-5-Interactions des mécanismes épigénétiques entre eux.....	94
III-Le scandale de la Dépakine®	95
III-1-Présentation et historique de ce scandale	95
III-2-Données scientifiques liant l'acide valproïque à l'épigénétique	98

III-2-1-Présentation détaillée de l'acide valproïque.....	98
III-2-2-Preuves scientifiques (clinique et pré-clinique).....	100
III-2-3-Comportement du pharmacien vis-à-vis du patient.....	106
CONCLUSION.....	108
BIBLIOGRAPHIE.....	110
WEBOGRAPHIE.....	115

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Résultats à une question relative aux traitements dans le questionnaire de la FFRE	18
Figure 2 : Les trois phases des crises tonico-cloniques.....	23
Figure 3 : Tracé caractéristique d'un EEG témoignant d'absences typiques.....	24
Figure 4 : Nouvelle classification proposée par la LICE en 2017.....	35
Figure 5 : Canaux ioniques neuronaux.....	36
Figure 6 : Mécanisme d'action des benzodiazépines.....	38
Figure 7 : Etat de repos.....	43
Figure 8 : Entrée massive de Na^+	43
Figure 9 : Ouverture des canaux K^+	44
Figure 10 : Potentiel de membrane du neurone.....	44
Figure 11 : Le SNV.....	54
Figure 12 : Structure d'un nucléotide et d'un ATP.....	58
Figure 13 : La liaison phosphodiester.....	59
Figure 14 : Schéma de la double hélice publié par Watson et Crick.....	60
Figure 15 : La réplication de l'ADN.....	61
Figure 16 : Rôle des histones.....	62
Figure 17 : Quantité d'ADN durant le cycle cellulaire.....	63
Figure 18 : Les différents états de condensation de l'ADN.....	64
Figure 19 : La méthylation d'une cytosine par une DNA méthyltransférase (DNMT)..	66
Figure 20 : Structure des DNMT.....	67
Figure 21 : Réaction de méthylation de maintenance et de novo.....	68
Figure 22 : La méthylation de l'ADN sur les différentes régions de l'ADN.....	71
Figure 23 : Résumé de la déméthylation active.....	73
Figure 24 : L'acétylation des histones par les HATs et leur désacétylation par les HDACs..	74
Figure 25 : Les principales HDACs et leurs spécificités.....	79
Figure 26 : Equilibre entre acétylation/désacétylation et rôle des HDACi.....	82
Figure 27 : Synthèse des miARNs.....	84
Figure 28 : Les principaux lncARNs.....	88
Figure 29 : Mécanismes d'actions des lncARNs.....	91
Figure 30 : Structure de la protéine Prion (PrP).....	92

Figure 31 : Le remodelage de la chromatine.....	93
Figure 32 : Interactions de tous les mécanismes épigénétiques.....	94
Figure 33 : Le scandale de la Dépakine [®] résumé en quelques dates.....	97
Figure 34 : Le deuxième scandale de la Dépakine [®]	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les crises focales sans altération de la conscience ou du contact.....	27
Tableau 2 : Classification des syndromes épileptiques selon la classification internationale de 1989.....	29
Tableau 3 : Les antiépileptiques renforçant le système inhibiteur.....	42
Tableau 4 : Les antiépileptiques inhibant le système excitateur.....	50
Tableau 5 : Mécanisme d'action des antiépileptiques renforçant le système inhibiteur et inhibant le système excitateur.....	52
Tableau 6 : Sites d'acétylations des histones et leurs conséquences.....	77
Tableau 7 : Liste non exhaustive des différentes classes d'HDACi et leur utilisation en thérapeutique.....	80
Tableau 8 : Effets des HDACi sur 3 maladies neurodégénératives.....	81
Tableau 9 : Exemples de lncARNs et leurs rôles.....	91
Tableau 10 : Conséquences de la dose d'acide valproïque sur le nombre de malformations congénitales observées chez l'Homme.....	104
Tableau 11 : Résumé des conséquences de la dose d'acide valproïque sur les comportements autistiques observés chez le rat et la souris.....	104
Tableau 12 : Comparaison des résultats obtenus chez les rongeurs et des cas répertoriés dans les registres internationaux des antiépileptiques.....	105

LISTE DES ABREVIATIONS

5caC : 5-carboxycytosine

5fc : 5-formylcytosine

5hmC : 5-hydroxyméthylcytosine

5hmU : 5-hydroxyméthyluracile

5mC : 5-méthylcytosine

Acétyl-CoA : Acétyl Coenzyme A

ACTR : Activator of Retinoid Receptor

ADD : domaine d'interaction avec les histones

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGO : Argonaute

AID : Activation Induced cytidine Deaminase

AMPA : Acide α -amino-3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazolePropionique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

APESAC : Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant

APOBEC : Apolipoprotein B mRNA Editing Catalytic Polypeptide like

APOBEC : Apolipoprotein B mRNA Editing Catalytic Polypeptide-like

ARNi : ARN interférence

ATF2 : Activating Transcription Factor 2

ATP : Adénine TriPhosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BAH : Bromo-Adjacent Homology

BAH : domaine favorisant l'interaction avec des protéines régulant l'état de la chromatine

Bcl-2 : B cell lymphoma 2

Bcl-XL : B cell lymphoma XL

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

BER : Base Excision Repair

CACNA1A : Sous-unité Alpha 1 A du canal sensible à la tension du calcium

CBP : CREB Binding Protein

ceARN : Compétiteur des ARN endogènes

CHRNA4 : La sous-unité $\alpha 4$ du récepteur nicotinique de l'acétylcholine neuronal

circARN : Circular RNA

Co-REST : RE1- Silencing Transcription Factor Corepressor

CpG : Cytosine phosphate Guanine

CRH : Hormone de libération de la corticotropine

CTCF : CCCTC binding Factor zinc finger protein

CXXC : domaine de liaison aux protéines à doigt de zinc

CYP3A4 : Cytochrome P 3A4

DEPDC5P : Domaine DEP contenant 5 P

DGR8 : DiGeorge Critical Region 8

DMH : Dérivé 10-monohydroxy de l'oxcarbazépine

DNMT : DNA Méthyl Transférase

DRESS : Syndrome d'Eruption cutanée avec Eosinophilie et Symptômes Systèmes

E. Coli : Escherichia Coli

EEG : ElectroEncéphaloGramme

ELP3 : Elongator Complex Protein 3

ERK : Extracellular signal-regulated kinases

FFRE : Fédération Française de Recherche pour l'Epilepsie

GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique

GABRA 1 : Sous-unité Alpha 1 du récepteur de type A de l'acide gamma aminobutyrique

GABRG 2 : Sous-unité gamma 2 du récepteur de type A de l'acide gamma aminobutyrique

GAD : Acide Glutamique Décarboxylase

Gadd 45 : Growth Arrest and DNA Damage

GAS5: Growth-Arrest-Specific transcript 5

GAT 1 : Transporteur GABA 1

Gcn5 : General Control Non-derepressible 5

GDNF : Glial-Derived Neurotrophic Factor

GNAT : Gcn5-related acetyltransferase

GR : Récepteur des Glucocorticoïdes

GRE : Élément de réponse aux Récepteurs des Glucocorticoïdes

GSK3 β : Glycogen Synthase Kinase 3 β

HAT : Histone Acétyltransférase

HBO1 : Histone acetyltransferase Binding to ORC1

HDAC : Histone Désacétylase

HMT : Histone Méthyl-Transferase

HOTAIR : HOX transcript antisense RNA

HTF : HpaII tiny fragments

ICF : syndrome de l'immuno-déficiência combinée, de l'instabilité de l'hétérochromatine paracentrométrique et dysmorphie faciale

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS)

ILAE : Ligue Internationale Contre l'Epilepsie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KCNQ2 et KCNQ3 : membre de la sous-famille Q du canal potassium lié au voltage 2

KCNT 1 : Membre de la sous-famille 1 du canal activé par du potassium et du sodium

KSRP : Proteine Régulatrice d'épissage de type K

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LINE : Long Interspersed Nuclear Elements

lncARNs : longs ARN non codants

LSD1: LySine Demethylase 1

LUAT: Long Upstream Antisense Transcript
MBD4 : Methyl-CpG-binding domain protein 4
miARNs : micro ARN
MOF : Males absent On the First
mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin
MYST : MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2 et Tip60
NAD⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NAT : Transcrit Antisens Naturel
ncARNs : ARN non codants
NCoR : Nuclear Receptor Co-repressor
NEAT1 : Nuclear Paraspeckle Assembly Transcript 1
NER : Nucleotide Excision Repair
NET : Nécrolyse Epidermique Toxique
NFS : Numération Formule Sanguine
NLS : signal de localisation nucléaire
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
NPC : Cellules Ptogénitrices Neurales
NuRD : Nucleosome Remodeling and Deacetylating
paARN: promoter associated RNA
PACT : Protein Activator of PKR
pb : paire de base
PCAF : p300/CBP-Associated Factor
PcG : Groupe Polycomb
PRC2 : Polycomb Repressive Complex 2
pri-miARN : Primary micro ARN
Prion : Proteinaceous infectious particles
PrP^c : protéine Prion activée

PrP^{Sc} : forme mutée de la protéine Prion

PWWP : domaine hautement conservé contenant le motif proline-tryptophane-tryptophane-proline

QI : Quotient Intellectuel

Ras : proto-oncogène du sarcome de Rous

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RFTD : Replication Foci targetting domain

RFTD : domaine nécessaire au recrutement de DNMT1 au niveau la fourche de réplication de l'ADN

RISC-miRNP : RNA induced silencing complex micro ribonucleoprotein

RNP : RiboNucleo Particle

SAGA : Spt-Ada-Gcn5-acetyltransferase

SCN1A : Sous-unité alpha 1 du canal sensible à la tension de sodium

Sin3 : Switch Insensitive 3

SINE : Short Interspersed Nuclear Elements

SIRT : Sirtuines

SMN2 : Survival Motor Neuron 2

SMUG1 : Single-strand selective monofunctional uracil DNA glycosylase

SN : Système Nerveux

SNC : Système Nerveux Central

SNIIRAM : Système Nationale Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)

SNV : Stimulateur du Nerf Vague

SRC4 : Steroid Receptor Coactivator 4

SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson

SUDEP : Mort Soudaine et Inattendue

SV2A : Protéine de Vésicule Synaptique 2 A

Swi/Snf : Switch/Sucrose Non Fermenting

TAF : TBP-Associated Factor

TAF1 : TATA-box binding protein associated factor 1

TBP : TATA box Binding Protein

TDG : Thymine-DNA Glycosylase

TET : Ten Eleven Translocation

TFIIIC90 : Transcription Factor III C 90

TRBP : TAR-RNA Binding Protein

TSA : Trichostatin A

TSC 1, TSC 2 : Sclérose Tubéreuse 1, 2

uaARN : upstream antisense RNA

USF1/USF2 : Upstream Stimulatory Factor 1 et 2

UTR : UnTranslated Region

VGKC : Canaux Potassiques Voltages Dépendants

XIST : X-Inactive Specific Transcript

INTRODUCTION

L'épilepsie est une maladie neurologique caractérisée par la répétition de crises imprévisibles et souvent brèves. Ces crises sont variables en termes de formes, d'intensité et sont le résultat d'une excitation excessive des neurones. Ainsi, on ne parlera pas de l'épilepsie mais des épilepsies.

L'épigénétique est quant à elle l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modifications de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires.

Mais alors, dans quelles circonstances ces 2 termes peuvent être réunis ? Comment se fait-il que 2 termes que tout oppose sont réunis dans un même scandale ? Quel est le lien unissant ces 2 termes ?

Ce lien, c'est l'acide valproïque contenu dans les spécialités Dépakine[®], Dépakote[®], Dépamide[®]. Cette molécule est commercialisée dès 1967 par le laboratoire Sanofi dans le traitement de l'épilepsie. Cette même molécule, qui en plus de ces propriétés antiépileptiques, entraînerait des modifications épigénétiques susceptibles d'être à l'origine du scandale de la Dépakine[®]. Scandale caractérisé par l'observation de malformations congénitales majeures, de troubles du développement, une diminution du quotient intellectuel et des troubles autistiques chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque.

Ainsi, nous étudierons dans une première partie l'épilepsie sous toutes ces formes que ce soit en terme de crises, physiopathologie ou de traitements, afin d'en apprécier toute sa complexité. Puis, après un bref rappel sur l'ADN nous nous intéresserons aux différentes modifications épigénétiques que peut subir l'ADN. Enfin, nous décrirons le scandale de la Dépakine[®] en confrontant la littérature scientifique à ce que nous disent les médias.

I-L'épilepsie

I-1-Historique

Au fil des époques, l'épilepsie a été différemment considérée. Les traitements découlaient de la représentation que l'on se faisait de l'origine de la maladie :

➤ L'Antiquité

❖ Entre 4500 et 1500 ans avant JC

La littérature ayurvédique de la Charaka Samhita (traité médical datant de l'antiquité védique attribué à Charaka) qualifie l'épilepsie « d'apasmara » signifiant « perte de connaissance » [1].

❖ 2000 ans avant JC

Une tablette babylonienne traite de l'épilepsie de façon détaillée. Ainsi, elle décrit de façon précise la plupart des crises.

Contrairement à la Charaka Samhita, la tablette donne un caractère surnaturel à l'épilepsie.

En effet, chaque type de crise est associé au nom d'un esprit ou d'un dieu, le plus souvent malfaisant [1].

Les « traitements » de cette époque consistaient en des offrandes, expiations, rituels, le tout, prescrit par des médecins-prêtres [2].

❖ V^{ème} siècle avant JC

« La maladie sacrée » est le surnom de l'épilepsie accordé par les Grecs.

Les épileptiques sont aussi appelés « seleniazetai » car on les croyait affectés par les phases de la lune ou par la déesse Selene (déesse de la lune) [1].

Hippocrate, vers 400 avant JC, écrit dans son traité de « La maladie sacrée » que l'épilepsie « ne [lui] paraît avoir rien de plus divin ni de plus sacré que les autres, mais la nature et la source en sont les mêmes que pour les autres maladies » (Van Der Eijk, 2007). Il émet l'hypothèse d'un dysfonctionnement cérébral comme cause de cette maladie.

Suite à cette hypothèse, 3 principes fondamentaux entrent dans la thérapeutique de l'épilepsie : règles d'alimentation, régulation des sécrétions et gymnastique corporelle [2].

➤ Le Moyen-Age

Durant 2000 ans, les conceptions surnaturelles ont dominé. Les « traitements » résidaient en prières, jeûnes, sacrifices et exorcismes [2]. Saint Valentin devint le patron des épileptiques. Ainsi, les malades se rendaient sur des lieux où avait vécu Saint Valentin, lieux de pèlerinage, pour guérir du mal (notamment Ruffec où a été construit un hôpital pour les épileptiques) [1]. Durant cette période, de nombreux personnages célèbres, épileptiques, se succèdent : César, Van Gogh, Molière, Napoléon...

A côté des croyances religieuses, se fût le temps de la phytothérapie, beaucoup de plantes furent utilisées pour traiter l'épilepsie : valériane, pivoine, datura, belladone, digitale [2]...

➤ XVIII^{ème} siècle

En 1770, Samuel Auguste Tissot, médecin suisse, publie « Le traité de l'épilepsie » qui constitue une des premières approches scientifiques. Ainsi, selon lui, « pour produire l'épilepsie il faut nécessairement deux choses : une disposition à entrer en contraction plus aisément qu'en santé ; une cause d'irritation qui mette en action cette disposition » (Tissot, 1789).

A cette époque, les chimiothérapies à base de cuivre, oxyde de zinc, nitrate d'argent, mercure, bismuth ou étain, furent utilisées en traitement [2].

➤ XIX^{ème} siècle

❖ 1815

Jean-Etienne Esquirol, psychiatre français, distingue « les attaques sévères des attaques légères, c'est ce qu'on appelle le Grand et le Petit Mal dans les hôpitaux » (Thomas et Arzimanoglou, 2003).

❖ 1824

L'état de mal convulsif est étudié par Louis-Florentin Calmeil, psychiatre français (Thomas et Arzimanoglou, 2003).

❖ 1857

Le bromure, premier médicament efficace contre l'épilepsie, commence à se répandre en Europe et aux USA [1].

❖ 1860-1876

Le psychiatre Falret et le médecin Sampt individualisent les crises épileptiques non convulsives se manifestant par une perturbation isolée des fonctions supérieures, qualifiées « d'équivalents psychiques » (Thomas et Arzimanoglou, 2003).

❖ 1873

Hughlings Jackson, neurologue londonien, fit des découvertes majeures dans la connaissance de la maladie épileptique. Grâce à lui, cette dernière passa du champ de la psychiatrie à celui de la neurologie. Selon lui, les crises épileptiques étaient provoquées par des décharges électrochimiques brutales d'énergie dans le cerveau, et, le caractère des crises était lié à l'emplacement et à la fonction du site des décharges [1].

➤ XX^{ème} siècle

❖ 1912

Le phénobarbital est utilisé dans le traitement de l'épilepsie [1].

❖ 1920

Le psychiatre allemand Hans Berger découvre l'électroencéphalogramme (EEG) et confirme ainsi l'hypothèse de Hughlings [1].

❖ 1938

La phénytoïne est utilisée dans le traitement de l'épilepsie [1].

❖ Les années 1950

Introduction de la chirurgie de l'épilepsie avec les travaux de Wilder Penfield, neurochirurgien canadien, et, Karl Jaspers, psychiatre allemand-suisse (Thomas et Arzimanoglou, 2003).

❖ Les années 1960

Essor de nombreuses molécules dans le traitement de l'épilepsie dont l'acide valproïque.

❖ Les années 1970-1980

1^{ère} (1970) et 2^{ème} (1981) classification internationale des crises épileptiques grâce aux travaux du neurologue français Henri Gastaut et de l'école de Marseille (Thomas et Arzimanoglou, 2003).

❖ 1989

Création d'une classification syndromique des épilepsies facilitant l'identification des différentes formes cliniques. De plus, cette classification normalise les examens complémentaires, oriente le choix des médicaments et permet l'établissement d'un pronostic.

❖ Depuis les années 1990

Nombreux travaux de recherche sur la génétique moléculaire des épilepsies et les mécanismes neurochimiques sont publiés.

I-2-L'image de l'épilepsie en France

En 2016, la Fédération Française de Recherche pour l'Epilepsie (FFRE), a réalisé une enquête nommée « Connaissances et perceptions des Français sur l'épilepsie » (Allonneau-Roubertie, 2016) auprès de 999 personnes représentatives de la population française âgées de 18 ans et plus.

Suite à cette enquête, plusieurs chiffres ressortent :

- 70% des français ne savent pas de quel type de maladie il s'agit
- 72% la réduisent à la crise généralisée précédée d'un grand cri
- 1 français sur 2 pense qu'il y a moins de 100 000 épileptiques en France (au lieu de 600 000)

De plus, l'épilepsie reste une maladie que l'on n'imagine pas soigner, comme en atteste les résultats suivants (Figure 1) :

Pour chacun des traitements suivants, dites-moi si vous pensez qu'il est efficace pour soigner l'épilepsie :
 Base : à ceux qui pensent que l'on peut soigner l'épilepsie (782 personnes interrogées)

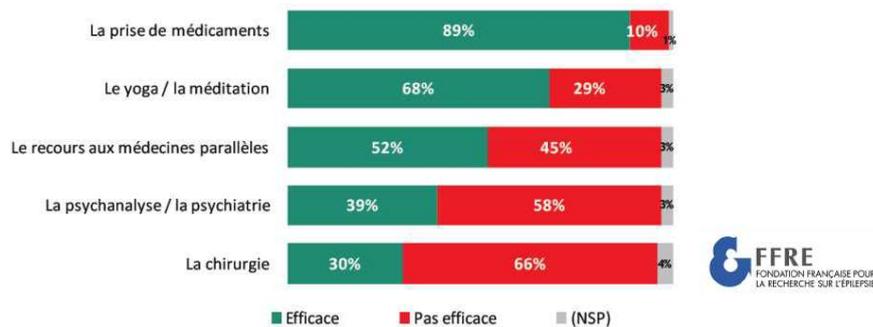


Figure 1 : Résultats à une question relative aux traitements dans le questionnaire de la FFRE (Allonneau-Roubertie, 2016).

NSP : *Ne Se Prononce Pas*.

De même, l'épilepsie reste une maladie dont les origines semblent étranges :

- 9% pensent encore que les causes de la maladie sont surnaturelles
- 26% pensent que la maladie est liée à une bactérie
- 29% estiment que la maladie est liée à la folie

Toutes ces idées reçues conduisent aux chiffres suivants :

- 72% des français sont prêts à discriminer une personne épileptique
- 29% sont gênés à l'idée d'avoir des enfants avec une personne épileptique

Cependant, 80% des personnes interrogées souhaiteraient un plan national pour l'épilepsie.

La méconnaissance de cette maladie a des conséquences extrêmement délétères sur la vie des patients épileptiques.

I-3-Définitions

Etymologie :

EPILEPSIE : nom féminin

Provient de *epilence* (1265), emprunté au bas latin *epilepsia*, lui-même pris au grec médical *epilepsia* « interception, arrêt soudain », « épilepsie » [3]. Le terme « épilepsie » vient du mot grec *epilambanein* signifiant « assaillir », « saisir violemment » ou « prendre par surprise » (Rey, 2012).

Il est nécessaire de différencier crise d'épilepsie et maladie épileptique (« l'épilepsie » au sens large).

I-3-1-Crise d'épilepsie

Une crise épileptique ou crise d'épilepsie, est la conséquence d'une décharge électrique excessive des neurones. Pour que les signes, symptômes, de la crise apparaissent, il faut qu'un nombre suffisant de neurones déchargent ensemble de façon anormale [4].

Les crises surviennent de façon inattendue. Elles se manifestent par une altération de la conscience accompagnée également de troubles moteurs, sensoriels, cognitifs ou psychiques.

On différenciera deux types de crises, les crises généralisées et les crises partielles, chacune ayant des spécificités et répondant à différents traitements.

I-3-2-Maladie épileptique ou épilepsie

La maladie épileptique ou l'épilepsie est caractérisée par la répétition de crises.

Il n'y a pas *une* mais *des* épilepsies. En effet, on estime qu'il existe une cinquantaine de maladies épileptiques définies en fonction de leur âge d'apparition, de leur cause sous-jacente et de la présentation clinique des crises qui y sont les plus fréquemment associées. Quelques-unes ont une composante génétique, mais la plupart sont d'origine multifactorielle, liées à des composantes héréditaires, lésionnelles et/ou environnementales [4]. Toutes ces épilepsies ont cependant un point commun ; une excitation synchronisée et anormale d'un groupe de neurones plus ou moins étendu du cortex cérébral, qui peut secondairement se propager, ou faire dysfonctionner, d'autres régions du cerveau [4].

Une crise isolée résulte d'un dysfonctionnement momentané du cerveau lors de circonstances exceptionnelles. C'est une crise occasionnelle ou accidentelle, alors qu'une épilepsie ou maladie épileptique, résulte d'un dysfonctionnement cérébral durable (Dravet, 2005).

I-3-3-Epidémiologie

L'épilepsie est la troisième maladie neurologique la plus fréquente, derrière la migraine et les démences [4].

➤ Dans le monde

On estime à environ 50 millions, le nombre de personnes vivant actuellement dans le monde avec l'épilepsie (prévalence) [5].

Dans les pays développés, le nombre annuel de nouveaux cas dans la population générale (incidence) se situe entre 30 et 50 pour 100 000 personnes. Cependant, dans les pays en voie de développement, l'incidence est de 100 pour 100 000 personnes [5].

La durée de vie moyenne d'un patient épileptique est légèrement inférieure à celle de la population générale, cela s'explique du fait du risque de décès accidentel au décours d'une crise (noyade, chute, accident).

➤ En France

On estime qu'environ 1% de la population est concernée par l'épilepsie, soit environ 600 000 personnes. Près de la moitié d'entre eux sont âgés de moins de 20 ans [4]. L'incidence de l'épilepsie est la plus forte avant ou pendant l'adolescence et à l'âge de la retraite. En effet, 30% des épilepsies débutent après 65 ans des suites d'une cicatrice au cerveau (accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, tumeur).

L'épilepsie est un peu plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

I-3-4-Etiologie et facteurs de risque

➤ Etiologie

Les causes des épilepsies sont variées. Elles s'organisent en trois groupes :

Les épilepsies symptomatiques qui sont provoquées par une cause identifiable. Cela signifie que le cerveau a été atteint par une maladie ou un accident qui a laissé des lésions, responsable de la répétition des crises.

Certaines lésions sont congénitales, c'est-à-dire présentes avant la naissance : malformations cérébrales, anomalies chromosomiques, séquelles de maladies infectieuses (toxoplasmose, rubéole, herpès). D'autres, surviennent lors de la naissance : séquelle d'anoxie, d'accident vasculaire (ischémie), d'hypoglycémie ou d'hypocalcémie (Trinka et al., 2015).

D'autres lésions apparaissent après la naissance et à tous les âges : méningo-encéphalites, traumatismes crâniens, tumeurs bénignes ou malignes, accidents vasculaires cérébraux (Trinka et al., 2015).

Les épilepsies constitutionnelles ou idiopathiques, ne s'accompagnant ni de lésion, ni d'autre symptôme que les crises, elles seraient programmées par les gènes. Elles peuvent être héréditaires ou secondaires à l'apparition d'une modification d'un gène (mutation acquise *de novo*). Les plus connues sont l'épilepsie absences de l'enfant, l'épilepsie à paroxysmes rolandiques et l'épilepsie myoclonique juvénile. Ces épilepsies sont en général bénignes (Trinka et al., 2015).

Enfin, certaines **épilepsies** sont qualifiées de « **cryptogéniques** » car leur origine reste inconnue à ce jour. Elles ne correspondent pas aux critères habituels des épilepsies idiopathiques, mais aucune cause précise ne peut cependant être mise en évidence avec les moyens d'investigation dont on dispose aujourd'hui (Trinka et al., 2015).

➤ Facteurs de risque

On peut noter différents facteurs de risque (Kuate et al., 2010) :

- l'alcoolisme chronique (26,35%)
- une histoire familiale d'épilepsie (14%)
- des convulsions fébriles dans l'enfance (11,60%)
- un traumatisme crânien (10%)
- les infections du système nerveux central (SNC) (4,60%)
- les interventions neurochirurgicales (1,50%)
- les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) (1,50%)

I-4-La clinique des différents types de crises

La nouvelle classification internationale des crises d'épilepsies (2010) élaborée par la Commission de la Classification et de la Terminologie de Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE) distingue, sur la concordance des critères électroencéphalographiques et cliniques, deux groupes principaux : les crises généralisées et les crises focales. A côté de ces deux principaux groupes, une troisième catégorie regroupe les crises non classées (Berg et al., 2010).

I-4-1-Les crises généralisées

Les crises épileptiques généralisées sont liées à l'excitation et à la synchronisation de neurones issus d'emblée de plusieurs zones réparties dans les deux hémisphères cérébraux [4]. En effet, ces crises impliquent des réseaux à distribution bilatérale.

I-4-1-1-Les crises tonico-cloniques

Ces dernières, aussi appelées « grand mal » se déroulent en trois phases :

- * **une phase tonique**, d'environ 20 secondes, marquée par un cri, une perte de la conscience auxquelles s'ajoutent des contractions toniques axiales et des membres, une apnée avec cyanose et de nombreux troubles végétatifs telles qu'une tachycardie, une hypersécrétion bronchique et salivaire, une augmentation de la tension artérielle. À cela, peut s'ajouter une éventuelle morsure latérale de la langue [6].
- * **une phase clonique**, d'environ 30 secondes, indiquée par des secousses bilatérales, synchrones, intenses, s'espçant progressivement [6].
- * **une phase résolutive (post-critique)**, d'une durée plus longue, pouvant aller jusqu'à quelques minutes. Cette phase se manifeste par un coma profond, hypotonique, un relâchement musculaire complet avec possibilité d'une énurésie. La respiration reprend de façon ample et bruyante car elle est gênée par l'hypersécrétion bronchique et pulmonaire (Gelisse et al., 2009). À la fin de cette phase, le sujet est confus et se plaint souvent de courbatures, céphalées ou de douleurs en lien avec la chute occasionnée par la crise [6].

Au niveau de l'électro-encéphalogramme (EEG), chaque phase de la crise tonico-clonique est marquée par des caractéristiques spécifiques. Au niveau de la phase tonique, on retrouve une activité rapide ou une activité de polypointes ondes. Ces mêmes polypointes ondes seront progressivement ralenties lors de la phase clonique, puis elles seront suivies d'ondes lentes généralisées avant le retour à l'état antérieur après quelques minutes (Figure 2).

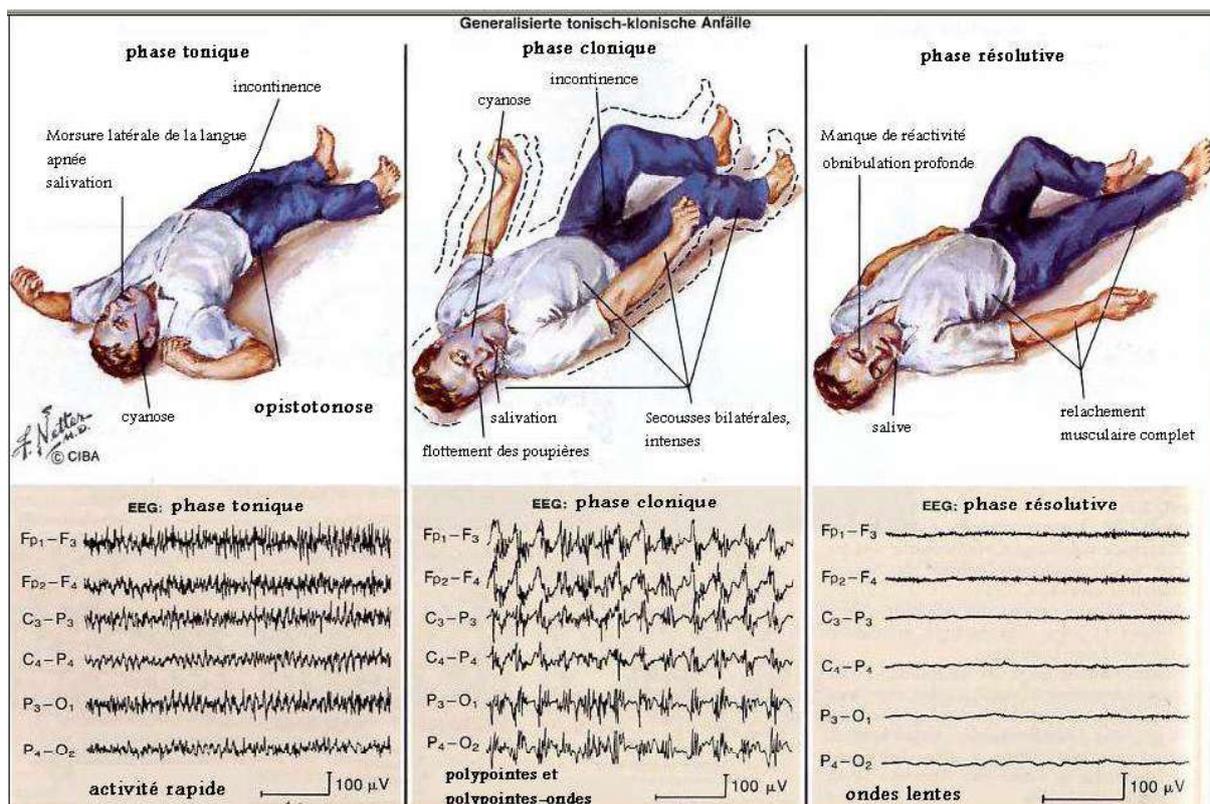


Figure 2 : Les trois phases des crises tonico-cloniques [7].

I-4-1-2-Les absences

Les absences, aussi appelées « petit mal », se caractérisent par une rupture brutale de la conscience (une dizaine de secondes en moyenne), auxquelles peuvent s'ajouter des automatismes moteurs (légères contractions musculaires des membres ou des paupières) (Dravet, 2005). Le sujet qui subit la crise, le plus souvent un enfant, s'immobilise, interrompt l'activité en cours, le regard vide, puis reprend immédiatement ses activités en ne gardant aucun souvenir de l'épisode (Gelisse et al., 2009).

Il existe deux types d'absences ; les absences typiques et les absences atypiques [6].

➤ Les absences typiques

Cette dénomination témoigne du fait que l'absence est isolée, simple sur le plan clinique (il n'existe aucun autre symptôme associé) et sur le plan de l'EEG.

En effet, au niveau de l'EEG, on observe des décharges de quelques secondes, généralisées, bilatérales, symétriques et synchrones de pointes ondes à 3Hz, de début et fin brusques, interrompant un tracé normal [6].

Les absences simples et typiques caractérisent l'épilepsie absences de l'enfant et de l'adolescent.

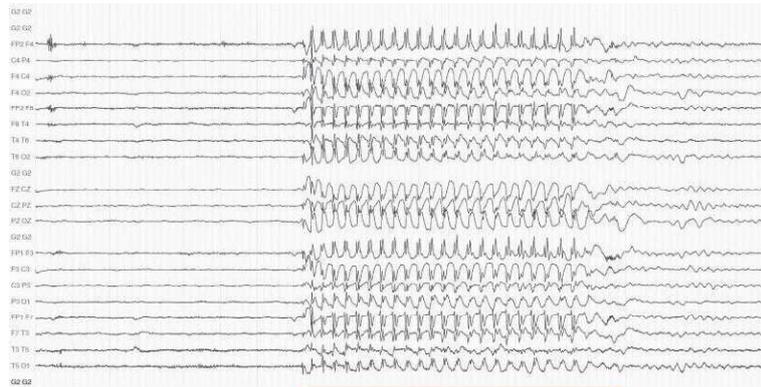


Figure 3 : Tracé caractéristique d'un EEG témoignant d'absences typiques [6].

➤ Les absences atypiques

L'adjectif atypique signifie qu'à la rupture de contact s'ajoutent d'autres symptômes. De plus, on ne retrouve pas les mêmes anomalies sur l'EEG. En effet, on note un début et une fin plus progressifs, des décharges de pointes ondes bilatérales irrégulières, asynchrones, inférieures à 3 Hz (dites pointes ondes lentes), interrompant une activité de fond anormale.

Les absences atypiques se rencontrent dans les épilepsies graves de l'enfant et elles s'associent à des crises toniques, atoniques [6].

Parmi les absences atypiques, on retrouve les absences myocloniques qui consistent en des spasmes musculaires brefs, touchant l'ensemble du corps ou seulement une partie (bras, jambe) [8].

De plus, on a identifié les absences avec myoclonies oculaires, qui sont des crises typiques du syndrome de Jeavons. Ces crises se manifestent par une myoclonie des paupières associée à de brèves absences. Ces crises sont déclenchées par la fermeture des yeux en présence d'une lumière ininterrompue [9].

L'épilepsie absence est marquée par une forte prédisposition génétique.

I-4-1-3-Les crises myocloniques

Ces crises se manifestent par des secousses musculaires involontaires, soudaines et intenses, isolées ou en salves brèves. Ces secousses sont le résultat d'une décharge anormale d'électricité dans la région de contrôle motrice du cerveau. Les secousses durent quelques

instants et peuvent affecter n'importe quel membre, elles peuvent également entraîner des chutes [10].

Ce type de crise est souvent associé à divers syndromes épileptiques tels que l'épilepsie myoclonique bénigne infantile, le syndrome de Lennox-Gastaut ou les absences épileptiques juvéniles [10].

I-4-1-4-Les crises cloniques

Les crises cloniques se définissent par une récurrence de spasmes au niveau des membres associés à une perte de connaissance [11]. Les spasmes sont des secousses musculaires segmentaires répétitives et rythmiques. À cela s'ajoutent divers symptômes telles que la révulsion des yeux, une cyanose. Ce type de crise dure environ trente secondes. Ces crises témoignent d'un déséquilibre au niveau des synapses inhibitrices et excitatrices induisant une décharge dans le cortex. Les facteurs déclenchant ces crises sont divers et variés, suite d'un traumatisme d'ordre vasculaire (AVC), toxique ou tumoral (tumeur cancéreuse cérébrale), dérèglements métaboliques (insuffisance hépatique ou rénale ...), mutation génétique d'un canal ionique...

Afin de bien distinguer crise myoclonique/clonique, il suffit de comparer les spasmes. En effet, ceux-ci sont beaucoup moins violents et irréguliers dans les crises myocloniques.

I-4-1-5-Les crises toniques

Les crises toniques entraînent une chute soudaine du sujet, une perte de conscience, une contraction tonique de l'ensemble des muscles, une apnée avec cyanose et une hypersécrétion bronchique et salivaire [12]. La personne peut également se mordre le bord latéral de la langue.

Ces crises sont le résultat d'une hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones.

Ce type de crise précède souvent la crise clonique.

Les facteurs de risque de ce type de crise sont une mauvaise observance du traitement antiépileptique, la consommation d'alcool, le stress et le manque de sommeil [12].

I-4-1-6-Les crises atoniques

Les crises atoniques se manifestent par une perte soudaine de tonus musculaire, la personne se retrouve incapable d'ordonner ses muscles. Elle est également connue sous le nom de crise astatique car elle entraîne une chute brusque par dérochement des jambes (Gelisse et al., 2009). La personne s'effondre à terre, reste consciente ou subit une brève perte de connaissance, elle peut également subir des spasmes. Cette crise dure environ une quinzaine de secondes puis la personne redevient alerte [13].

Les causes de ce type de crises restent inconnues à ce jour.

I-4-2-Les crises focales

Les crises focales sont le résultat d'une décharge paroxystique intéressant un réseau de neurones localisés au niveau cortical. Le lieu de décharge de ce réseau de neurones est corrélé aux signes ou symptômes cliniques observés [6]. Par exemple, une décharge au niveau du cortex moteur, selon les neurones impliqués, pourra engendrer des secousses des doigts ou un raidissement qui pourra éventuellement se propager au bras puis au reste du corps.

La crise focale peut également s'étendre à l'ensemble du cortex, on parle alors de généralisation secondaire de type tonico-clonique [6]. Toutes les crises focales se distinguent par leur caractère paroxystique, leur brièveté et la stéréotypie des manifestations d'une crise à l'autre. Les crises focales sont réparties en trois entités.

I-4-2-1-Les crises focales sans altération de la conscience ou du contact

Anciennement appelées « crises partielles simples », le sujet peut décrire sa ou ses crises du début à la fin, il ne subit pas de modification de la conscience (Gelisse et al., 2009).

Parmi ces crises sans altération de la conscience, certaines sont avec des composantes motrices ou autonomiques, tandis que d'autres sont avec une composante subjective sensorielle ou psychique seulement (Tableau 1).

Tableau 1 : Les crises focales sans altération de la conscience ou du contact (inspiré de [6], [14]).

Crises focales	Avec composante	Crise	Lieu de la décharge paroxystique	Symptômes et signes cliniques	
SANS ALTÉRATION DE LA CONSCIENCE	MOTRICE	Somato-motrice jacksonienne	Zone motrice primaire controlatérale	Clonies unilatérales avec extension selon la somatotopie, séquence chéiro-orale des clonies. La marche jacksonienne dure moins d'une minute.	
		Motrice	Cortex moteur primaire et régions pré-motrices	Clonies ou spasme tonique sans marche jacksonienne.	
		« Versive » ou adverse	Région préfrontale controlatérale	Déviation de tout ou partie du corps voire gyration du corps	
	AUTONOMIQUE	Phonatoire			Impossibilité de parler
		Aves signes végétatifs (autonomes)	Temporale interne		Signes respiratoires, cardio-vasculaires (troubles du rythme cardiaque), digestifs (hyper-salivation, pesantueur épigastrique)
		Somato-sensitive	Cortex pariétale primaire		Semblable aux crises motrices jacksoniennes avec paresthésies (sensation de picotements, fourmillements) ou engourdissements
	SUBJECTIVE SENSORIELLE	Visuelle	Cortex occipital péri-calcarin opposé		Hallucinations élémentaires « positives » (phosphènes types étoiles, points brillants, cercles colorés) ou « négatives » (scotome, hémianopsie, amaurose)
		Auditive	Aire auditive primaire		Hallucinations, acouphènes, illusions
		Olfactive	Cortex orbito-frontal		Odeur désagréable souvent indéfinissable
		Gustative	Région operculaire		Hallucinations gustatives associées à une hyper-salivation
	PSYCHIQUE SEULEMENT	Avec signes psychiques	Origine temporale interne		Etat de rêve, impression mal définissable d'étrangeté, d'irréalité, de déjà vu, déjà vécu

I-4-2-2-Les crises focales avec altération de la conscience ou du contact

Anciennement appelées « crises partielles complexes », elles se caractérisent par une rupture de contact et/ou une amnésie qui est immédiate ou qui fait suite à un début de crise focale sans altération de la conscience (Gelisse et al., 2009). S'en suit un arrêt moteur où le sujet reste immobile, les yeux hagards, indifférent aux sollicitations extérieures. Suite à cela, on observe une modification du comportement moteur avec ou sans automatismes oro-alimentaires (déglutition, mâchonnement, dégustation, purléchage) ou, le déclenchement d'une activité motrice automatique simple dirigée vers l'entourage (manipulation, agrippement) ou le patient lui-même (froissement de vêtements, grattage) [6]. Cette activité motrice automatique peut également être complexe, dans ce cas, le patient réalisera des gestes plus élaborés ; tels que fouiller dans ses poches, ranger des objets, déboutonner ses boutons mais il aura également des automatismes sexuels (masturbation), ambulatoires (marcher), verbaux (chantonnements, onomatopées).

L'origine de ces crises focales avec altération de la conscience ou du contact est essentiellement temporale mais pas exclusivement (Dravet, 2005).

I-4-2-3-Les crises focales évoluant vers une crise bilatérale convulsive

Lorsque la décharge paroxystique de la crise focale se propage à l'ensemble du cortex, on parle de crise focale évoluant vers une crise bilatérale convulsive, anciennement appelée « crise secondairement généralisée » [6]. Il est important de noter que la généralisation n'est pas que tonico-clonique.

I-4-3-Les crises non classées

Toutes les crises qui ne peuvent pas être classées dans une des catégories précédentes sont incluses dans cette catégorie. Les connaissances actuelles ne permettent pas de trancher quant à la classification de ces crises en tant que généralisées ou focales (Scheffer et al., 2017).

I-4-3-1-Les spasmes épileptiques

Les spasmes épileptiques se définissent par une contraction axiale survenant en flexion, en extension ou les deux, et, pouvant être symétriques ou asymétriques quelque fois associés à une révulsion oculaire. Ils sont le plus souvent en salves (toutes les cinq à dix secondes) mais parfois isolés, avec possibilité d'être associés à des décharges (Eisermann, 2013).

I-5-Classification des maladies épileptiques

L'ancienne classification internationale des syndromes épileptiques de 1989 réalisée par la LICE se présentait ainsi :

<p><i>Épilepsies et syndromes épileptiques en relation avec une localisation.</i></p> <p>Idiopathique</p> <ul style="list-style-type: none">Épilepsie bénigne de l'enfant à pointes centrotemporales.Épilepsie de l'enfant à paroxysmes occipitaux.Épilepsie primaire de la lecture. <p>Symptomatique.</p> <ul style="list-style-type: none">Épilepsie partielle continue progressive de l'enfance (Kojewnikov).Syndromes caractérisés par des crises avec mode spécifique de provocation.Autres syndromes dépendant de la localisation ou de l'étiologie. <p>Cryptogénique.</p> <p><i>Épilepsies et syndromes épileptiques généralisées.</i></p> <p>Idiopathique.</p> <ul style="list-style-type: none">Convulsions néonatales bénignes.Convulsions néonatales familiales bénignes.Épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson.Épilepsie-absences de l'enfant.Épilepsie-absences de l'adolescent.Épilepsie myoclonique juvénile.Épilepsie avec crise grand mal du réveil.Autres EGI non définies ci-dessus.Épilepsies avec crises caractérisées par des modes spécifiques de provocation (épilepsies photosensibles). <p>Cryptogéniques ou symptomatiques.</p> <ul style="list-style-type: none">Syndrome de WestSyndrome de Lennox-GastautÉpilepsies avec crises myoclonico-astatiquesÉpilepsies avec absences myocloniques <p>Symptomatiques.</p> <ul style="list-style-type: none">Encéphalopathie myoclonique précoce.Encéphalopathie épileptique précoce avec <i>suppression-burst</i>Autres non définies ci-dessus.Syndromes spécifiques (syndrome d'Aicardi, lissencéphalie-pachygyrie, phacomatose, épilepsies myocloniques progressives...). <p><i>Épilepsies et syndromes dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé.</i></p> <p>Association de crises généralisées et partielles.</p> <ul style="list-style-type: none">Crises néonatalesÉpilepsie myoclonique sévère du nourrisson (Dravet)Épilepsie avec pointes ondes continues du sommeil lent (POCS)Aphasie acquise épileptique (Landau-Kleffner)Autres épilepsies non définies ci-dessus <p>Sans caractères généralisés ou focaux certains</p> <hr/> <p>La classification internationale de 1989 intègre également une quatrième catégorie intitulée « syndromes spéciaux » comprenant les crises fébriles de l'enfant, les crises symptomatiques aiguës et les crises isolées.]</p>

Tableau 2 : Classification des syndromes épileptiques selon la classification internationale de 1989 (Gelisse et al. 2009).

Cependant, cette classification apparaît aujourd'hui désuète. En effet, certains termes comme idiopathique, symptomatique ou cryptogénique ont différentes significations et connotations favorisant un certain nombre d'amalgames erronés. Ainsi, ces différents termes tendent à être remplacés par de nouveaux termes proposés par la LICE en 2017.

Concernant le terme idiopathique, il a été défini en 1989 comme étant le fait qu' « il n'y a pas de cause sous-jacente mis à part une possible prédisposition héréditaire. Les épilepsies idiopathiques sont définies par un début lié à l'âge, des caractéristiques cliniques, électroencéphalographiques et une étiologie génétique présumée » (Berg et al., 2010). Certaines épilepsies idiopathiques pourraient être classées en épilepsies génétiques comme l'épilepsie absence de l'enfant, le syndrome de Dravet ou encore l'épilepsie autosomique dominante à crises frontales nocturnes car de nombreux critères suggèrent que ces épilepsies ont une base génétique (Berg et al., 2010). En effet, concernant l'épilepsie absence de l'enfant plusieurs gènes sont impliqués ; le gène Gamma Aminobutyric Acid Type A Receptor Gamma 2 subunit (GABRG2), le gène Gamma Aminobutyric Acid Type A Receptor Alpha 1 subunit (GABRA1), et le gène Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha 1 A (CACNA1A) (Garzon et al., 2016).

De même, pour le syndrome de Dravet, le gène impliqué est le gène Sodium Voltage Gated Channel Alpha Subunit 1 (SCN1A) (Marini et al., 2011). Enfin, pour l'épilepsie autosomique dominante à crises frontales nocturnes on retrouve le gène $\alpha 4$ subunit of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor (CHRNA4) qui peut aussi être muté au niveau de la sous-unité $\alpha 2$ ou $\beta 2$. Pour ce dernier type d'épilepsie, on retrouve également les gènes Corticotropin Releasing Hormone (CRH), Potassium Sodium-activated Channel subfamily T member 1 (KCNT 1) et DEP Domain Containing 5 P (DEPDC5P) (Kurahashi et Hirose, 1993).

Le terme symptomatique est une généralité car toute épilepsie est symptomatique.

De plus, ce terme est souvent associé à un pronostic défavorable. Ainsi, il a été proposé de remplacer ce terme par « structurelle et métabolique » dont le but est de « mettre en avant le fait qu'il existe une cause différente, dont le rapport avec l'épilepsie n'est pas forcément direct » (Berg et al., 2010).

« Cryptogénique a été défini en 1989 en tant que présumé symptomatique, voulant vraisemblablement dire épilepsie lésionnelle. En remplaçant le terme cryptogénique par

inconnue, la Commission a rejeté la notion qu'une supposition clinique soit à la base d'une classification scientifique » (Berg et al., 2010).

Au vu des nouvelles connaissances, du gain de compréhension des épilepsies et de leurs mécanismes sous-jacents, une nouvelle classification des épilepsies a été proposée par la LICE en 2017. L'objectif principal de cette nouvelle classification est le diagnostic des patients mais également de relier les dernières découvertes faites sur l'épilepsie, la recherche et le développement des thérapies anti-épileptiques.

Cette classification est une classification à trois niveaux (Scheffer et al., 2017) :

- **le type de crise d'épilepsie** ; généralisée, focale ou inconnue. La répétition de ces crises permet de distinguer les épilepsies (maladie épileptique) des événements non épileptiques (Scheffer et al., 2017).

- **le type d'épilepsie, de maladie épileptique** ; généralisée, focale, associant généralisée et focale, inconnue (Scheffer et al., 2017).

✓ Epilepsies généralisées

Cette catégorie d'épilepsies regroupe les types de crises citées précédemment dans la partie I-4-1-Les crises généralisées.

Le diagnostic de ce type d'épilepsie repose principalement sur le type de crise caractéristique de cette épilepsie, mais aussi, sur un tracé EEG caractéristique, présentant des décharges interictales typiques (Scheffer et al., 2017). Lors de la crise, l'activité électrique du cerveau est nommée ictale ou critique ; entre deux crises cette dernière porte le nom d'inter-ictale ou inter-critique. Pour les épilepsies généralisées la décharge inter-ictale est caractérisée par des pointes ondes, bilatérales et synchrones.

✓ Epilepsies focales

Ce groupe d'épilepsies recoupe les types de crises vues précédemment dans la partie I-4-2-Les crises focales. Le diagnostic de ce type d'épilepsie repose sur l'EEG typique de ce type d'épilepsie et sur motif clinique (Scheffer et al., 2017).

✓ Epilepsies associant généralisées et focales

Cette catégorie d'épilepsies regroupe les patients présentant une répétition des deux types de crises ; focales et généralisées. Le diagnostic de ce type d'épilepsie se fait essentiellement sur motif clinique, l'activité épileptiforme n'est pas essentielle au diagnostic (Scheffer et al., 2017).

✓ Epilepsie de cause inconnue

Ce type d'épilepsies témoigne que le clinicien est incapable de déterminer si l'épilepsie est focale ou généralisée, car les informations disponibles sont insuffisantes (Scheffer et al., 2017).

- **les syndromes épileptiques** se réfèrent à un groupe de caractéristiques incorporant le type de crises, le type de maladies épileptiques, les caractéristiques de l'EEG et de l'imagerie, des caractéristiques dépendantes de l'âge, des comorbidités associées, ainsi que l'étiologie ou le type de traitement (Scheffer et al., 2017). C'est à ce niveau-là, que le diagnostic de la maladie est porté.

Cette nouvelle classification intègre désormais l'étiologie à chaque étape. En effet, à partir du moment où un patient présente une crise d'épilepsie, le clinicien devra déterminer l'étiologie de cette dernière car elle comporte souvent des implications thérapeutiques importantes. Plusieurs étiologies ont été reconnues, elles sont classées en raison de leurs conséquences thérapeutiques potentielles (Scheffer et al., 2017) :

- structurelle ; une imagerie cérébrale type IRM permet d'orienter ou non vers cette étiologie
- génétique
- infectieuse
- métabolique
- immune
- inconnue

L'épilepsie d'un patient peut avoir plusieurs étiologies. Par exemple, un patient atteint d'une sclérose tubéreuse a une étiologie à la fois structurelle (hamartomes dans le cerveau), et génétique (touchant le gène TSC1, gène de hamartine ou le gène TSC2, gène de la tubérine) (Scheffer et al., 2017).

Notons que, l'étiologie structurale est essentielle pour la chirurgie de l'épilepsie alors que l'étiologie génétique est la clé du conseil génétique et la prise en compte de nouvelles thérapies ciblées comme les inhibiteurs de la kinase mammalian Target Of Rapamycin (mTOR). En effet, le complexe TSC1/TSC2 inhibe mTOR. La mutation d'un ou des deux gènes TSC lève l'inhibition sur mTOR d'où l'intérêt des inhibiteurs de mTOR dans ce contexte.

- Etiologie structurelle

Cette étiologie se réfère aux anomalies structurelles visibles en neuro-imagerie, telle que l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les anomalies observées au niveau de l'IRM sont la cause probable des crises.

Les étiologies structurelles peuvent être acquises tels que les AVC, les traumatismes ou les infections ; ou génétiques tels que de nombreuses malformations du développement cortical (Scheffer et al., 2017).

- Etiologie génétique

Le concept d'épilepsie génétique est qu'elle résulte directement d'une mutation génétique connue ou présumée. Dans la plupart des cas, on ne connaît pas encore les gènes incriminés (Scheffer et al., 2017).

- Etiologie infectieuse

La notion d'étiologie infectieuse est que l'épilepsie est la conséquence d'une infection et les crises sont des symptômes essentiels de la maladie (Scheffer et al., 2017). De nombreuses pathologies, comme la tuberculose, le paludisme, la toxoplasmose cérébrale, peuvent entraîner des crises d'épilepsies.

- Etiologie métabolique

Dans ce type d'étiologie, l'épilepsie résulterait directement d'un désordre métabolique sous-jacent à une maladie connue ou présumée, les crises seraient le symptôme du désordre métabolique. Ainsi, on peut voir apparaître des crises suite à une urémie, une porphyrie aiguë ou encore une amino-acidopathie. Il semblerait que la plupart des épilepsies métaboliques aient une base génétique (Scheffer et al., 2017).

- Etiologie immune

Dans ce cas-là, l'épilepsie est considérée comme une maladie auto-immune où sont observées des réactions auto-immunes inflammatoires au niveau du cerveau (Scheffer et al. 2017). Parmi ces épilepsies, on peut retrouver les encéphalopathies limbiques d'origine non paranéoplasique où l'on retrouve trois sortes d'anticorps impliqués : l'anticorps anti-canal potassique dépendant du voltage (voltage-gated potassium channels (VGKC)), l'anticorps anti-acide glutamique décarboxylase (GAD) et l'anticorps anti-récepteur au N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

- Etiologie inconnue

Comme son nom l'indique, la cause de l'épilepsie n'est pas encore connue, cela concerne de nombreux patients.

Enfin, cette nouvelle nomenclature informe également des risques de comorbidités associées, comme des difficultés intellectuelles et d'apprentissage, des troubles du spectre autistique ou encore le risque de mortalité telle que la mort soudaine et inattendue (SUDEP).

Cette nouvelle classification prend en compte les découvertes scientifiques survenues au cours des dernières décennies. Cela a fondamentalement changé notre compréhension de l'épilepsie, ainsi que l'approche du diagnostic et la prise en charge des patients. Ainsi, le clinicien commence par identifier le type de crise que le sujet présente. Ensuite, il en déduit le type d'épilepsie du patient, et, dans de nombreux cas, un diagnostic spécifique du syndrome d'épilepsie peut être fait. À chaque étape du diagnostic, l'étiologie de l'épilepsie doit être recherchée (Scheffer et al., 2017).

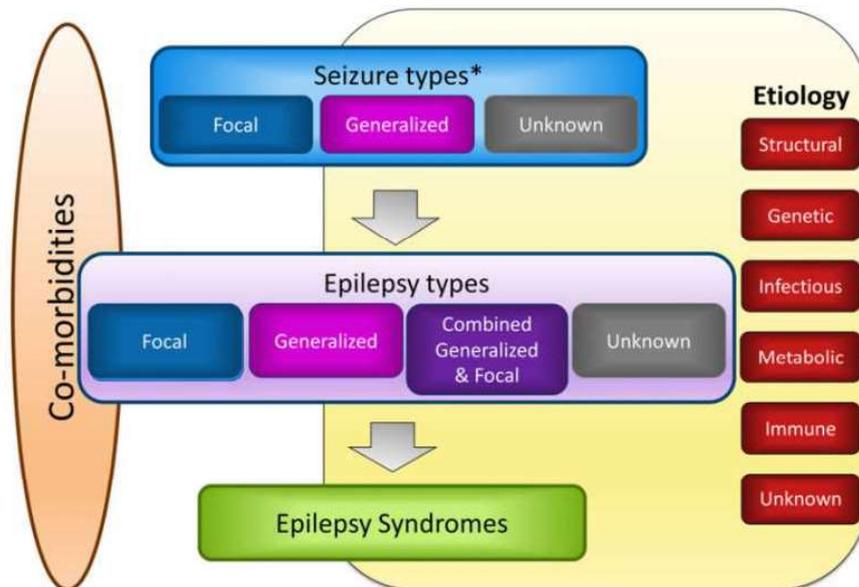


Figure 4 : Nouvelle classification proposée par la LICE en 2017 (Scheffer et al., 2017)

I-6-Physiopathologie des crises

La crise épileptique survient suite à une hyperexcitabilité, c'est-à-dire une activité neuronale intense, et une hyper-synchronie des neurones impliqués, correspondant à la production simultanée de potentiels d'action en chaîne (Dupont et Crespel, 2009).

La crise épileptique, peut être associée grossièrement à l'image d'un court-circuit, perturbant ainsi le comportement normal du sujet et/ou son fonctionnement cognitif (Staley, 2015).

I-6-1-Etat physiologique

Les neurones communiquent entre eux au niveau des synapses, par l'intermédiaire de neurotransmetteurs et d'ions. Parmi les neurotransmetteurs, on retrouve l'acide gamma-amino butyrique (GABA), neurotransmetteur inhibiteur. Ce dernier, est libéré au niveau des terminaisons axonales du neurone pré-synaptique et va se fixer au niveau de ses récepteurs GABA-A situés sur le neurone post-synaptique. Cette libération de GABA au niveau de la synapse entraîne une ouverture des canaux chlorures responsables d'une hyperpolarisation du neurone. Les ions chlorures Cl^- , chargés négativement, diminuent encore plus le potentiel de membrane, rendant ainsi le neurone encore moins excitable [15].

Au contraire, le glutamate, est un neurotransmetteur excitateur. Il va être libéré au niveau des terminaisons nerveuses pré-synaptiques et va se fixer au niveau des récepteurs

glutamatergiques ionotropiques (NMDA, AMPA et kaïnate) post synaptiques, conduisant à l'ouverture des canaux calciques et sodiques, responsables de la dépolarisation de la cellule, rendant ainsi le neurone plus excitable [15].

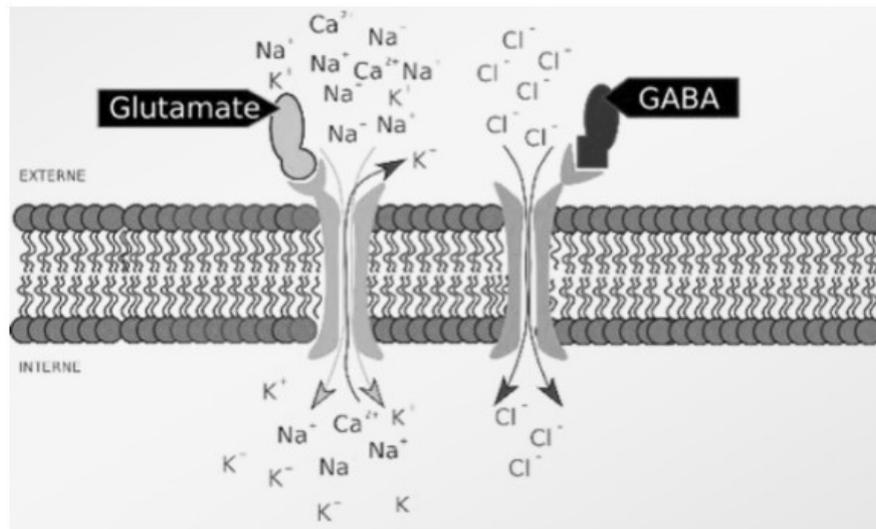


Figure 5 : Canaux ioniques neuronaux [15].

I-6-2-Etat pathologique

On a longtemps considéré que l'épilepsie était l'unique conséquence d'un déséquilibre au niveau synaptique entre neurotransmetteur exciteur, glutamate, et neurotransmetteur inhibiteur, GABA (Baldy-Moulinier et Crespel, 2001). Cependant, aujourd'hui, cette seule hypothèse ne suffit plus. En effet, il est désormais admis qu'il y a un déséquilibre à trois niveaux.

➤ Niveau synaptique

Comme dit précédemment, on peut observer un déséquilibre entre système glutamatergique et GABAergique résultant de l'altération de la synthèse, de la libération ou de la recapture des neurotransmetteurs mais également d'anomalies de leurs transporteurs ou récepteurs.

Ainsi, des perturbations dans la structure des récepteurs GABA-A entraînent des difficultés de fixation du GABA, réduisant ainsi l'ouverture des canaux chlorures, le neurone devenant alors plus excitable. D'autres anomalies, telles que la perte d'interneurones GABA ou les lésions d'interneurones peuvent générer une hyperexcitabilité (Baldy-Moulinier et Crespel, 2001).

Ainsi, l'épilepsie absence, semblerait résulter du renforcement de l'inhibition GABAergique *via* un phénomène d'hypersynchronisation.

Concernant le système glutamatergique, l'amplification de ce système pourrait provenir de l'augmentation pathologique du nombre de récepteurs et/ou de modifications structurelles des différents types de récepteurs du glutamate, récepteurs AMPA, kaïnate et NMDA.

Enfin, au niveau synaptique, un autre système intervient, le système de neuromodulation. En effet, de nombreux neuromédiateurs (acétylcholine, monoamines, divers neuropeptides), peuvent intervenir directement ou par l'intermédiaire d'une modulation sur le couple GABA-glutamate pour modifier l'excitabilité et la synchronisation des réseaux neuronaux (Baldy-Moulinier et Crespel, 2001).

➤ Niveau membranaire

Cela concerne essentiellement les canaux ioniques voltages-dépendants. Ainsi, on observe des mutations de gènes codants pour des sous-unités de canaux potassiques ou encore, des mutations des gènes codants pour les sous-unités bêta des canaux sodiques (Baldy-Moulinier et Crespel, 2001). Toutes ces mutations, ont pour conséquence, le dysfonctionnement des différents canaux entraînant une modification de la réponse à l'influx de stimulation.

➤ Niveau environnemental

Le neurone est sous la dépendance d'un système complexe vasculaire (barrière hémato-encéphalique), glial (astrocyte, microglie) et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Les interactions entre ce système et le couplage activité neuronale-métabolisme énergétique-débit sanguin cérébral constituent les principaux facteurs susceptibles d'intervenir dans le déclenchement, l'entretien et l'arrêt des crises (Baldy-Moulinier et Crespel, 2001).

I-7-Les traitements antiépileptiques

Les médicaments antiépileptiques sont nombreux sur le marché. On peut les classer selon leur année de commercialisation. Ainsi, les molécules de première génération sont apparues avant les années 90. Les molécules de deuxième génération entre les années 90 et 2000, et les molécules de troisième génération sont les molécules commercialisées à partir des années 2000 (Vallée, 2016).

Tous ces antiépileptiques, quelle que soit leur génération, présentent globalement 3 mécanismes d'actions ; on retrouve donc des antiépileptiques :

- renforçant le système inhibiteur, c'est-à-dire le système GABAergique

- inhibant le système exciteur, c'est-à-dire le système glutamatergique
- renforçant le système inhibiteur et inhibant le système exciteur

Certaines molécules sont efficaces dans le traitement de l'épilepsie mais n'ont pas de mécanisme encore connu.

Certains de ces antiépileptiques auront un mécanisme d'action unique, tandis que d'autres, auront une multitude d'actions.

Les diverses molécules seront présentées selon leur mécanisme d'action commun.

I-7-1-Les antiépileptiques renforçant le système inhibiteur

➤ Action directe sur les récepteurs GABA

Ces antiépileptiques, vont se fixer sur leur site de fixation, situé sur le récepteur GABA-A. Cela va entraîner une modification de la conformation du récepteur GABA-A, favorisant ainsi la fixation du GABA. De plus, les ions chlorures pourront mieux traverser la membrane du neurone, provoquant une hyperpolarisation de la membrane et donc, une diminution de l'hyperexcitabilité neuronale [16].

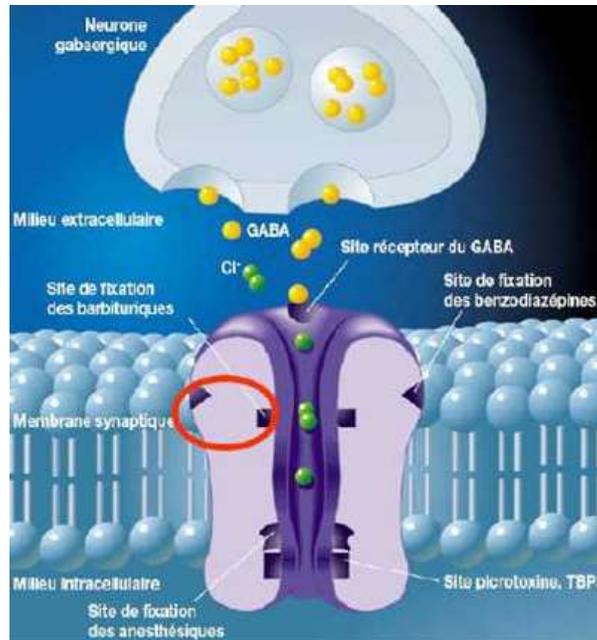


Figure 6 : Mécanisme d'action des benzodiazépines (Dejean, 2015)

Les molécules concernées par ce mécanisme d'action sont :

- certains barbituriques, tels que le phénobarbital et la primidone, prodrogue du phénobarbital
- certaines benzodiazépines, dont le diazépam, le clobazam, le clonazépam
- le stiripentol qui appartient à la classe des antiépileptiques de dernière génération
- le topiramate, antiépileptique de deuxième génération
- le zonamide, antiépileptique de dernière génération

* Phénobarbital : GARDENAL[®]

Molécule majeure de la classe des barbituriques, son efficacité ne peut être prouvée qu'après quinze jours de traitements. La posologie est de 2-3mg/kg/J à prendre le soir au coucher. Le phénobarbital n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques. De plus, des risques suicidaires et des réactions cutanées tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou la nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été observés. Son utilisation doit être évitée chez les insuffisants rénaux, hépatiques et les sujets éthyliques. Chez les enfants, le traitement nécessite une supplémentation en vitamine D. Sa qualité d'inducteur enzymatique le soumet à une prescription de seconde intention du fait de ses nombreuses interactions avec les médicaments à fort métabolisme hépatique.

* Les benzodiazépines

Les benzodiazépines possèdent de nombreuses propriétés. Ainsi, trois molécules majeures sont utilisées dans l'épilepsie pour leur propriété anti-convulsivante ; le diazépam (VALIUM[®]), le clonazépam (RIVOTRIL[®]) et le clobazam (URBANYL[®]). Lors des états de grand mal, les benzodiazépines sont administrées sous forme injectable ou rectale pour leur action rapide. Leur arrêt doit se faire de manière progressive afin de prévenir un éventuel syndrome de sevrage. Les principaux effets indésirables retrouvés sont la sédation, des difficultés de concentration ou encore des effets paradoxaux type agressivité, excitation. Du fait de leur propriété myorelaxante, les benzodiazépines sont aussi utilisées dans le traitement de la crise tonique.

* Stiripentol : DIACOMIT[®]

Il est indiqué dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, aussi appelé syndrome de Dravet, en association au clobazam et au valproate de sodium. Le DIACOMIT[®] est initié par un pédiatre ou un neuropédiatre qui procède à une augmentation progressive des posologies. Les principaux effets indésirables retrouvés sont des troubles du métabolisme et de la

nutrition type perte d'appétit, anorexie. On retrouve également des affections du système nerveux (SN) type ataxie, hypotonie ou dystonie.

* Topiramate : EPITOMAX[®]

Cette molécule est classée comme monosaccharide sulfamate-substitué. Elle est indiquée en monothérapie de deuxième intention ou en traitement adjuvant dans les épilepsies partielles et généralisées. Elle peut aussi être utilisée dans le traitement prophylactique de la migraine.

* Zonisamide : ZONEGRAN[®]

Ce dernier est utilisé dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire. Il est métabolisé par le cytochrome P 3A4 (CYP3A4) ce qui nécessite une surveillance hématologique et hépatique. Lors du traitement par zonisamide, des éruptions cutanées graves peuvent survenir tel un syndrome de Stevens-Johnson. Chez les enfants, le zonisamide peut induire une diminution de la transpiration et provoquer une chaleur excessive, qui, lorsque l'enfant n'est pas traité peut conduire à des lésions cérébrales et au décès.

* Vigabatrin : SABRIL[®]

Ce médicament est recommandé en association avec un autre traitement antiépileptique dans la prise en charge des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire. Le vigabatrin étant éliminé par voie rénale, il nécessite une attention particulière chez la personne âgée et l'insuffisant rénal. Le principal effet indésirable retrouvé est une anomalie du champ visuel avec notamment un rétrécissement du champ visuel.

* Tiagabine : GABITRIL[®]

Molécule qui possède peu d'effets indésirables dont des tremblements, la fatigue, un état dépressif. Cependant, la tiagabine possède un fort métabolisme hépatique d'où le besoin d'adapter la posologie notamment chez l'insuffisant hépatique. Elle est utilisée dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.

➤ Inhibition de la GABA transaminase

La GABA transaminase est l'enzyme assurant la dégradation du GABA. Son inhibition peut être réversible ou irréversible. L'inhibition de la GABA transaminase entraîne une augmentation du taux de GABA (Dejean, 2015).

Les molécules concernées par ce mécanisme d'action sont :

- le vigabatrin, qui entraîne une inhibition irréversible et spécifique de cette enzyme grâce à l'analogie structurale avec le GABA. Ainsi, il y a une liaison covalente entre le vigabatrin et le coenzyme indispensable à la pyridoxal phosphate.
- le stiripentol, qui entraîne une inhibition réversible de la GABA transaminase (Vallée, 2016).

➤ Inhibition de la recapture du GABA

L'inhibition de la recapture du GABA entraîne une augmentation de la concentration intracérébrale de GABA. Les molécules concernées sont :

- la tiagabine qui entraîne une inhibition spécifique et réversible de la recapture synaptique du GABA par blocage du transporteur neuronal et glial 1 du GABA, le GAT 1 ; grâce au blocage des ions Na^+ au sein du transporteur.
- le stiripentol, qui inhibe la recapture du GABA dans les synaptosomes [17].

Tableau 3 : Les antiépileptiques renforçant le système inhibiteur (inspiré de [16], [18]).

DCI	Spécialités	Posologie	Efficacité clinique selon le type d'épilepsie				Effets indésirables majeurs
			Crise focale avec ou sans généralisation secondaire	Tonico-cloniques	Absences	Myoclonies	
Phénobarbital	GARDENAL®	100-200 mg/J	+	+	0	0	Somnolence, allergie cutanée, troubles cognitifs, algodystrophie
Diazepam	VALIUM®	5-15 mg/J	Etat de mal épileptique, convulsions fébriles				Amnésie antérograde, somnolence, sensations ébrieuses, dépendance
Clonazepam	RIVOTRIL®	0,05 mg/kg-1 mg/kg		+	+	+	
Clobazam	URBANYL®	5-30 mg/J	+	+	+	+	
Stiripentol	DIACOMIT®	50 mg/kg/J	0	+	0	0	Anorexie, insomnie, ataxie, hypotonie, somnolence
Topiramate	EPITOMAX®	100-400 mg/J	+	+	0	0	Troubles neuropsychiatriques, lithiase rénale, myopie aiguë, glaucome
Zonizamide	ZONEGRAN®	300-500 mg/J	+	0	0	0	Agitation, somnolence, vertiges, confusion mentale
Vigabatrin	SABRIL®	2000-3000 mg/J	+	Syndrome de West			Somnolence, excitation, agitation, rétrécissement du champ visuel
Tiagabine	GABITRIL®	7,5-15 mg/J	+	0	0	0	Vertiges, tremblement, somnolence, état dépressif

+ : efficacité prouvée dans l'indication

0 : pas d'efficacité prouvée dans l'indication

I-7-2-Les antiépileptiques inhibant le système exciteur

- Stabiliser le potentiel de repos et activer les canaux potassiques

Le seul antiépileptique possédant ce mécanisme d'action est le rétigabine mais sa commercialisation a été arrêtée depuis juin 2017 du fait d'une prescription restreinte depuis 2013 suite à la survenue de décoloration bleu-gris des ongles, lèvres, peau et/ou muqueuses et des tissus oculaires incluant la rétine.

La rétigabine agissait en ouvrant les canaux potassiques neuronaux (KCNQ2 et KCNQ3). Ainsi, cela permettait de stabiliser le potentiel de repos de la membrane et de contrôler l'excitabilité électrique infralaminaire dans les neurones, dans le but de prévenir le déclenchement d'éventuels potentiels d'actions épileptiformes [16].

La rétigabine était commercialisée sous le nom de TROBALT®.

- Bloquer les canaux sodiques

À l'état de repos, tous les canaux voltage dépendant sont fermés. Puis, les canaux Na^+ voltage dépendant s'ouvrent permettant une entrée massive de Na^+ , responsable de la dépolarisation. Suite à cela, les canaux Na^+ se ferment alors que les canaux K^+ voltage dépendant s'ouvrent, c'est la repolarisation. Enfin, l'ouverture des canaux K^+ est plus longue, ce qui entraîne une phase d'hyperpolarisation.

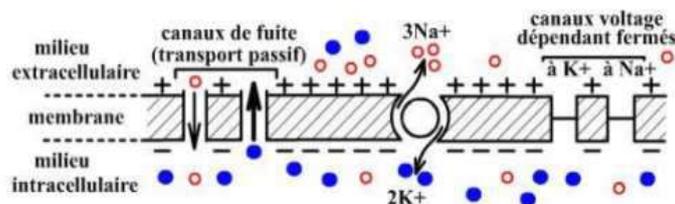


Figure 7 : Etat de repos [19].

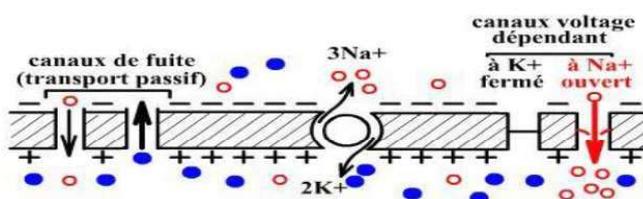


Figure 8 : Entrée massive de Na^+ [19].

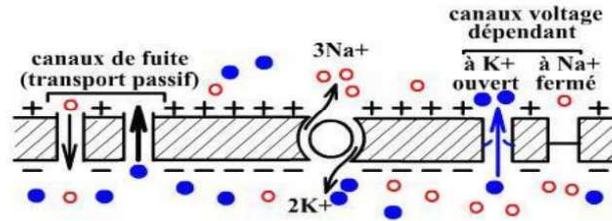


Figure 9 : Ouverture des canaux K^+ [19].

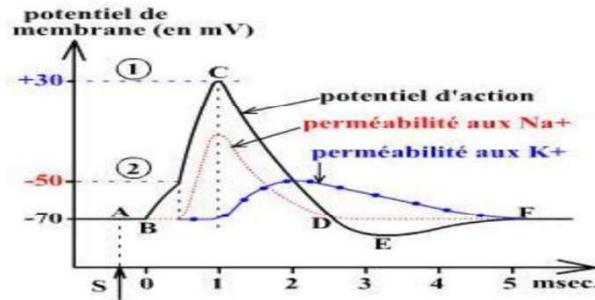


Figure 10 : Potentiel de membrane du neurone [20].

Les antiépileptiques bloqueurs des canaux sodiques vont se lier aux canaux sodiques inactivés et prolonger leur inactivation, c'est-à-dire leur fermeture (Dupont et Adam, 2002). Ce blocage possède 4 spécificités, il est :

- **temps-dépendant**, c'est-à-dire que l'effet dure plusieurs centaines de millisecondes
- **fréquence-dépendant**, c'est-à-dire que l'atténuation des potentiels d'action induits croît avec leur fréquence
- **activité-dépendant**, c'est-à-dire que la diminution des potentiels d'action est optimale lorsque l'activité est maximale
- **voltage-dépendant**, c'est-à-dire que le blocage est maximal sur les neurones partiellement dépolarisés et nul sur les neurones hyper polarisés.

La multitude d'actions de ce blocage fait qu'il est beaucoup plus actif sur des neurones épileptiques que physiologiques.

Le blocage des canaux sodiques en pré-synaptique aura aussi pour effet de diminuer la libération de neurotransmetteurs, glutamate et GABA ; notons que la diminution est plus marquée pour le glutamate.

Les molécules concernées par ce mécanisme d'action sont :

- la carbamazépine
- la phénytoïne
- le valproate de sodium
- le felbamate
- le lacosamide
- la lamotrigine
- l'oxcarbazépine
- le rufinamide
- le topiramate
- le zonisamide

Toutes ces molécules agissent à concentration plasmatique thérapeutique.

Trois autres molécules ont ce mécanisme d'action mais à concentration plasmatique élevée, il s'agit :

- de la primidone (prodrogue du phénobarbital)
- du phénobarbital
- des benzodiazépines

* Carbamazépine : TEGRETOL®

Molécule à fort métabolisme hépatique expliquant de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les oestroprogestatifs. La carbamazépine peut déclencher ou aggraver les absences. De ce fait, elle est déconseillée chez les patients présentant des absences. De plus, les patients doivent limiter leur exposition solaire car la carbamazépine est photosensibilisante. Lors du traitement par cette dernière, on observe également des réactions cutanées sévères tel un syndrome de Lyell ou un syndrome de Stevens-Johnson. Elle est utilisée dans les épilepsies généralisées tonico-cloniques et les épilepsies partielles.

* Phénytoïne : DI-HYDAN®

La phénytoïne est utilisée pour tout type d'épilepsie sauf les absences et les crises myocloniques. Ses nombreux effets indésirables, son caractère d'inducteur enzymatique et sa cinétique non linéaire en limitent son utilisation en première intention. Cependant, il reste un traitement de choix pour le traitement de l'état de mal épileptique.

* Valproate de sodium : DEPAKINE®

Molécule commercialisée en 1967 par le laboratoire Sanofi, la Dépakine® est un traitement de référence dans la prise en charge de l'épilepsie. Elle existe également sous forme à libération prolongée, Dépakine Chrono®, permettant une prise unique. Il est nécessaire de réaliser un contrôle de la fonction hépatique avant l'initiation du traitement et une surveillance périodique pendant les six premiers mois. Parmi les effets indésirables les plus retrouvés, on note une prise de poids, ainsi, le patient devra mettre en place des mesures diététiques. Aujourd'hui, la Dépakine® fait beaucoup parler pour son caractère tératogène et les troubles du spectre autistique qu'elle engendre chez les enfants dont les mères ont pris de la Dépakine® durant leur grossesse. De ce fait, elle ne doit pas être utilisée pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.

* Felbamate : TALOXIA®

Le felbamate est indiqué dans les syndromes de Lennox-Gastaut réfractaires quand aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable. Il est utilisé en dernière intention du fait de sa toxicité hématologique et hépatique. En effet, il peut entraîner une aplasie médullaire et une insuffisance hépatique (mortelle dans 30% des cas). De ce fait, une numération de la formule sanguine (NFS), un dosage des plaquettes et un bilan hépatique devront être réalisés avant l'initiation du traitement et toutes les deux semaines pendant le traitement.

* Lacosamide : VIMPAT®

Molécule utilisée dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. L'administration se fait en deux prises par jour, de préférence le matin et le soir. Le lacosamide est contre-indiqué en cas de bloc auriculo-ventriculaire. Les principaux effets indésirables retrouvés sont des sensations vertigineuses, des céphalées, des nausées et une diplopie.

* Lamotrigine : LAMICTAL®

La lamotrigine est efficace dans les épilepsies partielles et généralisées, les absences et le syndrome de Lennox-Gastaut. Elle est utilisée seule ou en polythérapie. Chez la femme sous contraceptif hormonal, la posologie d'entretien devra être multipliée par deux car les contraceptifs hormonaux multiplient par deux la clairance de la lamotrigine provoquant ainsi une diminution de cette dernière. Les principaux effets indésirables retrouvés sont des

éruptions cutanées type syndrome de Lyell ou syndrome de Stevens-Johnson (1 pour 1000). L'apparition d'une éruption cutanée entraîne l'arrêt immédiat du Lamictal® et il ne sera pas possible de le réintroduire.

* L'oxcarbazépine : TRILEPTAL®

Synthétisé à partir de la carbamazépine par ajout d'un groupement oxo, leurs différences se font essentiellement au niveau pharmacocinétique. L'activité de l'oxcarbazépine est principalement liée à son métabolite actif, le dérivé 10-monohydroxy de l'oxcarbazépine (DMH). Contrairement à la carbamazépine, elle n'est pas inductrice enzymatique donc elle présente beaucoup moins de problèmes d'interactions médicamenteuses. De plus, les effets indésirables sont moins prononcés et plus rare, à l'exception d'une hyponatrémie. L'oxcarbazépine est indiquée dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

* Rufinamide : INOVELON®

Médicament indiqué dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Il n'est ni inducteur, ni inhibiteur enzymatique, ce qui limite les interactions médicamenteuses. Les principaux effets indésirables retrouvés sont la fatigue, la somnolence, les céphalées et les vertiges. Dans certains cas, le traitement peut être arrêté des suites de vomissements incoercibles et d'éruption cutanée type syndrome d'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systèmes (DRESS) et SJS.

➤ Bloquer les canaux calciques

❖ Au niveau pré-synaptique

Les antiépileptiques agissant au niveau pré-synaptique vont agir sur les sous-unités $\alpha_2 \delta$ des canaux calciques de type L (Dupont et Crespel, 2009). Ces canaux, de types L, pour *Long Lasting*, sont des canaux calciques à haut seuil. Ils sont activés par de fortes dépolarisations, supérieures à 30 mV et leur inactivation est lente. Le blocage de ce type de canaux permet de stabiliser la membrane neuronale.

Les molécules concernées par ce mécanisme d'action sont :

- la gabapentine, fortement apparentée sur le plan structurel au GABA
- la prégabaline, qui est un analogue du GABA

* Gabapentine : NEURONTIN®

Cette molécule est utilisée seule ou en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire. Elle n'est cependant pas efficace sur les absences et, dans certains cas, elle peut même les aggraver. Elle doit donc être utilisée avec précautions chez des patients ayant des crises mixtes, y compris des absences. Elle est aussi utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. Du fait de son élimination rénale, elle doit être employée avec précaution chez l'insuffisant rénal. N'étant pas métabolisée, sa concentration plasmatique n'est pas affectée lors de l'administration simultanée avec d'autres antiépileptiques. Cependant, lors de l'association avec un anti-acide, la biodisponibilité de la gabapentine peut diminuer de 25% d'où la nécessité de prendre la gabapentine 2h avant ou après l'anti-acide. Les principaux effets indésirables retrouvés sont la fatigue, la somnolence, l'ataxie et l'étourdissement.

* Prégabaline : LYRICA®

Antiépileptique de dernière génération, il est utilisé dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. De plus, il peut également être utilisé dans la prise en charge des douleurs neuropathiques et dans le traitement des troubles anxieux généralisés. Son élimination se faisant essentiellement par voie rénale, une diminution de la posologie devra être envisagée chez l'insuffisant rénal. Les principaux effets indésirables sont des effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC) dont la somnolence, les vertiges, l'étourdissement. Cependant, on trouve également une prise de poids, des troubles de l'érection et des troubles de la vision.

❖ Au niveau post-synaptique

Ces antiépileptiques vont agir au niveau des canaux calciques de type T. Ces derniers, sont des canaux à bas seuil, le T faisant référence à *Transient*, ils sont activés pour des potentiels de membrane proches de celui de repos (supérieur à 70mV), et leur inactivation est rapide (Dupont et Crespel, 2009).

Leur inactivation a, là aussi, un effet stabilisateur de la membrane neuronale.

Les deux antiépileptiques concernés par ce mécanisme d'action sont :

- l'éthosuximide
- le zonisamide

Enfin, à fortes concentrations, le phénobarbital bloque lui aussi les canaux calciques.

* Ethosuximide : ZARONTIN®

En supprimant l'activité paroxystique des pointes ondes à 3 cycles/seconde, l'éthosuximide est de ce fait un antiépileptique spécifique des absences. Cependant, il est également utilisé dans le traitement des épilepsies généralisées notamment les crises myocloniques et atoniques. Parmi les effets indésirables retrouvés, on note des troubles gastro-intestinaux (anorexie, dyspepsie, des douleurs abdominales), des étourdissements, des céphalées et de la somnolence.

- Bloquer les canaux Na^+ et Ca^{2+} et bloquer la transmission glutamatergique

Un seul antiépileptique possède ce mécanisme d'action, il s'agit de la lamotrigine. Elle bloque préférentiellement et de façon voltage-dépendant les canaux sodiques activés. Cela inhibe l'activation répétitive et soutenue des neurones et inhibe la libération du glutamate (Dupont et Crespel, 2009). À cela, s'ajoute le blocage des canaux calciques de type L.

Tableau 4 : Les antiépileptiques inhibant le système excitateur (inspiré de [16], [18]).

DCI	Spécialités	Posologie	Efficacité clinique selon le type d'épilepsie			Effets indésirables majeurs	
			Crise focale avec ou sans généralisation secondaire	Tonico-cloniques	Absences		Crise généralisée Myoclonies
Carbamazépine	TEGRETOL®	800-1200 mg/J	+	+	0	0	Réaction allergique cutanée, leucopénie
Phénytoïne	DIPHANTOINE®	2-6 mg/kg/J	0	+	0	0	
Valproate de sodium	DEPAKINE CHRONO®	20-30 mg/kg/J	+	+	+	+	Prise de poids, menstruations irrégulières, confusions
Felbamate	TALOXAX®	600-3600 mg/J	Syndrome de Lennox-Gastaut				Anorexie, nausées, perte de poids
Lacosamide	VIMPAT®	400-600 mg/J	+	0	0	0	Vertiges, maux de tête, vision double
Lamotrigine	LAMICTAL®	100-500 mg/J	+	+	+	+	Réactions allergiques, maux de tête
Oxcarbazépine	TRILEPTAL®	600-2400 mg/J	+	0	0	0	Asthénie, vertiges, nausées
Rufinamide	INOVELON®	200-400 mg/J	Syndrome de Lennox-Gastaut				Maux de tête, vertiges, somnolence
Topiramate	EPITOMAX®	100-400 mg/J	+	+	0	0	Lithiase rénale, myopie aigue, glaucomes, troubles neuropsychiatriques
Zonisamide	ZONEGRAN®	300-500 mg/J	+	0	0	0	Agitation, somnolence, vertiges, confusion mentale
Gabapentine	NEURONTIN®	900-3600 mg/J	+	0	0	0	Infection virale, difficulté de coordination des mouvements, étourdissements, somnolence
Prégabaline	LYRICA®	150-600 mg/J	+	0	0	0	Vertiges, somnolence
Ethosuximide	ZARONTIN®	5-30 mL/J	0	0	+	+	Anorexie, étourdissement, céphalées, somnolence

- + : efficacité prouvée dans l'indication
- 0 : pas d'efficacité prouvée dans l'indication

I-7-3-Les antiépileptiques renforçant le système inhibiteur et inhibant le système excitateur

Trois antiépileptiques sont concernés par ces mécanismes d'actions. Il s'agit :

- du valproate et de ses dérivés
- du topiramate
- du zonisamide

Leurs mécanismes d'actions sont variés (Tableau 5).

Tableau 5 : Mécanismes d'action des antiépileptiques renforçant le système inhibiteur et inhibant le système excitateur [16], [18].

	Bloque les canaux Ca²⁺	Bloque les canaux Na⁺	Bloque l'excitation glutamate dépendante	Renforcement de la transmission GABAergique	Inhibition de l'anhydrase carbonique
Valproate et ses dérivés	+ (type T)	+	-	+	-
Topiramate	+ (type L)	+	+	+	+
Zonisamide	+ (type T)	+	+	+	+

+ : possède ce mécanisme d'action

- : ne possède pas ce mécanisme d'action

I-7-4-Les antiépileptiques avec un mécanisme d'action non élucidé

Parmi-eux, nous retrouvons le lévétiracétam et le felbamate.

Le lévétiracétam modulerait la protéine de vésicules synaptiques 2A (SV2A) et bloquerait les canaux calciques de type N. Ces derniers sont dits N pour *Neuronal*, ce sont des canaux à haut seuils (environ 30 mV) et leur inactivation est intermédiaire (Datta, 2014). Le lévétiracétam est indiqué dans les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, les crises myocloniques et les crises tonico-cloniques. Il présente une pharmacocinétique linéaire avec une faible variabilité inter et intra-individuelle et une absence d'interactions [18]. De ce fait, il apparaît comme particulièrement favorable. Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence et la fatigue.

Quant à lui, le felbamate bloquerait les canaux sodiques voltage-dépendant et les canaux calciques voltage dépendant de type L ; et, bloquerait l'excitation glutamate dépendante.

80% des malades sont soulagés par ces différentes molécules. Les 20% restants sont dits pharmaco-résistants. Pour ces derniers, des alternatives aux traitements médicamenteux existent.

I-7-5- Les traitements non médicamenteux

I-7-5-1 Le régime cétogène

Le principe du régime cétogène est de diminuer les apports d'hydrates de carbone afin de contraindre l'organisme à produire des corps cétoniques en tant que source énergétique. En parallèle, on ajoute des acides gras à l'alimentation. On obtient donc un régime riche en graisses, pauvre en hydrates de carbone et avec un taux de protéines normal. Au début du jeûne, seulement 2-3% des besoins énergétiques sont couverts par les corps cétoniques, après 3 jours ce sont déjà 30-40%. On recherche à faire produire à l'organisme des corps cétoniques car ils ont un effet neuroprotecteur et ils relèvent le seuil convulsif (Datta, 2014).

Ce régime est indiqué dans certaines épilepsies réfractaires au traitement comme ; le syndrome de West, le syndrome de Lennox-Gastaut, le syndrome de Dravet, l'état de mal épileptique, les dysgénésies corticales, la sclérose tubéreuse de Bourneville.

I-7-5-2- La stimulation du nerf vague

Le stimulateur a 3 buts :

- l'arrêt immédiat de la crise en cours
- la prophylaxie aigüe sur l'induction de crises
- la prophylaxie à long terme sur la fréquence des crises

Le stimulateur du nerf vague (SNV) est un petit dispositif médical qui va envoyer de faibles impulsions électriques au nerf vague gauche. Il est composé de divers éléments :

- des électrodes installées sur le nerf vague gauche
- le boîtier, qui sera installé entre la clavicule et le mamelon sous la peau, à gauche du thorax
- un aimant servant à « contrôler » le SNV.

Le neurochirurgien insère le boîtier entre la clavicule et le mamelon gauche. Puis, il relie les fils du boîtier aux électrodes installées préalablement sur le nerf vague. Le neurochirurgien procède à la programmation du SNV lors de cette même opération (Datta, 2014).

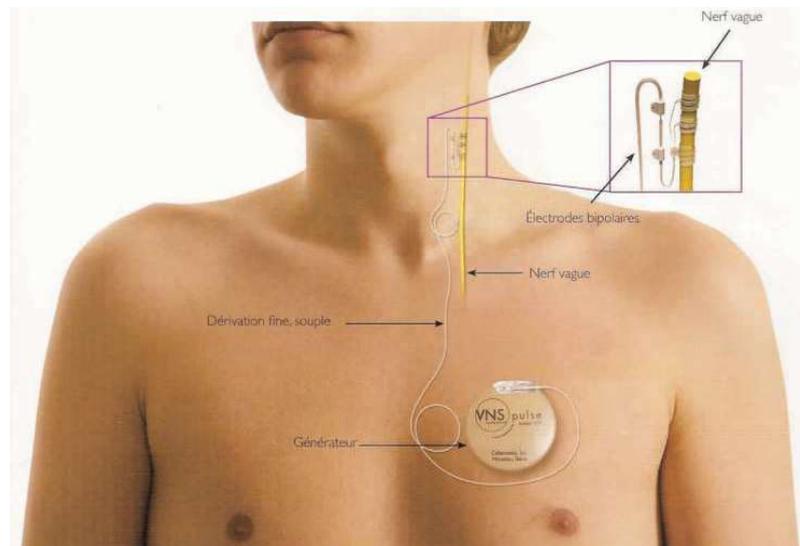


Figure 11 : Le SNV (Datta, 2014)

L'aimant permet d'arrêter ou de raccourcir la crise. En effet, quand la personne est au début d'une crise ou qu'elle ressent les symptômes pré-crise (aura), elle peut se servir de l'aimant. Pour cela, la personne doit passer l'aimant à hauteur du boîtier, ce qui permet de générer une stimulation supplémentaire (Datta, 2014).

Les principaux effets secondaires observés avec ce dispositif médical sont un changement de voix, une sensation d'essoufflement, une difficulté à avaler, une toux, des maux de tête.

Il est important de préciser que le SNV ne remplace pas les médicaments. Les patients doivent continuer de prendre leurs médicaments.

Il peut être indiqué dans le syndrome de Lennox Gastaut. Il est à noter que l'efficacité du stimulateur est moins bonne pour les épilepsies avec des convulsions tonico-cloniques alors qu'elle est meilleure pour les crises toniques ou atoniques.

I-7-5-3-La chirurgie de l'épilepsie

La chirurgie de l'épilepsie se pose dans les cas de résistance au traitement pharmacologique, d'effets délétères sur la cognition, la qualité de vie ou le comportement. Pour envisager la chirurgie, il faut une zone épileptogène localement bien définie et un faible risque de morbidité post-opératoire.

Selon la situation, plusieurs possibilités : on peut réaliser une hémisphérectomie en cas d'encéphalite de Rasmussen ou d'hémimégalencéphalie, une section du corps calleux lors de crises avec chutes qui sont réfractaires au traitement ou encore ; une transection sous-piale multiple lorsque l'ablation du foyer épileptogène est trop dangereuse (Datta, 2014).

II L'épigénétique

II-1-L'ADN

II-1-1-Historique de la découverte de l'ADN

Il faudra attendre quelques siècles avant de découvrir l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) et les secrets qu'il garde.

Ainsi, ce n'est pas avant le XIX^e siècle que commence l'histoire de l'ADN. Cette dernière commence en Allemagne, à Tubigen, où un biologiste suisse, Friedrich Miescher, étudie la composition chimique des cellules dont celle des leucocytes. Pour cela, il récupère les leucocytes à partir du pus présent sur les pansements récupérés à l'hôpital de Tubigen. Afin de recueillir les leucocytes, Miescher teste plusieurs solutions salines (Dahm, 2005). Au fur et à mesure de ces expériences, en 1869, Miescher isole une substance surprenante, qu'il nomme nucléine (actuellement acide nucléique). Cette substance, précipite dans une solution acide, et, se dissout dans un milieu plutôt alcalin. De plus, il constate que la nucléine est riche en phosphore (Dahm, 2005). Il étudia pendant de nombreuses années la chimie des acides nucléiques sans savoir qu'un jour, ses découvertes révolutionneraient la génétique.

Quelques années plus tard, en 1889, Richard Altmann, pathologiste et histologiste allemand, découvre que la nucléine est composée de protéines et d'acides nucléiques (Dahm, 2005).

En 1896, l'allemand Albrecht Kossel, médecin allemand, fait la découverte des 4 bases azotées qui constituent les acides nucléiques (Dahm, 2005) : l'Adénine (A), la Guanine (G), la Thymine (T) et la Cytosine (C).

En 1928, on constate deux découvertes. La première est réalisée par des américains, Levene et Jacobs, qui identifient le désoxyribose (Fruton, 1979). Ainsi, en 1936 on parlera d'acide désoxyribonucléique.

La seconde découverte née d'une expérience, l'expérience de Griffith. Microbiologiste Anglais, Fred Griffith réalise des travaux sur les pneumocoques dans le but de trouver un vaccin contre la pneumonie. Pour réaliser ses expériences, Griffith utilise deux souches de pneumocoques (Avery et al., 1944). La 1^{ère} souche est caractérisée par un aspect lisse des colonies. On nomme donc cette 1^{ère} souche type S pour Smooth, lisse. De plus, cette bactérie possède une capsule et est pathogène.

La 2^{ème} souche est caractérisée par un aspect rugueux des colonies. Cette 2^{ème} souche porte le nom de type R pour Rought, rugueux. À l'inverse de la souche précédente, cette bactérie ne possède pas de capsule et est non mortelle. Griffith réalise 4 expériences (Avery et al., 1944):

- lors de la 1^{ère} expérience, Griffith injecte la souche S à une souris, celle-ci meurt.
- lors de la 2nd expérience, il injecte la souche S tuée par la chaleur, la souris survit.
- lors de la 3^{ème} expérience, Griffith injecte la souche R à une souris, cette dernière survit.
- lors de la dernière expérience, Griffith injecte un mélange de souche S tuée par la chaleur et de souche R, la souris meurt.

À la suite de cette dernière expérience, il en déduit que lors de la mise en commun des bactéries S tuées par la chaleur et des bactéries R ; les bactéries R acquièrent un pouvoir pathogène qu'elles ne possédaient pas avant (Avery et al., 1944). Seul un transfert de substance chimique entre les deux types de bactéries pouvait expliquer de tels résultats. Griffith attendit 4 ans avant de publier ses résultats, tant ceux-ci étaient invraisemblables.

Cependant, une question subsistait ; quelle était la substance chimique pouvant passer d'une bactérie à une autre ?

S'affronte alors deux hypothèses. La 1^{ère}, soutenue par la majorité des scientifiques, soutient qu'il s'agit de protéines. La 2^{nde}, soutenue par une minorité des biologistes, affirme qu'il s'agit de l'ADN.

Ce n'est qu'en 1944 que la nature de la substance chimique fût établie grâce à l'expérience de Colin MacLeod, Maclyn MacCarty et Oswald Avery (Avery et al., 1944). Ces derniers reprirent l'expérience n°4 de Griffith en modifiant un procédé. En effet, les bactéries S étaient désormais broyées et traitées par une enzyme digestive avant la mise en contact avec les bactéries R vivantes (Avery et al. 1944).

Ils réalisèrent l'expérience avec 2 enzymes différentes et obtinrent les résultats suivants (Avery et al., 1944) :

- lors de l'utilisation de protéases (enzyme dégradant les protéines), la souris meurt. Il y a transformation bactérienne. Le facteur transformant ne peut donc pas être les protéines car ces dernières sont détruites par les protéases.

- lors de l'utilisation d'une DNase (enzymes dégradant l'ADN), la souris vit, il n'y a pas de transformation bactérienne. Par conséquent, le facteur transformant est l'ADN.

Cependant, la communauté scientifique reste sceptique quant aux résultats de MacLeod, MacCarty et Avery. Selon eux, l'information génétique serait portée par les protéines.

Il faudra attendre 1952, pour que Alfred Hershey et Martha Chase, confirment que le support de l'information génétique est l'ADN (Hershey et Chase, 1952).

Pour cela, ils réalisent des expériences sur les bactériophages, virus infectant des bactéries. Ces derniers constituent un outil de travail idéal car ils ne sont constitués que d'ADN et de protéines.

Ainsi, les deux scientifiques américains utilisent des isotopes radioactifs afin de marquer les différents constituants des bactériophages (Hershey et Chase, 1952). De ce fait, ils marquent l'ADN avec du phosphore et les protéines de la capsid avec du soufre (l'ADN étant dépourvu de soufre et les protéines ne contenant pas de phosphore).

Hershey et Chase infectent alors des bactéries *Escherichia Coli* (*E. Coli*) avec les bactériophages. Puis, par centrifugation, ils séparent la fraction cytoplasmique contenant l'ADN du phage injecté dans le cytoplasme des bactéries *E. Coli* des capsides vides fixées à l'extérieur des cellules bactériennes (Hershey et Chase, 1952). À la fin de la centrifugation, les scientifiques obtinrent 2 phases ; le précipité contenant les bactéries infectées et, le

surnageant contenant les capsides des phages. Lors de la mesure de la radioactivité, Hershey et Chase remarquent que lorsque le phosphore radioactif est utilisé, la radioactivité n'est présente que dans le culot (Hershey et Chase, 1952). Tandis que, lors de l'utilisation du soufre radioactif, la radioactivité est présente uniquement dans le surnageant (Hershey et Chase, 1952). Suite à cela, Hershey et Chase déduisent que l'ADN pénètre dans la bactérie tandis que la capsidie protéique reste à l'extérieur (Hershey et Chase, 1952). Ainsi, ils concluent que le support de l'information génétique est l'ADN.

Suite à toutes ces expériences réalisées sur l'ADN et au vu des dernières découvertes, de nombreux scientifiques vont se pencher sur cette molécule. Ainsi, Rosalind Franklin réalisa des clichés de l'ADN, clichés ayant permis l'identification de la structure de l'ADN par James Watson et Francis Crick en 1953.

II-1-2-La structure de l'ADN

En 1953, James Watson et Francis Crick établirent la structure de l'ADN suite aux nombreuses découvertes réalisées par leurs confrères les années auparavant. Ainsi, le 25 Avril 1953, ils publient dans le journal *Nature* l'article *Molecular structure of nucleic acids*, article qui révèle au monde la structure en double hélice de l'ADN (Watson et Crick, 1953).

Il est important de noter que la composition de l'ADN était connue bien avant sa structure. Ainsi, au moment de la parution de cet article, on savait que l'ADN était le support de l'information génétique et qu'elle consistait en un polymère de nucléotides.

Rappelons qu'un nucléotide est composé d'un pentose portant un groupement phosphate et une base azotée (Figure 12). Lorsqu'il s'agit de l'ADN, le pentose est un désoxyribose.

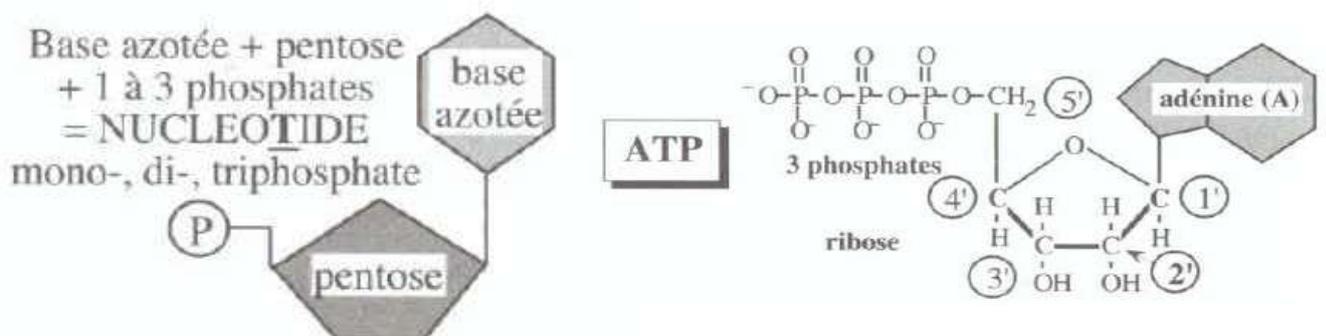


Figure 12 : Structure d'un nucléotide et d'un ATP (Cau et Seïte, 2009)

De plus, on savait également que la molécule d'ADN était composée de deux longues chaînes polynucléotidiques appelés brins d'ADN. Les nucléotides d'un même brin sont liés entre eux par des liaisons covalentes entre le sucre et le phosphate appelées liaison phosphodiester (Figure 13).

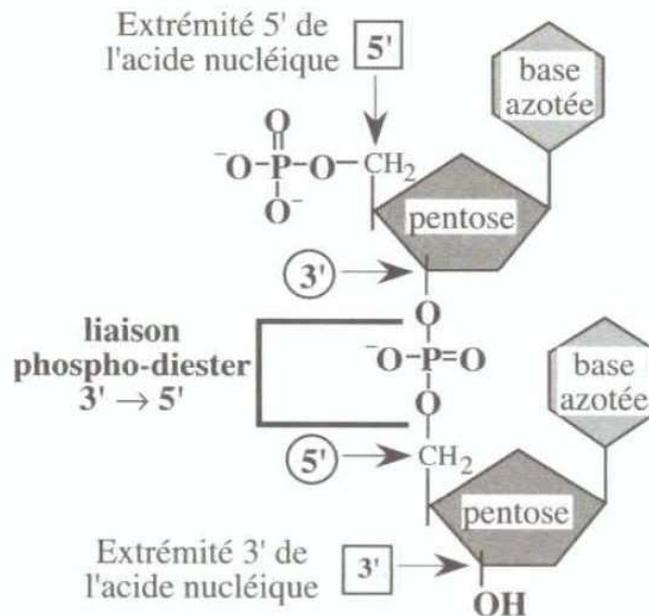


Figure 13 : La liaison phosphodiester (Cau et Seïte, 2009)

A partir de là, restait aux deux chercheurs de découvrir la structure de l'ADN.

Tout d'abord, les deux chercheurs affirment que l'ADN possède 2 chaînes hélicoïdales (chaînes polynucléotidiques) enroulées chacune autour du même axe formant ainsi une double hélice. Cette dernière effectuant un tour complet toutes les 10 paires de bases. De plus, ils précisent que les 2 chaînes suivent des directions opposées. Ainsi apparaît la notion de structure polarisée et de brins antiparallèles. En effet, chaque brin possède une extrémité 5'Phosphate (5'P) et une extrémité 3'OH orientée de façon antiparallèle.

De même, Watson et Crick affirment que les phosphates sont à l'extérieur et les bases à l'intérieur de la double hélice. Ils précisent que les bases azotées sont complémentaires. Ainsi, l'adénine (purine) s'associe avec la thymine (pyrimidine) et la guanine (purine) s'associe avec la cytosine (pyrimidine). Ils affirment également que les bases azotées sont reliées entre elles par des liaisons hydrogènes (H). De ce fait, 2 liaisons H relient l'adénine et la thymine alors que 3 liaisons H relient la guanine et la cytosine. Ainsi, Watson et Crick, dans leur article, publient une illustration schématique de la double hélice (Figure 14).

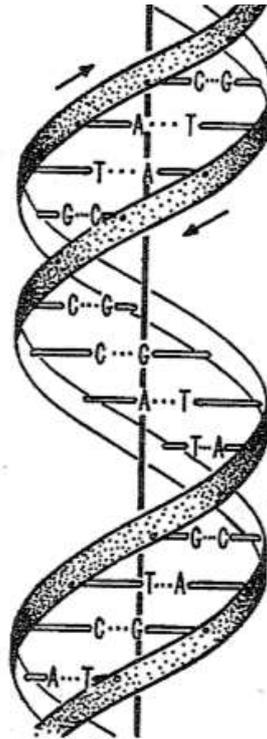


Illustration schématique de la double hélice. Les deux filaments sucre-phosphate s'enroulent extérieurement avec les paires de bases plates reliées par des atomes hydrogène formant le centre. Vue de cette façon la structure ressemble à un escalier en colimaçon dont les paires de bases seraient les marches.

Figure 14 : Schéma de la double hélice publié par Watson et Crick (Watson et Crick, 1953)

Enfin, ils avancent que l'assemblage par paire spécifique suggère immédiatement un possible mécanisme de copie du matériel génétique. De ce fait, ils publient également une illustration de leur affirmation (Figure 15).

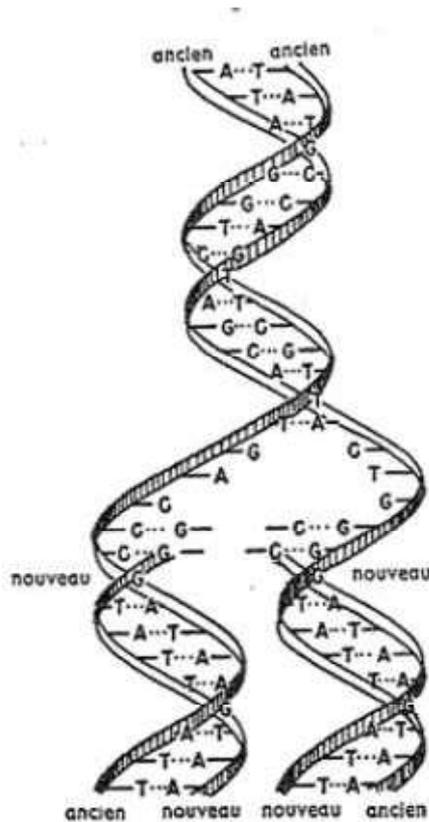


Figure 15 : La réplication de l'ADN (Watson et Crick, 1953)

Ainsi, suite à la rupture des liaisons H, la molécule d'ADN s'ouvre comme une fermeture éclair. Le brin parent dit « ancien » sur le schéma de Watson sert de modèle de réplication au brin complémentaire dit brin fils ou brin « nouveau » sur le schéma. Chacun des brins fils à une séquence complémentaire à celle du double brin parental. De ce fait, la copie du matériel génétique est assurée.

II-2-Compaction de l'ADN par des protéines spécifiques, les histones

Chez les eucaryotes, l'essentiel de l'ADN est retrouvé dans le noyau cellulaire. Cependant, le volume du noyau est très limité par rapport à la taille de la molécule d'ADN (800 à 1000 μm^3 pour 2m d'ADN). De ce fait, la molécule d'ADN doit être compactée pour loger dans un si petit volume. Ainsi, l'ADN va être compacté grâce à huit protéines appelées histones (deux copies de chaque histone H2A, H2B, H3 et H4) ; cette structure constitue le nucléosome. D'autres protéines non histones sont aussi impliquées dans la compaction de l'ADN ou liées à l'ADN, le tout constitue la chromatine.

II-2-1-Définition et rôles des histones

Les histones sont des petites protéines riches en acides aminés chargés positivement facilitant ainsi leur liaison à l'ADN. Comme dit précédemment, les histones interviennent dans la compaction de l'ADN. Deux groupes d'histones interviennent dans le contrôle du premier niveau de compaction de l'ADN :

- les histones nucléosomiques : H2A, H2B, H3 et H4 qui interviennent dans la constitution des nucléosomes
- l'histone H1 qui permet l'association des nucléosomes entre eux

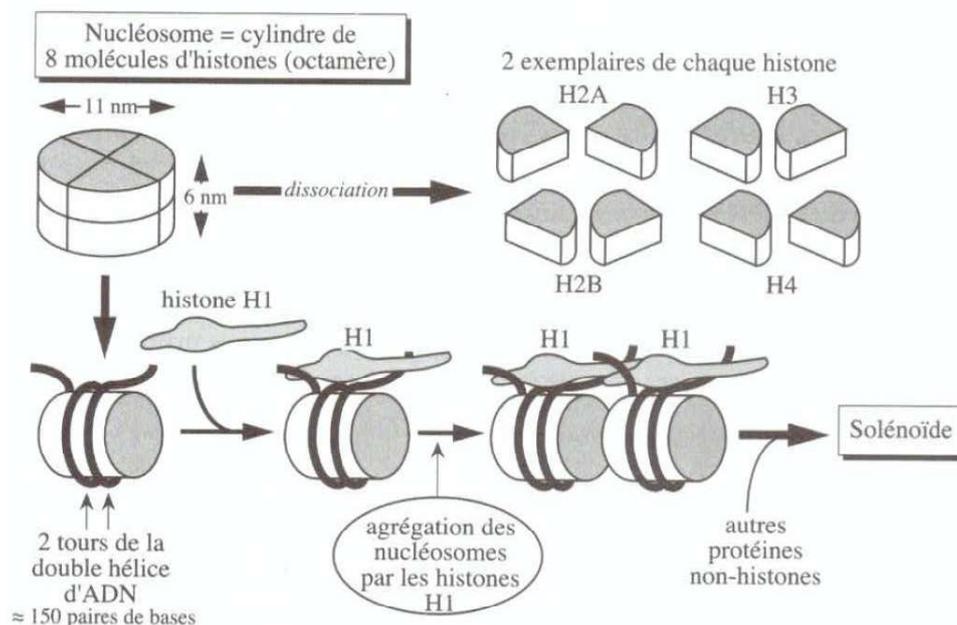


Figure 16 : Rôle des histones (Cau et Seïte, 2009)

II-2-2-Les différents niveaux de compaction de l'ADN

Selon la phase du cycle cellulaire, l'ADN présentera différents niveaux de compaction. Le cycle cellulaire correspond à l'ensemble des étapes séparant deux divisions chez une cellule. Il est composé de 4 phases :

- la phase G1, qui fait suite à la sortie de mitose. Dans cette phase chaque chromosome n'a qu'une seule chromatide.
- la phase S correspondant à la réplication de l'ADN.
- la phase G2 où les chromosomes possèdent deux chromatides et où ils ont été dupliqués.

- la phase M correspondant à la mitose.

Ainsi, durant le cycle cellulaire, la quantité d'ADN va varier.

L'interphase, c'est-à-dire la phase qui sépare la fin d'une mitose et le début de la suivante, est constituée par les 3 phases G1, S et G2.

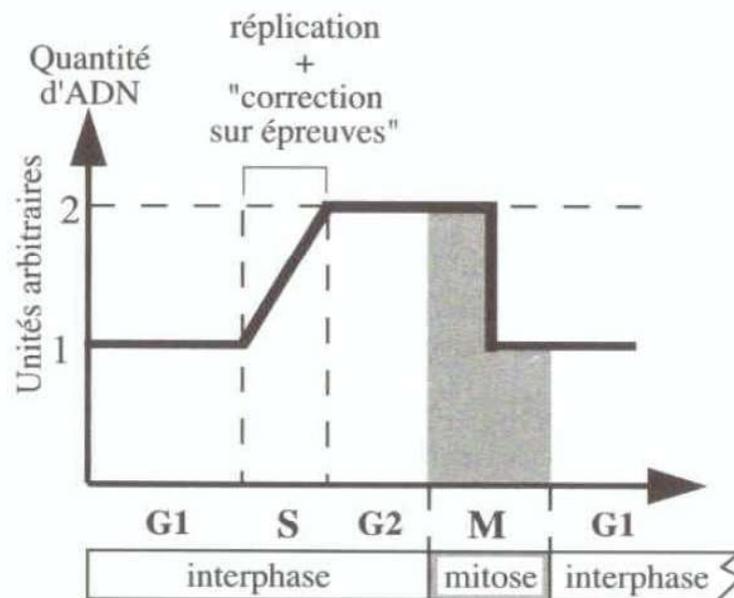


Figure 17 : Quantité d'ADN durant le cycle cellulaire (Cau et Seïte, 2009)

II-2-2-1- Dans le noyau interphasique

2 types de structure vont se constituer à partir de la double hélice d'ADN. Tout d'abord, la double hélice d'ADN s'enroule sur 1 tour $\frac{3}{4}$ (environ 150 paires de bases) autour des nucléosomes. Ainsi apparaît la 1^{ère} structure appelée collier de perles observable uniquement *in vitro*. La réalisation de cette structure est rendue possible par les histones nucléosomiques. Puis, l'histone H1 associe plusieurs nucléosomes entre eux. Le filament dessine une structure en zigzag, les nucléosomes ainsi rapprochés s'organisent ensuite en hélice. On obtient ainsi la 2^{ème} structure appelée solénoïde ou fibre chromatinienne, forme la plus rencontrée dans le noyau interphasique.

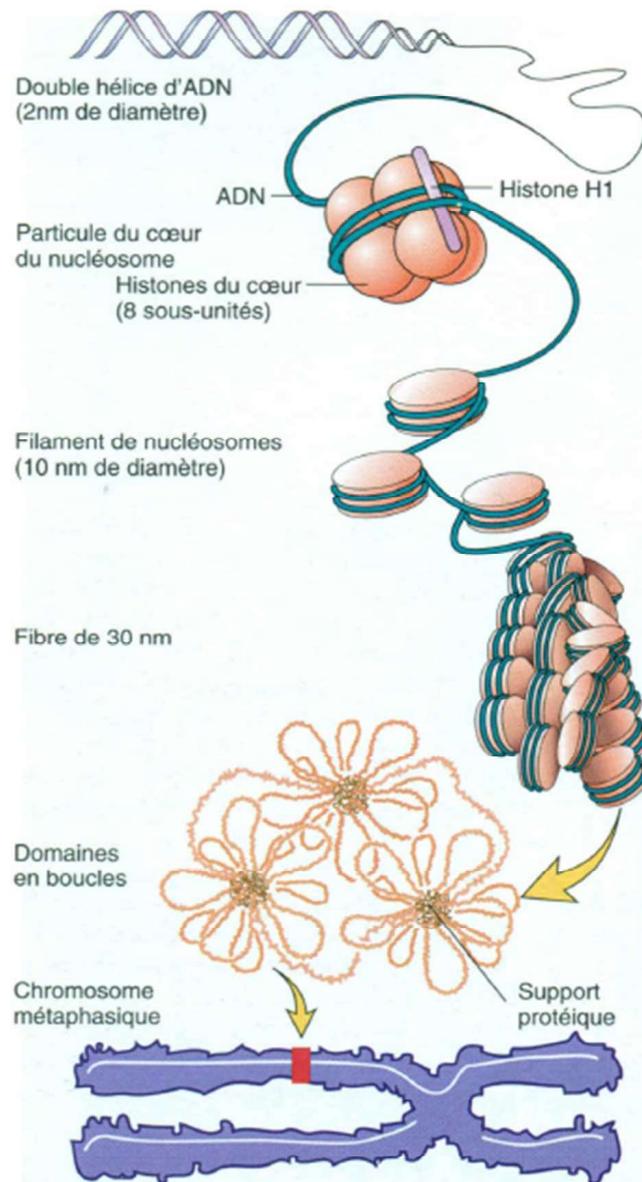


Figure 18 : Les différents états de condensation de l'ADN (Karp, 2010)

II-2-2-2-Au début de la mitose, la compaction augmente

En effet, les chromosomes vont se condenser en chromosome mitotique à l'aide de nouvelles protéines, les condensines. Ces dernières sont un complexe protéique organisateur du génome présent au sein des chromosomes. Leur fonction principale est d'assembler et condenser les chromosomes mitotiques en préparation à leur transmission fidèle en anaphase. Pour se faire, les condensines vont agir en deux temps. Tout d'abord, elles vont se fixer à l'ADN de manière électrostatique. Puis, l'anneau de condensine encercle l'hélice d'ADN pour former

une boucle et l'agrandir par translocation de la molécule d'ADN. Ainsi, on obtient des chromosomes métaphasiques entiers.

II-2-2-3-Conséquences de la structure de l'ADN

Le degré de compaction de l'ADN, et par conséquent, la structure de l'ADN sont contrôlés par plusieurs facteurs. En effet, les ARN non codants, l'acétylation ou la désacétylation des histones, la méthylation de l'ADN ou encore l'association de l'ADN à d'autres protéines non histones sont autant de facteurs jouant sur la compaction de l'ADN que sur le niveau d'expression du génome. L'ADN, plus ou moins compacté, sera ainsi soumis à différentes modulations épigénétiques. Ces mécanismes régulant l'expression des gènes sans toucher à la séquence nucléotidique et, transmissibles d'une cellule à sa descendance sont regroupés sous le terme d'épigénétique.

En d'autres termes, l'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modifications de la séquence de l'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Les modifications épigénétiques sont quant à elles réversibles, contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN.

II-3-Les mécanismes épigénétiques

L'ADN peut subir différentes modifications épigénétiques. Ainsi, nous étudierons ici les principales.

II-3-1-La méthylation de l'ADN

Découverte dans les années 80, la 1^{ère} marque épigénétique se définit par la méthylation, c'est-à-dire l'ajout d'un groupement CH₃, au niveau du carbone 5 des cytosines de l'ADN.

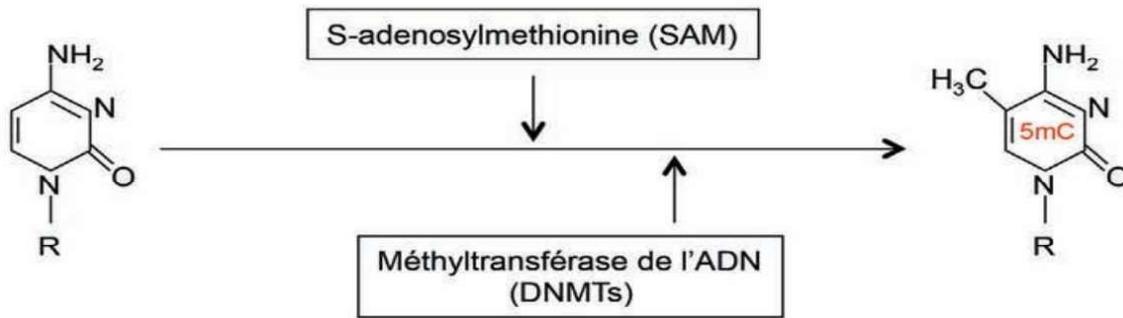


Figure 19 : La méthylation d'une cytosine par une DNA méthyltransférase (DNMT)
(Cartron et al., 2015)

Cette méthylation se fait majoritairement au niveau de dinucléotides cytosine phosphate guanine (CpG). Le p indique la liaison phosphodiester entre deux nucléotides, pour ne pas le confondre avec les deux nucléotides appariés par des liaisons H entre deux brins complémentaires d'ADN (Cau et Seïte, 2009).

Ces régions riches en CpG, essentiellement les promoteurs de certains gènes sont appelés îlots HpaII tiny fragments (HTF) ou îlots CpG. Les dinucléotides CpG ne représentent que 1% du génome humain (Cau et Seïte, 2009).

L'ajout de groupement méthyl se fait par l'intermédiaire de DNMT. Structurellement ces DNMT se présentent toutes de la même façon. Ainsi, elles possèdent un domaine N-terminal de taille variable, composé de diverses régions ayant des fonctions de régulation ; et un domaine catalytique C-terminal (Cartron et al., 2015). Au niveau du site N-terminal, les différentes régions régulatrices retrouvées permettent de mieux comprendre le fonctionnement de ces DNMT (Cartron et al., 2015) :

- le domaine d'interaction avec les histones, l'ADD
- le signal de localisation nucléaire, le NLS
- le domaine de liaison aux protéines à doigt de zinc, le CXXC
- le domaine favorisant l'interaction avec des protéines régulant l'état de la chromatine, le Bromo-Adjacent Homology (BAH)
- le domaine nécessaire au recrutement de DNMT1 au niveau la fourche de réplication de l'ADN, le domaine Replication Foci Targetting Domain (RFTD)
- le domaine hautement conservé contenant le motif proline-tryptophane-tryptophane-proline, le PWWP

Quant à lui, le domaine catalytique C-terminal est caractérisé par la présence de 6 motifs d'acides aminés conservés I, IV, VI, VIII, IX et X.

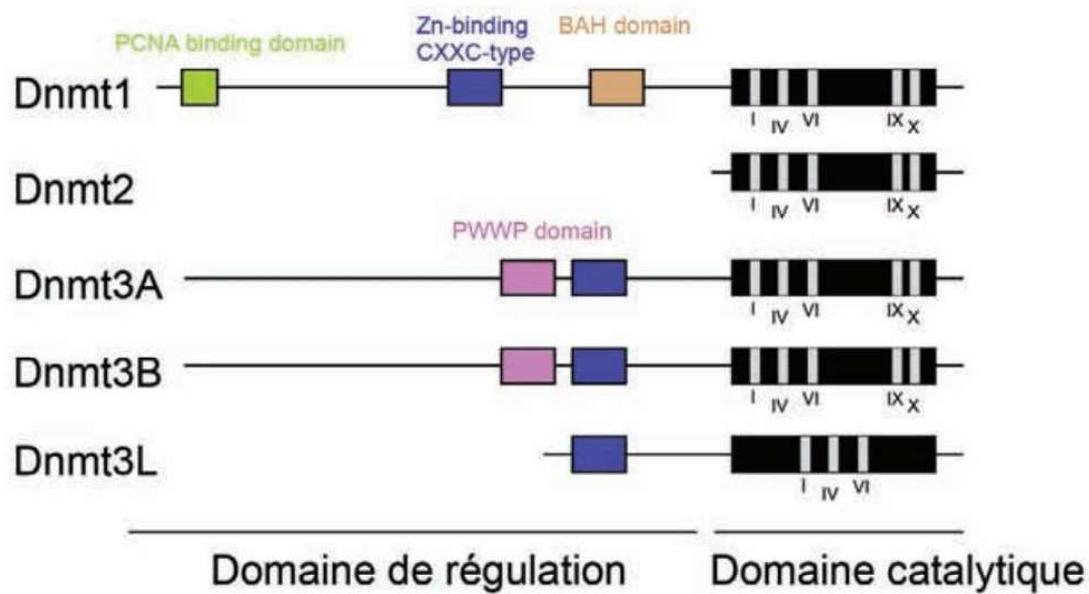


Figure 20 : Structure des DNMT (Cartron et al., 2015)

Ainsi, les DNMT vont catalyser 2 types de réaction de méthylation de l'ADN (Cartron et al., 2015) :

* **la méthylation de novo** qui consiste à ajouter des groupements méthyles sur les cytosines des dinucléotides CpG situés sur les 2 brins d'ADN (Cartron et al., 2015). Ce type de réaction est essentiellement à l'origine de l'hyperméthylation des gènes retrouvés dans le cancer ou la reprogrammation épigénétique survenant au cours de la gamétogenèse ou de l'embryogenèse (Cartron et al., 2015). La méthylation de novo se fait par l'intermédiaire des DNMT3. Les DNMT3A et 3B sont responsables de la méthylation de l'ADN dans les processus de cancérogenèse, de développement ou de gamétogenèse. La DNMT3L joue quant à elle le rôle de régulateur d'activité des DNMT3A et DNMT3B.

* **la méthylation de maintenance** qui correspond à l'ajout d'un groupe méthyle au niveau de la cytosine d'un dinucléotide CpG localisé sur le brin d'ADN néosynthétisé des suites de la réplication de l'ADN et étant en regard d'un dinucléotide CpG méthylé sur le brin parental (Cartron et al., 2015). Les DNMT responsables de la méthylation de maintenance sont les DNMT1. Contrairement aux DNMT3A, les DNMT1 se lient préférentiellement à l'ADN hémiméthylé. Cependant, elles peuvent aussi réaliser des réactions de méthylation de novo (Cartron et al., 2015).

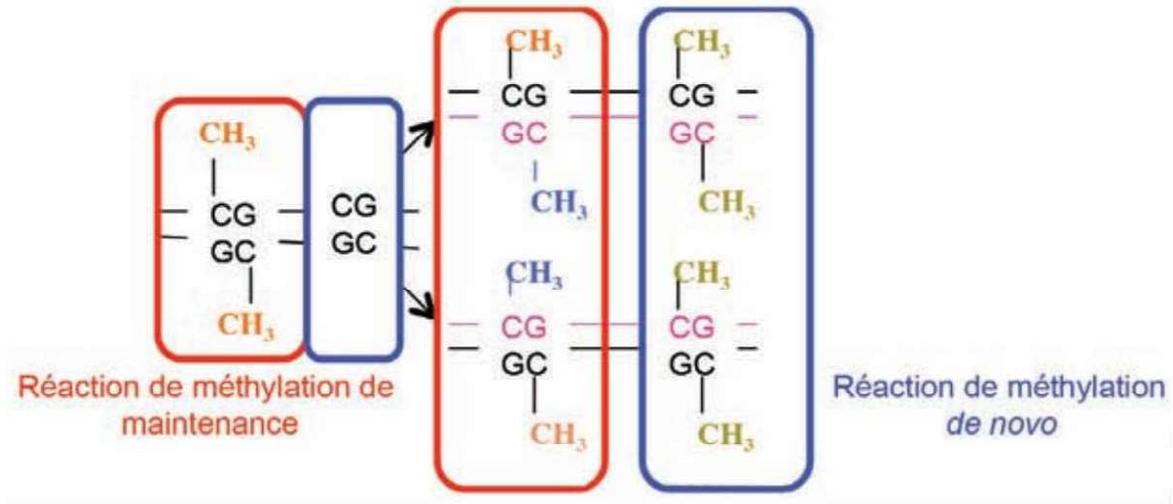


Figure 21 : Réaction de méthylation de maintenance et de novo (Cartron et al., 2015)

Cette méthylation, de maintenance ou de novo, va être influencée par 3 facteurs :

- la nature de l'ADN à méthyler, selon que celui-ci soit simple ou double brin
- la séquence d'ADN à méthyler
- ou encore la nature des histones associées ou jouxtant l'ADN à méthyler

Ces 3 facteurs joueraient un rôle dans l'existence de mécanismes moléculaires de méthylation de l'ADN dit site et/ou séquence spécifique (Cartron et al., 2015).

Ainsi, les mécanismes moléculaires de méthylation de l'ADN dits séquences spécifiques dépendent :

- de mécanismes faisant intervenir des **petits ARN ou RNA-directed DNA méthylation**. Ce processus conduit à la mise sous silence de gènes dirigés par des petits ARN. Cette partie sera longuement développée dans le II-3-3.
- de mécanismes faisant intervenir des **facteurs de transcription**. Ainsi, la DNMT3L aurait la capacité, par l'intermédiaire des DNMT3A et 3B, de se lier à H3K4 non méthylé des nucléosomes (histone en position 3 et lysine en position 4), dans le but de méthyler des dinucléotides CpG localisés au sein des nucléosomes. Cette partie sera plus longuement abordée dans le II-3-2.

De plus, les mécanismes moléculaires dits sites spécifiques dépendent :

- des **propriétés intrinsèques des DNMT**. En effet, DNMT3L aurait une affinité particulière pour les régions H3K4 non méthylés. De même, DNMT3B serait préférentiellement associée à une chromatine désacétylée (Cartron et al., 2015).
- de **l'état de méthylation de l'ADN**. DNMT3A et 3B méthylent de façon préférentielle l'ADN non méthylé tandis que DNMT1 présente une affinité plus forte pour l'ADN hémi-méthylé.
- de **l'état de la chromatine**. Si la chromatine est fortement condensée, l'ADN sera difficilement accessible à la méthylation.

Ainsi, l'ADN peut être méthylé selon différents mécanismes. Cependant, une question subsiste, quel est l'impact de la méthylation sur l'ADN ? Selon la région d'ADN concernée, la méthylation aura des conséquences variables. Tout d'abord, rappelons que l'ADN est divisé en 2 parties ; les régions codantes et les régions non codantes. Les régions codantes comprennent les exons tandis que les régions non codantes sont représentées par les promoteurs des gènes, les introns et les segments intergéniques. Notons que la méthylation touche aussi bien région codante que non codante.

➤ Méthylation des régions **non codantes**

Lorsque cela concerne les régions intergéniques, deux conséquences seraient observées. En effet, non codant, ne veut pas forcément dire dépourvu de fonctionnalité. Ces régions intergéniques sont composées de pseudogènes (gènes ne codant pas pour l'expression d'une protéine) et de séquences répétées. La méthylation des pseudogènes inhiberait leur expression (Cartron et al., 2015).

Les séquences répétées dispersées et les séquences répétées en tandem constituent les 2 types de séquences répétées retrouvées au sein du génome humain.

Les **séquences répétées en tandem** sont majoritairement représentées par les séquences satellites et microsatellites. L'hypométhylation de ces séquences satellites est associée au syndrome de l'immuno-déficience combinée, de l'instabilité de l'hétérochromatine paracentrométrique et dysmorphie faciale (ICF) caractérisé par une immunodéficience malgré la présence de lymphocytes B et par des réarrangements des centromères des chromosomes 1

et 16, et parfois 9. L'hypométhylation d'autres régions satellites, sat2 et sat3, serait à l'origine de développement de carcinomes.

Les **séquences répétées dispersées** sont quant à elles représentées par les SINEs, les LINEs, les transposons de l'ADN et les rétrovirus endogènes (Cartron et al., 2015). Ces séquences seraient responsables de mutations de l'ADN ou de perturbations de l'expression des gènes. Cependant, la méthylation de ces séquences induirait leur inactivation (Cartron et al., 2015).

De plus, selon la région du gène méthylé, les conséquences seront différentes. Lorsque la méthylation concernera la région promotrice des gènes, les conséquences seront les suivantes :

- les boîtes BRE et TATA de la région promotrice centrale des gènes sont peu affectées par la méthylation de l'ADN car pauvres en dinucléotides CpG
- les séquences « insulator » empêchent un « enhancer » (ou un « silencer ») d'activer (ou d'inhiber) la transcription des gènes voisins (Cartron et al., 2015). Généralement les « insulator » sont localisés entre un « enhancer » (ou un « silencer ») et le promoteur. Les « insulator » sont caractérisés par leur séquence CCCTC sur laquelle se fixe des protéines de fixation dont les protéines Upstream Stimulatory Factor 1 et 2 (USF1/USF2) ou les protéines CCCTC binding Factor zinc finger protein (CTCF). Ces 2 types de protéines fixent l'ADN lorsqu'il est non méthylé. Ainsi, la méthylation des « insulator » inhibe leur activité. Les enhancer sont des régions de l'ADN sur lesquelles se fixent les facteurs de transcriptions (FT) dans le but d'activer la transcription des gènes. Tandis que les repressors sont des régions d'ADN où se fixent des FT qui vont inhiber la transcription des gènes. Les régions enhancers/repressors sont généralement dépourvues de dinucléotides CpG mais présentent tout de même des niveaux de méthylation assez variables. Ainsi, la présence de cytosine méthylée ou non inhiberait ou favoriserait le recrutement des FT jouant le rôle d'enhancers ou de repressors (Cartron et al., 2015).

➤ Méthylation des régions **codantes**

Lorsque la méthylation concerne le corps des gènes, 2 conséquences :

- la littérature montre que généralement, la méthylation de l'exon 1 d'un gène est associée à sa répression transcriptionnelle (Cartron et al., 2015)
- l'hypométhylation des régions introniques induirait le « démasquage » de région régulant l'expression de gène adjacent (Cartron et al., 2015).

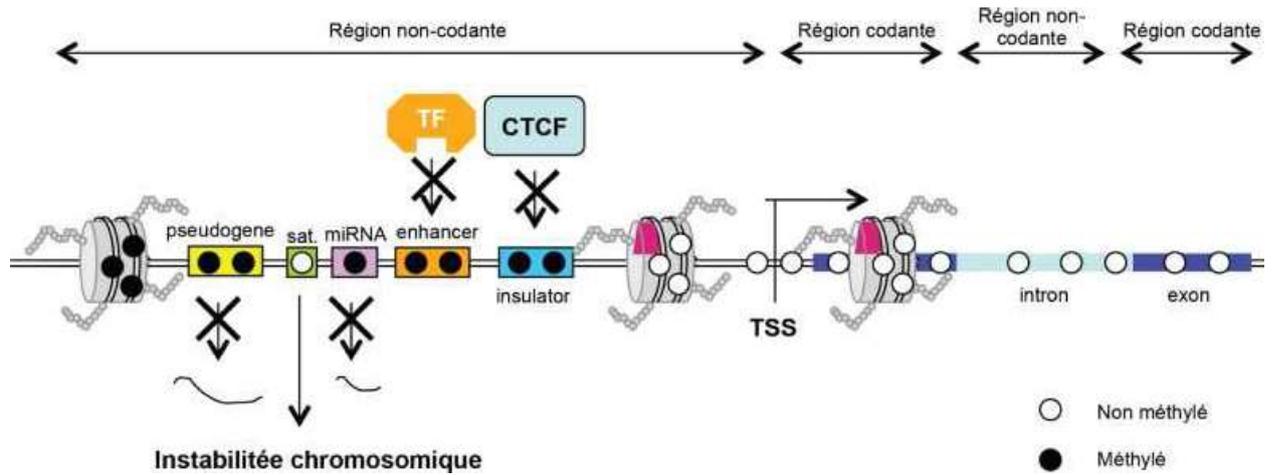


Figure 22 : La méthylation de l'ADN sur les différentes régions de l'ADN
(Cartron et al., 2015)

Enfin, il est important de noter que la méthylation n'est pas la même chez l'homme et chez la femme. En effet, chez la femme, l'ADN est beaucoup plus méthylé (Emile, 2012). Cette méthylation touche majoritairement les gènes dits « soumis à empreinte parentale », c'est-à-dire que la copie du gène héritée de la mère et celle héritée du père ne sont pas exprimées de la même manière. En effet, un seul des deux allèles sera exprimé, soit celui de la mère, soit celui du père.

En parallèle de ce processus de méthylation, il existe un mécanisme de déméthylation. Cette déméthylation peut se faire de deux manières ; soit de façon active, soit de façon passive.

❖ La déméthylation **active** de l'ADN

Cette déméthylation est complètement indépendante de la réplication de l'ADN et du cycle cellulaire. Elle est la conséquence de plusieurs réactions enzymatiques successives (Cartron et al., 2015) :

➤ La déméthylation par **hydroxylation et oxydation**

Cela met en jeu les enzymes de la famille Ten Eleven Translocation (TET). Ces enzymes vont permettre la transformation des 5-méthylcytosines (5mC) en 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC) (Cartron et al., 2015). Suite à cela, le 5hmC peut subir des oxydations permettant la formation de 5-formylcytosine (5fc) et de 5-carboxycytosine (5caC). Le système Base

Excision Repair (BER) et l'enzyme Thymine-DNA Glycosylase (TDG) vont éliminer 5fc et 5caC en reconnaissant un mésappariement.

➤ La déméthylation par **hydroxylation et désamination**

Comme précédemment, cette déméthylation fait intervenir la famille des TET. On assiste tout d'abord à la conversion de 5mC en 5hmC. Puis, les protéines Activation Induced cytidine Deaminase (AID)/Apolipoprotein B mRNA Editing Catalytic Polypeptide like (APOBEC) interviennent pour désaminer 5hmC, ce qui a pour conséquence de générer le 5-hydroxyméthyluracile (5hmU) et le mésappariement U/G qui sera pris en charge par le système BER et les protéines Single-strand selective monofunctional uracil DNA glycosylase (SMUG1)/TDG (Cartron et al., 2015).

➤ La déméthylation par **désamination**

Cette déméthylation est une variante de la déméthylation précédente. Dans ce cas présent, les protéines AID/APOBEC prennent en charge directement le 5mC pour le désaminer, ce qui entraîne la formation de mésappariements T/G. Ces derniers sont reconnus par TDG ou la Methyl-CpG-binding domain protein 4 (MBD4) permettant alors la formation de sites abasiques qui seront réparés par le système BER en incorporant une cytosine non modifiée (Cartron et al., 2015).

➤ Le système **Gadd45/NER**

Cette protéine Growth Arrest and DNA Damage (Gadd45) est un facteur non enzymatique qui favoriserait la déméthylation active de l'ADN. Ce mécanisme moléculaire ferait intervenir le Nucleotide Excision Repair (NER) (Cartron et al., 2015).

➤ La déméthylation par l'intermédiaire des **protéines DNMT3A et DNMT3B**

Certains auteurs suggèrent que ces 2 protéines ont une activité désaminase qui serait impliquée dans une voie cyclique de déméthylation/méthylation dynamique (Kangaspeska et al., 2008).

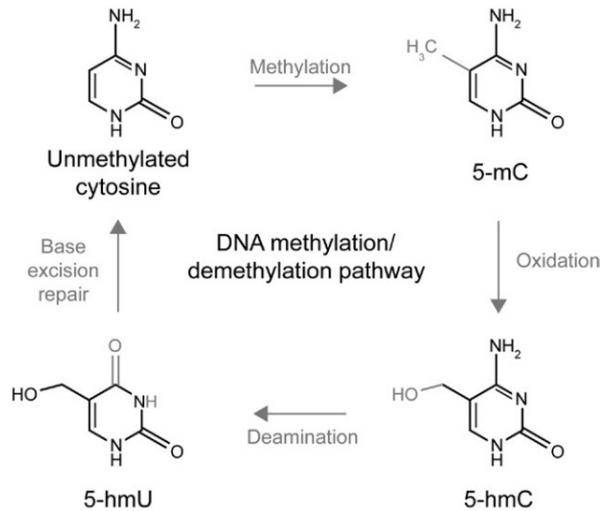


Figure 23 : Résumé de la déméthylation active (Sweatt et al., 2013)

❖ La déméthylation **passive** de l'ADN

Cela fait suite à la réplication de l'ADN où un manque de maintien de méthylation de l'ADN est observé. De plus, il a été observé que l'altération de l'activité de la protéine DNMT1 conduit à un ADN hypométhylé au fil des générations suivantes (Cartron et al., 2015)

II-3-2-Les mécanismes moléculaires modifiant les histones

De nombreuses modifications peuvent toucher les histones, les principales sont l'acétylation et la désacétylation des histones.

II-3-2-1-L'acétylation et la désacétylation des histones

Ainsi, en 1964, Vincent Allfrey et ses confrères de l'Université Rockefeller découvrirent que l'acétylation des histones était associée à une synthèse plus efficace de l'ARN et de ce fait, à une régulation de la transcription (Allfrey et al, 1964).

L'acétylation consiste au transfert d'un motif acétyle (COCH_3) issu de l'Acétyl Coenzyme A (Acétyl Co-A) en direction de la fonction amine (NH_3^+) de certaines lysines placées sur la partie N-terminale des histones (Hodawadekar et Marmorstein, 2007). L'ajout de ce groupement acétyle se fait par l'intermédiaire d'enzymes, les histones acétyltransférases

(HAT) (Figure 24). *À contrario*, les histones désacétylases (HDAC) sont responsables de la désacétylation et par conséquent, retirent le groupe acétyle des histones.

L'acétylation des lysines serait principalement associée à une activation de la transcription (Mizzen et Allis, 1998) alors que la désacétylation jouerait le rôle inverse, c'est-à-dire inhiberait la transcription (Hodawadekar et Marmorstein, 2007).

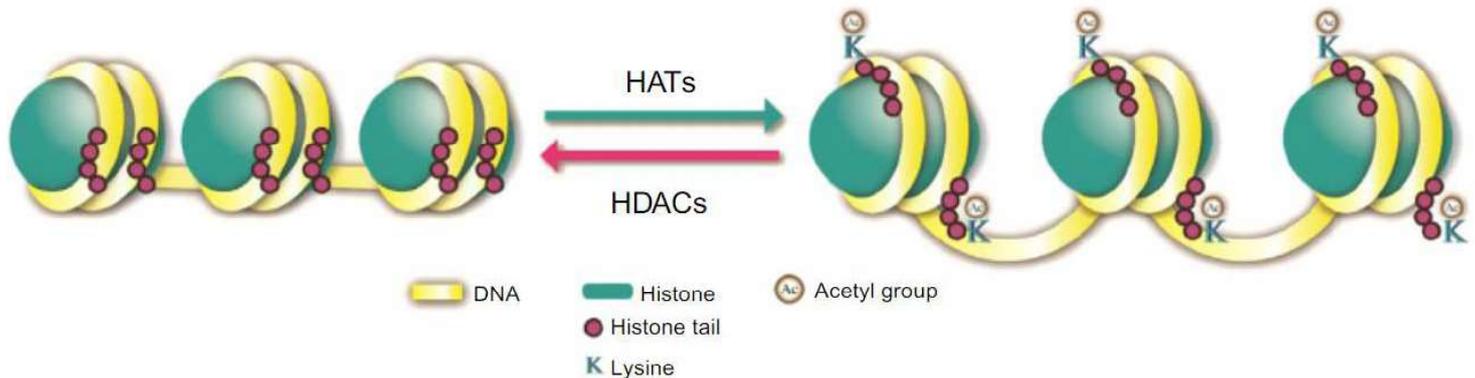


Figure 24 : L'acétylation des histones par les HATs et leur désacétylation par les HDACs (Yeng, 2015)

Cependant, une question persiste, quels sont les mécanismes moléculaires pouvant expliquer cette modification ? Pour tenter de répondre à cette question, deux hypothèses s'opposent ; la première affirme que l'acétylation des histones serait responsable d'une modification structurale des nucléosomes, la seconde suggère que les lysines acétylées constitueraient un signal de liaison pour certaines protéines sur l'ADN.

Tout d'abord, la modification de la conformation des nucléosomes serait expliquée par un mécanisme électrostatique (Workman et Kingston, 1998). En effet, l'ajout d'un acétyl sur une lysine aurait pour effet de diminuer l'interaction de l'ADN chargé négativement et des histones chargées positivement (Workman et Kingston, 1998). Ce mécanisme s'explique par la neutralisation de la charge positive du groupe NH_3^+ portée par la lysine alors que l'ADN est chargé négativement par ses groupements PO_4^{3-} . Ainsi, on constaterait une augmentation de la fluidité du nucléosome et de ce fait l'ADN serait plus accessible pour la machinerie transcriptionnelle (Kingston et Narlikar, 1999).

La seconde hypothèse repose quant à elle sur le fait que l'ajout d'un groupe acétyle sur les résidus lysines des histones indiquerait un signal de reconnaissance pour la fixation de protéines non histones contenant un bromodomaine (Strahl et Allis, 2000). Ce dernier est un motif d'environ 110 acides aminés, il va reconnaître les histones acétylées et est retrouvé au niveau de facteurs transcripteurs et régulateurs de la chromatine (Winston et Allis, 1999).

L'ajout de groupement acétyle sur les histones par les HAT constitue une des principales fonctions des bromodomains. En effet, d'après une étude menée chez *Saccharomyces cerevisiae* le bromodomaine de l'HAT Gcn5 (General Control Non-derepressible 5) est nécessaire à l'acétylation du complexe SAGA (Spt-Ada-Gcn5-acetyltransferase), complexe s'associant à la chromatine acétylée (Winston et Allis, 1999).

Cependant, les bromodomains participent aussi aux réarrangements nucléosomiques subordonnés à l'acétylation. En effet, chez l'homme, l'acétylation de la lysine 8 située sur l'histone H4 aurait pour conséquence de recruter l'enzyme Switch/sucrose Non Fermenting (Swi/Snf), enzyme de remodelage de la chromatine dépendante de l'ATP. Cette dernière s'associerait à la lysine 8 acétylée de l'histone 4, par l'intermédiaire de son bromodomaine, ainsi qu'à la protéine TBP (TATA box binding protein) et ses facteurs associés TAFs (TBP-associated factors) mais aussi à l'ARN pol II afin de former un complexe activateur (Adcock et al., 2006).

Quelle que soit l'hypothèse retenue, il est indéniable que l'acétylation des histones concourt à la régulation de la transcription en rendant les sites de transcription plus ou moins accessibles.

➤ Les histones acétyltransférases (HAT)

Selon leur localisation, on va distinguer 2 classes d'HAT ; les HAT de type A localisées dans le noyau et les HAT de type B localisées dans le cytoplasme. Ici, nous nous intéresserons aux HAT de classe A. Ces dernières sont divisées en 5 grandes familles selon leur fonction (Selvi et Kundu, 2009) :

- la famille des GNAT signifiant Gcn5-related acetyltransferase.

Cette famille se compose des enzymes suivantes Gcn5, p300/CBP -Associated Factor (PCAF) et Elongator Complex Protein 3 (ELP3). Gcn5 existe sous 2 formes ; une forme S (Spliced) qui va acétyler uniquement les histones libres et une forme L (Long) qui va former un

complexe et acétyler les nucléosomes (Selvi et Kundu, 2009). PCAF va quant à elle acétyler des histones mais aussi des protéines non histones telles que p53, E1A et est un coactivateur transcriptionnel. À l'inverse, ELP3 va agir uniquement sur les histones.

- **la famille des MYST** (MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2 et Tip60) représentée par MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2, Tip60 mais également Esa1, MOF et HBO1. Toutes ces enzymes sont impliquées dans le développement et la différenciation. Elles peuvent également former des protéines de fusion impliquées dans les processus de cancérisation (Selvi et Kundu, 2009). Tip 60 est connue pour son rôle dans la réparation de l'ADN et la prolifération cellulaire (Legube et al., 2004).

- **la famille p300/CBP** (CREB Binding Protein).

Ces 2 enzymes sont des coactivateurs de la transcription jouant un rôle important dans la transcription et la différenciation mais également dans les processus de cancérisation (Selvi et Kundu, 2009). CBP, quant à lui, joue un rôle majeur dans le développement neuronal.

- **la famille des facteurs de transcription possédant une activité HAT.**

Cette famille est représentée par les enzymes Activating Transcription Factor 2 (ATF2), TATA-box binding protein associated factor 1 (TAF1) et le complexe Transcription Factor III C 90 (TFIIIC90) qui ont un effet direct sur l'activation de la transcription (Selvi et Kundu, 2009).

- **la famille des HAT reliées aux récepteurs hormonaux nucléaires.**

Dans cette famille, on retrouve les enzymes SRC4 (Steroid Receptor Coactivator 4) et ACTR (Activator of Retinoid Receptor). Ces enzymes sont des coactivateurs des récepteurs nucléaires (Selvi et Kundu, 2009).

Tableau 6 : Sites d'acétylations des histones et leurs conséquences (inspiré (Selvi et Kundu, 2009)

Histone	Site acétylé	Enzyme impliquée	Conséquence
H3	K9	PCAF, Gcn5	Active la transcription
	K14	CBP, p300, PCAF, Gcn5	Active la transcription
	K18	CBP, p300, PCAF, Gcn5	Active la transcription, supprime H3, cycle cellulaire
H4	K5	CBP, p300, HBO1	Active la transcription
	K8	TIP60, HBO1, Esa1, CBP, p300	Répare l'ADN
	K12	TIP60, HBO1, Esa1	Active la transcription
	K16	TIP60, Esa1, Sas2, Mof/MYST1	Inactive l'ADNr, développement, architecture de la chromatine
H2A	K5	CBP, p300	Active la transcription
	K14	Esa1, Gcn5	Active la transcription
H2B	K12	CBP, p300	Rôle dans l'architecture de la chromatine
	K15	CBP, p300	Rôle dans l'architecture de la chromatine

Comme nous avons pu le voir précédemment, les HAT ont deux rôles principaux ; l'acétylation des histones et la régulation de la transcription.

L'altération de ces HAT peut ainsi conduire à certaines maladies. Ainsi, il a été démontré que CBP et p300 ont un rôle dans la maladie de Parkinson, de Huntington, la sclérose en plaque ou encore la maladie d'Alzheimer. En effet, les répétitions de polyglutamine renforceraient l'ubiquitination de CBP, ce qui aurait pour conséquence sa dégradation et de ce fait une réduction de l'acétylation des histones. On observe également une perte de p300 dont les mécanismes moléculaires sont encore inconnus (Selvi et Kundu, 2009).

➤ Les histones désacétylases (HDACs)

À *contrario* des HAT, les HDACs vont éliminer le groupe acétyle présent sur les résidus lysines ajouté par les HAT. De ce fait, la chromatine sera donc plus compactée et par conséquent inaccessible aux différents facteurs de la transcription. Les HDAC sont séparées en 2 familles, elles même divisées en 4 classes :

- ✓ Familles possédant comme co-facteur l'ion Zn^{2+} (Zwiller, 2015) :

- les **HDACs de classe I**

Elles sont représentées par les HDACs 1, 2, 3 et 8. Ces enzymes sont principalement nucléaires. Les HDACs 1 et 2 présentent une séquence identique importante (de Ruijter et al., 2003). Trois complexes protéiques contiennent ces deux dernières :

- le complexe Switch insensitive 3 (Sin3)
- le complexe Nucleosome Remodeling and Deacetylating (NuRD)
- le complexe RE1-Silencing Transcription Factor Corepressor (Co-REST)

L'HDAC 3 est quant à elle retrouvée dans le complexe Nuclear Receptor Co-repressor (NCoR).

Cette classe d'HDAC joue le rôle de répresseurs de la transcription (Selvi et Kundu, 2009).

- les **HDACs de classe II**

Cette classe est composée des HDAC 4, 5, 6, 7, 9 et 10. Elles sont retrouvées au niveau du cytoplasme mais elles ont également tendance à naviguer entre le noyau et le cytoplasme. Leur localisation va dépendre des mécanismes de phosphorylation (Zwiller, 2015). Dans la littérature, on les retrouve parfois subdivisées en 2 catégories ; les HDAC IIa comprenant les HDAC 4, 5, 7, 9 et les HDAC IIb comprenant les HDAC 6 et 10 (Gregoretta et al., 2004).

- les **HDACs de classe IV**

Cette classe est représentée uniquement par l'HDAC 11. Elle présente une forte homologie avec les classes I et II mais est encore mal connue de la littérature (de Ruijter et al., 2003).

- ✓ Famille possédant comme co-facteur le NAD^+ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) :

- les **HDACs de classe III**

Cette classe est constituée des sirtuines (SIRT) 1 à 7 (Adcock et al., 2006). Pour cette classe, la réaction de désacétylation est associée à la rupture d'une liaison de haute énergie du NAD (Moazed, 2001). De par leur besoin en NAD, ces enzymes jouent le rôle de régulateur de la transcription et du métabolisme. Elles sont ainsi retrouvées dans de nombreuses maladies et le vieillissement (Selvi et Kundu, 2009).

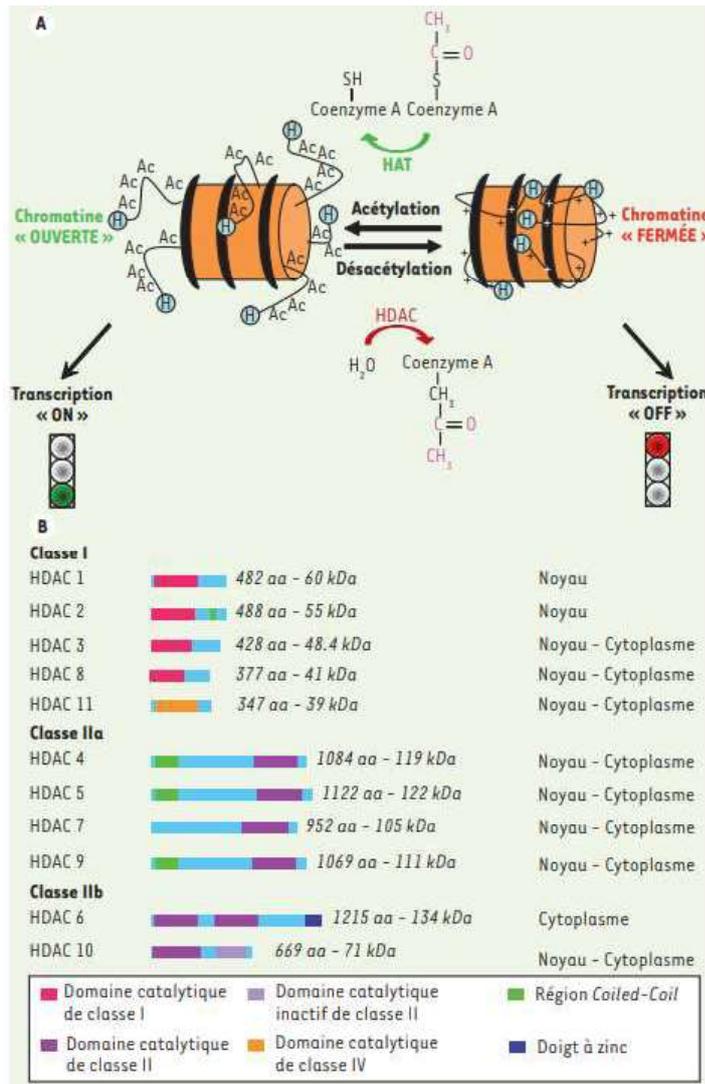


Figure 25 : Les principales HDACs et leurs spécificités (Mottet et Castronovo, 2008)

Comme nous avons pu le voir, les HDACs ont majoritairement pour substrat les histones (classe I, II et IV). De ce fait, une modification de leur fonction ou de leur expression et par conséquent, une ouverture de la chromatine, peut entraîner une altération de l'expression des gènes retrouvées dans de nombreuses cellules tumorales (Mottet et Castronovo, 2008).

De plus, les HDACs ont comme autre substrat des protéines non histones (classe III) telles que la tubuline, p53 ou encore p65. Ainsi, les HDACs sont également impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaire, l'apoptose et le contrôle du cycle cellulaire.

II-3-2-2-Conséquences thérapeutiques d'une perte d'équilibre entre acétylation et désacétylation

Dans de nombreux cancers, il a été établi qu'une perte d'équilibre entre acétylation et désacétylation jouait un rôle majeur dans la formation de tumeurs (Mottet et Castronovo, 2008). Ainsi, vient l'idée d'utiliser des inhibiteurs des HDACs (HDACi) dans le but de retrouver un équilibre. À ce jour, selon leur structure, on distingue 4 classes d'HDACi :

- les HDACi de la famille des **acides gras à chaînes courtes** dont l'acide valproïque
- les HDACi de la famille des **dérivés de l'acide hydroxamique**
- les HDACi de la famille des **peptides cycliques**
- les HDACi de la famille des **benzamides**

Ainsi, différentes molécules sont à l'étude dans différents cancers comme le montre le tableau 7 ci-après.

Tableau 7 : Liste non exhaustive des différentes classes d'HDACi et leur utilisation en thérapeutique, inspiré de (Huang et al., 2019)

Classe	Composés	HDAC spécificité	Essai clinique	Utilisation thérapeutique
Acides hydroxamiques	Trichostatin A (TSA)	Pas spécifique d'une classe d'HDAC	Pré clinique	Cancer du sein
	Acide suberanilohydroxamique ou Vorinostat (SAHA)	Classe I, II et IV	Approuvé	Lymphome cutané à cellules T
	Belinostat (PXD101)	Classe I, II et IV	Approuvé	Lymphome à cellules T
Peptides cycliques	Romidespsine	Classe I	Approuvé	Lymphome cutané à cellules T
	Apicidine	Classe I	Pré clinique	Cancer pulmonaire non à petites cellules
Benzamides	Entinostat (MS-275)	HDAC 1 et 3	Phase II	Lymphome Hodgkinien, cancers du sein et colorectal
	Tacedinaline (CI994)	Classe I	Phase I	Tumeur solide
			Phase II	Cancer du pancréas
Acides gras à chaînes courtes	Acide valproïque	Classe I et IIa	Approuvé	Cancer de la prostate, leucémie, épilepsie, troubles bipolaires, migraines
	Acide butyrique	Classe I et II	Phase II	Leucémie, cancers de l'intestin et de la prostate

En plus de jouer un rôle majeur dans les processus de cancérisation, cette perte d'équilibre entre acétylation et désacétylation est également impliquée dans une multitude de troubles cérébraux (Chuang et al., 2009). En effet, il a été observé que le dysfonctionnement de la transcription et l'hypoacétylation des histones étaient impliqués dans un nombre non négligeable de processus neurodégénératifs (Chuang et al., 2009). Ainsi, les HDACi semblent ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. Prenons l'exemple de 3 maladies, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et l'amyotrophie spinale proximale.

Tableau 8 : Effets des HDACi sur 3 maladies neurodégénératives, inspiré de (Chuang et al., 2009) et (Qiu et al., 2017)

Maladie	Caractéristiques de la maladie	HDACi utilisés	Essai clinique	Effets
Maladie d'Alzheimer	Accumulation de protéines β -amyloïde et enchevêtrements neurofibrillaires liés à l'hyperphosphorylation de Tau Hypoacétylation des histones Anomalie de la transcription Dysfonctionnement des microtubules (MT)	Acide valproïque	Pré-clinique	Diminue la production de peptides β -amyloïde
		Nicotinamide	Pré-clinique	Inhibe l'hyperphosphorylation de Tau et rétablit la cognition
		SAHA	Clinique	Augmente le taux de progranuline
		Butyrate de sodium et TSA	Pré-clinique	Augmente l'acétylation des histones
L'amyotrophie spinale proximale	Anomalie du gène SMN1 situé sur le chromosome 5 ayant pour conséquences l'absence de production de la protéine de survie des motoneurones et la dégénérescence des motoneurones (atteinte des capacités motrices et respiratoires) Hypoacétylation des histones Anomalie de la transcription	Acide valproïque, Butyrate de sodium, TSA, SAHA	Pré-clinique	Augmente l'expression de SMN1
		Acide valproïque	Clinique	Augmente l'expression de SMN1
Maladie de Parkinson	Perte des neurones dopaminergiques Hypoacétylation des histones Anomalie de la transcription Dysfonctionnement des microtubules (MT)	Acide valproïque, Butyrate de sodium, TSA, SAHA	Pré-clinique	Augmente l'expression de BDNF et GDNF Diminution de l' α -synucléine (facteur neurotoxique)

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor ; **GDNF** : Glial-Derived Neurotrophic Factor ;
SMN1 : Survival Motor Neuron 1

Ainsi, cet équilibre entre acétylation et désacétylation, et l'effet des HDACi est très bien résumé dans le schéma suivant.

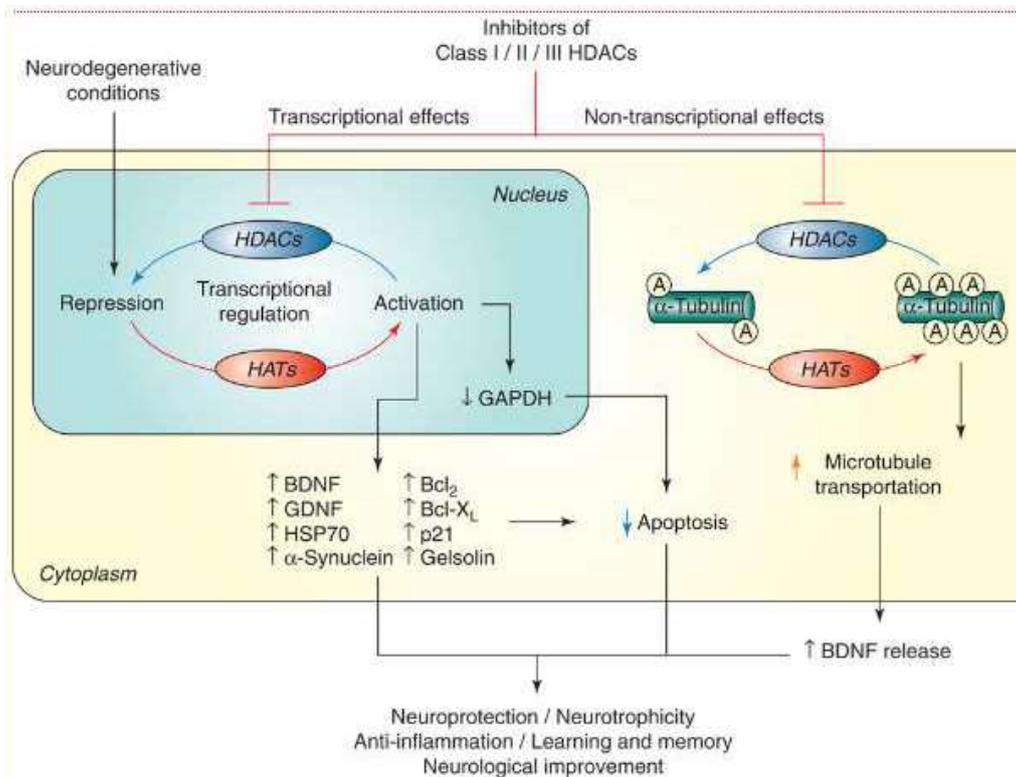


Figure 26 : Equilibre entre acétylation/désacétylation et rôle des HDACi (Chuang et al., 2009)

Comme nous avons pu le voir, l'acide valproïque est un HDACi. Ainsi, il aura pour conséquence de décondenser la chromatine et la rendre plus accessible à divers facteurs de transcription. Dans la partie III, nous verrons les conséquences probables de cette décondensation de l'ADN.

II-3-2-3-Autres modifications que peuvent connaître les histones

En plus de l'acétylation et la désacétylation, les histones peuvent être soumises à d'autres réactions chimiques. Nous allons voir succinctement ces modifications et leurs conséquences générales.

Ainsi, deux autres modifications peuvent avoir lieu sur les lysines.

La 1^{ère} est l'ubiquitinylation, c'est-à-dire l'ajout d'une ubiquitine (protéine de 76 aa) qui agit par l'intermédiaire d'un complexe enzymatique comprenant 3 enzymes, permettant ainsi la

destruction des protéines par protéasome. Cette réaction joue un rôle dans le contrôle du cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN, la régulation de la transcription et l'embryogenèse.

La 2^{ème} est la méthylation de la lysine, c'est-à-dire l'ajout d'un groupe méthyle sur la lysine. On peut assister à une mono, di ou triméthylation de la même lysine. Cette réaction se fait par les Histones Méthyl-Transférases (HMT). Cette méthylation est souvent couplée à une inhibition de la transcription. Les arginines sont également soumises aux méthylations.

Enfin, les sérines et thréonines peuvent connaître des réactions de phosphorylation, c'est-à-dire l'ajout d'un phosphate ayant un rôle important dans la transduction de signaux à travers les membranes.

Il est important de garder en tête que toutes ces modifications sont réversibles par l'utilisation de couples d'enzymes ayant une action inhibitrice sur les histones (Cau et Seïte, 2009) ; le couple kinase/phosphatase, le couple méthyltransférase/déméthylase ou encore le couple acétyltransférase/désacétylase.

II-3-3-Les ARN non codants (ncARNs)

En plus de la méthylation de l'ADN et de la modification des histones, un autre mécanisme épigénétique majeur intervient dans la régulation de l'expression des gènes, les ARN non codants. Comme leur nom le sous-entend, ce sont des ARN ne se transformant pas en protéine (Lamoril et al., 2010). Leur découverte remonte à 1989 où ils ont été identifiés pour la 1^{ère} fois dans le nématode *Caenorhabditis elegans*. Selon leur taille, les ncARNs seront classés en micro-ARN (miARNs) et en longs ARN non codants (lncARNs).

II-3-3-1-Les micro-ARN (miARNs)

Il est indéniable que ces miARNs ont un rôle majeur dans la régulation post transcriptionnelle. Ainsi, ils régulent entre 10 et 30% des gènes codants. Ils se définissent par un ARN simple brin composé d'environ 20 à 24 paires de bases (pb) dépourvus de queue poly A et de coiffe (cap) protecteur en 3', c'est d'ailleurs ce qui les différencie des ARNm (Lamoril et al., 2010).

La synthèse de ces miARNs se fait à partir du transcrite primaire primary micro ARN (pri-miARN) qui est synthétisé dans le noyau grâce à l'ARN polymérase II. La grande majorité des gènes de miARN se trouvent au niveau d'introns de gènes codant pour des protéines (Lamoril et al., 2010). Par la suite, le pri-miARN se retrouve clivé par le microprocesseur qui est un complexe protéique composé de l'enzyme Drosha et de son co-facteur DiGeorge Critical Region 8 (DGR8). On obtient ainsi une sorte d'épingle à cheveux composée d'environ 60 nucléotides, le pré-miARN. Le transporteur Exportine 5 dirige le pré-miARN vers le cytoplasme où ce dernier va être clivé par un complexe multiprotéique composé de la Protein Activator of PKR (PACT) et de l'enzyme Dicer qui est associée à TRBP (TAR-RNA Binding Protein) (Hinault et al., 2013). Tout cela conduit à la formation d'un ARN double brins contenant un miARN actif et un miARN inactif. Le rôle de ce miARN inactif reste encore à élucider mais il ne serait pas dépourvu de fonctions. Le miARN actif va quant à lui s'ancrer à la protéine Argonaute (AGO) pour former le cœur du complexe multiprotéique RNA induced silencing complex micro ribonucleoprotein (RISC-miRNP) (Hinault et al., 2013). Ainsi, ce complexe va diriger le miARN vers la 3'UnTranslated Region (UTR) de l'ARNm cible. Le miARN par hybridation à l'ARNm va induire la dégradation de l'ARNm et/ou le blocage de la traduction. Cette synthèse est résumée dans la figure 27 ci-dessous.

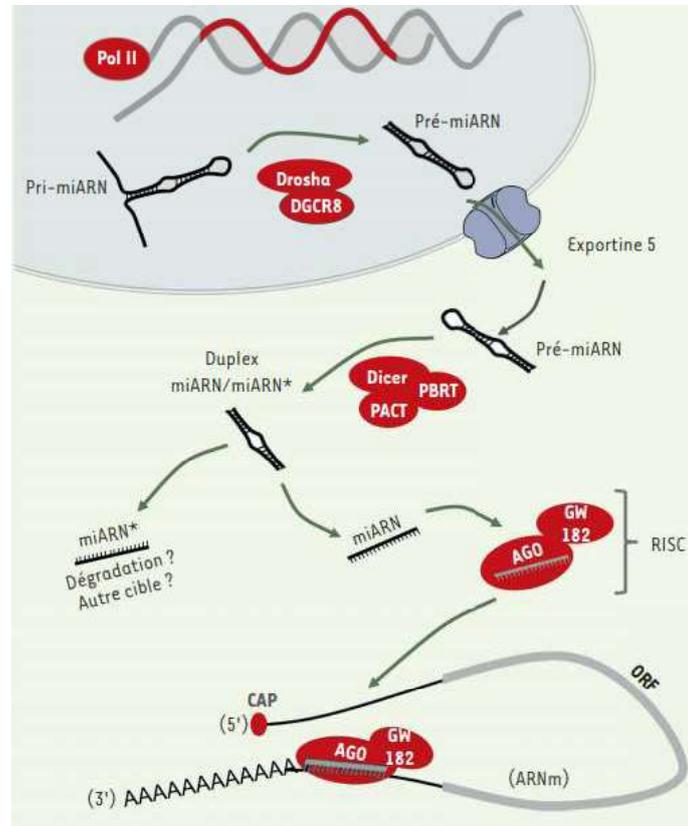


Figure 27 : Synthèse des miARNs (Hinault et al., 2013)

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'association ARNm/miARN peut avoir 2 effets sur l'ARNm :

- l'inhibition de sa traduction ou,
- sa dégradation partielle et par conséquent la diminution de son expression

Cependant, une question se pose quel est le mécanisme d'action de ces miARNs qui permet d'avoir 2 conséquences différentes ?

Les miARNs possèdent une action importante car 1/3 des gènes codant des protéines subiraient leur action. Ils peuvent reconnaître différents ARNm et *vice versa*, plusieurs miARN peuvent reconnaître le même ARNm. De ce fait, il existe un grand nombre d'interactions possibles pouvant moduler l'expression de nombreux ARNm (Hinault et al., 2013).

Les miARNs peuvent s'apparier aussi bien sur la région 5'codante que sur la zone 3' non codante de l'ARNm. L'appariement entre ARNm et miARN repose sur une zone appelée tête (seed) qui est située entre le nucléotide 2 à 9 du miARN. Cette tête établit une liaison de type Watson-Crick avec l'ARNm. Si cette liaison a bien lieu aux nucléotides 2 à 9, nous serons en présence d'une hybridation complète et dans la majorité des cas nous assisterons à la cassure de l'ARNm (Lamoril et al., 2010). Dans le cas inverse, lorsque la liaison de type Watson-Crick n'est pas établit, nous nous retrouvons en présence d'un hybride miARN/ARNm incomplet qui possèdera dans sa partie centrale une ou plusieurs boucles permettant ainsi l'inhibition de la traduction ou la dégradation exonucléolytique de l'ARNm (Lamoril et al., 2010).

Sans rentrer dans les détails, nous allons maintenant voir les différentes régulations biologiques que peuvent jouer les miARNs pour mieux comprendre le rôle dans la physiologie humaine.

Tout d'abord, les miARNs en provoquant des pertes ou des gains de fonction participent au phénotype. Cela pourra ainsi être responsable d'anomalies de développement tissulaires mais aussi cellulaires (Lamoril et al., 2010). Puis, les miARNs peuvent moduler l'activité des ARNs. De fait, il y aura une variation d'ARNm et par conséquent de protéines, ce qui entraînera une modulation du phénotype. De plus, il a été observé que lorsqu'on injecte une quantité de miARN spécifique d'un tissu cible à un autre tissu qui en est normalement

dépourvu, ce dernier va exprimer le miARN en question. Ainsi, à taux élevé les miARNs imposent leur marque phénotypique (Lamoril et al., 2010). Cela montre qu'ils sont en mesure de modifier l'activité génomique d'un tissu, d'une cellule. De même, dans certains cas, les miARNs empêcheraient leur cible de s'exprimer anormalement, c'est le concept d'exclusion mutuelle. Ce concept repose sur la synthèse insuffisante de nombreux miARNs dans les mêmes cellules que leur cible. Pour mieux comprendre notre exemple, rappelons que les neurones spécialisés et les cellules de l'ectoderme épidermique proviennent du neurectoderme. Prenons l'exemple du miARN spécifique du SNC, le miR-124, il aura tendance à éviter les gènes du SN et cibler ceux de l'épiderme. En ciblant ainsi l'ARNm de l'épiderme, on évite que ces gènes s'expriment anormalement dans le tissu nerveux (Lamoril et al., 2010).

Ensuite, il existerait un lien entre épissage des pré-ARNm et miARNs. Effectivement, les régions 3' et 5' non codantes des transcrits pourraient être modifiées par l'épissage alternatif et par conséquent cela modifierait l'activité des miARNs. Enfin, comme nous avons pu le voir précédemment les miARNs peuvent entraîner une diminution de la traduction (Lamoril et al., 2010). Cependant, une réactivation de l'ARNm peut avoir lieu s'il n'a pas été au préalable dégradé.

En somme, on peut résumer de la manière suivante les interactions entre un miARN et ses cibles (Lamoril et al., 2010) :

- la quantité de protéines issues des gènes cibles dépend de la concentration cellulaire des miARNs
- les protéines synthétisées sous contrôle de miARNs peuvent provoquer des modifications d'effets biologiques
- même si un seul miARN peut modifier plusieurs cibles, on observera des conséquences biologiques sur un nombre limité de cibles
- parfois, les miARNs peuvent se disposer en groupe (clusters). Ainsi, ils agiront sur différentes cibles d'une même voie métabolique mais également sur d'autres voies reliées entre elles.

Après avoir vu leurs différentes régulations biologiques, nous sommes plus à même de comprendre leurs rôles en physiologie humaine.

Tout d'abord, certains miARNs sont spécifiques des cellules souches et par conséquent ont un rôle dans le degré de différenciation ou le maintien de la pluripotence (Lamoril et al., 2010). De plus, ils possèdent un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire ce qui explique leur rôle dans les cancers. Ainsi, il a été mis en évidence les miARNs de la famille let-7, ils jouent le rôle de suppresseurs de tumeurs (Lamoril et al., 2010). Dans de nombreux cancers, on observe une délétion de cette famille qui est considérée comme régulant la prolifération cellulaire. Autre exemple dans le cancer, les clusters de miARNs miR15/16, considérés eux aussi comme suppresseurs de tumeurs, se retrouvent mutés ou délétés dans certains cancer (cancer du sein, prostate ou leucémie lymphoïde chronique). Leur rôle normal est de diminuer l'activité du régulateur anti-apoptotique BCL-2 (surexprimé dans bon nombre d'hémopathie). De par ses propriétés onco-suppressives, miR16 est reconnu comme régulateur négatif de la progression dans le cycle cellulaire et de la croissance cellulaire (Lamoril et al., 2010). Enfin, au niveau des muscles les miARNs agissent sur les gènes favorisant différenciation, croissance et contractilité.

Suite à ces quelques exemples de rôles en physiologie humaine, nous allons maintenant voir succinctement le rôle des miARNs en pathologie humaine.

Ainsi, lorsqu'on assiste à une perte de fonction d'un miARN, cela libère des cibles initialement réprimées par celui-ci (Lamoril et al., 2010) et par conséquent entraînerait l'expression de gènes normalement non exprimés. *À contrario*, la surexpression des miARNs aboutit à l'inhibition exagérée de gènes ayant des conséquences sur le phénotype. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les miARNs sont sur ou sous-exprimés dans les cancers. Ainsi, selon leur cible, ils ont une action soit pro-proliférative, soit anti-proliférative (Lamoril et al., 2010). De même, les miARNs ont un rôle dans les maladies cardiovasculaires. En effet, la surexpression de miARNs spécifiques du cœur provoquerait une défaillance et une hypertrophie cardiaque. Ils possèdent également un rôle dans le développement de maladie du SNC. De fait, l'inactivation de miARNs dans les cellules de Purkinje conduit à la mort des cellules et à une ataxie cérébelleuse. Enfin, les miARNs jouent un rôle dans l'apparition des maladies du système immunitaire, des maladies génétiques ou encore du diabète (Lamoril et al., 2010).

Avec une telle multitude d'actions, ces miARNs pourraient être utilisés dans le domaine médical. Cependant, de par leurs multiples cibles et multiples actions, il est encore trop tôt

pour connaître leur bénéfice thérapeutique mais de nombreux essais thérapeutiques de phase I et II sont en cours dans le traitement de l'hépatite C, le diabète de type 2, les lymphomes cutanés à cellules T, le cancer du poumon ou encore les tumeurs solides (Huang et al., 2019). De nombreuses études sont également menées pour les utiliser comme marqueurs pronostiques ou diagnostiques dans de nombreux cancers (Kamińska et al., 2019).

II-3-3-2-Les longs ARN non codants (lncARNs)

Les lncARNs se définissent par une taille supérieure à 200 nucléotides et comme leurs confrères les miARNs, ils ne codent pas pour des protéines. Ils sont caractérisés par une polyadénylation en 3', une coiffe en 5' et ils sont épissés et transcrits par l'ARN polymérase II (Mathieu et al., 2014). De plus, les lncARNs possèdent une faible conservation de leur séquence, ce qui est difficile de leur identifier une fonction particulière. De nombreux lncARNs disposent d'éléments répétés tels que Long Interspersed Nuclear Elements (LINE) ou Short Interspersed Nuclear Elements (SINE) (Mathieu et al., 2014). Les lncARNs sont classés selon leur taille (s'ils dépassent 10000 bases on parlera de macro-lncARN) ou leur localisation par rapport au gène codant. Ainsi, on aura des lncARNs pouvant être intragéniques, c'est-à-dire chevauchant partiellement les séquences d'un gène codant, ou intergéniques situés entre deux gènes codants (Mathieu et al., 2014). Les lncARNs intergéniques seront notés lincARNs. Les lncARNs intragéniques peuvent être classés en lncARN sens ou antisens, bidirectionnels et/ou introniques et divergents (Mathieu et al., 2014).

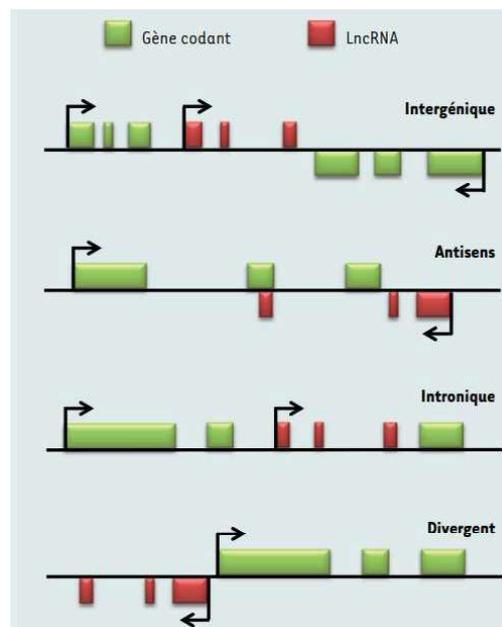


Figure 28 : Les principaux lncARNs (Mathieu et al., 2014)

Les **lncARNs antisens** sont définis par les transcrits dits « antisens naturels » (NAT) qui sont eux-mêmes divisés en 2 catégories ; les cis-NAT qui vont agir sur l'expression des transcrits sens correspondants et les trans-NAT qui vont moduler l'expression de gènes non appariés issus d'autres sites génomiques (Morillon, 2018).

Les **lncARNs introniques** sont des lncARNs situés dans l'intron d'un gène codant et auraient ainsi un rôle de régulateur positif de l'épissage du gène ou de sa transcription (Morillon, 2018).

Les **lncARNs divergents**, comme leur nom l'indique, vont être transcrits de façon divergente au promoteur d'un gène codant (Mathieu et al., 2014).

Les **lncARNs bidirectionnelles** sont classés en 3 groupes ; les promoter associated RNA (paARNs), les Long Upstream Antisense Transcript (LUATs) et les upstream antisense (uaARNs). Ainsi, ils seraient impliqués dans le développement ou la régulation du cycle cellulaire (Morillon, 2018).

Enfin, il existe des lncARNs qui vont chevaucher des ARNm.

Une question se pose, quelles sont les fonctions des lncARNs dans les processus physiologiques ?

De prime abord, leur principale fonction est de moduler l'expression des gènes. Ainsi, ils permettent le maintien de la différenciation cellulaire, la régulation du cycle cellulaire, la réponse immunitaire et la pluripotence des cellules souches embryonnaires (Mathieu et al., 2014).

Pour mieux comprendre leurs fonctions, les lncARNs vont être classés par fonction :

✓ **Les lncARNs échafaudage**

Ces lncARNs peuvent agir en cis ou en trans selon leur site de transcription (Morillon 2018). Dans la littérature, on les connaît comme pouvant s'associer à de nombreux complexes d'histones, de modifications d'ADN et de remodelage de nucléosomes. Ces complexes sont connus pour réorganiser les domaines de la chromatine, ils permettent donc la transcription, la recombinaison, la réparation et la maturation de l'ADN (Morillon, 2018). Parmi ces lncARNs échafaudage, HOX transcript antisense RNA (HOTAIR), il va réprimer la transcription des gènes HOXD en recrutant les complexes répresseurs Polycomb repressive Complex 2 (PRC2) et LySine Demethylase 1 (LSD1) (Mathieu et al., 2014).

✓ **Les lncARNs architecturaux (arcARNs)**

Ils représentent une sous classe des lncARNs échafaudage. Un de leur rôle principal est l'assemblage de sous-structures nucléaires particulières (Morillon, 2018). De plus, ils vont modifier l'expression des gènes en séquestrant des protéines régulatrices. Un exemple de ces arcARNs est le lncARN Nuclear Paraspeckle Assembly Transcript 1 (NEAT1).

✓ **Les lncARNs « guides »**

Ils auront pour principale fonction de recruter des complexes RiboNucleo Particle (RNP) dans des régions chromatiniennes spécifiques (Morillon, 2018).

✓ **Les lncARNs « leurres »**

Certains joueront le rôle de riborépresseurs pour les activités enzymatiques tandis que d'autres agiront comme des riboactivateurs. Le lncARN Growth-Arrest-Specific transcript 5 (GAS5) est un lncARN riborépresseur pour les récepteurs des glucocorticoïdes (GR), il va agir comme un leurre en imitant leurs éléments de réponse aux glucocorticoïdes présents sur l'ADN (GRE). L'interaction GAS5/GR empêche que GR se lie au motif GRE induisant ainsi une diminution de la transcription des gènes régulés par GR contrôlant ainsi la survie cellulaire, le métabolisme et la réponse aux stimuli apoptotiques (Morillon, 2018).

✓ **Les lncARNs compétiteurs des ARN endogènes (ceARN)**

Aussi appelés lncARNs éponges, ils comprennent les circular RNA (circARN). Ils agissent par compétition pour la liaison et le contrôle post-transcriptionnel (Morillon, 2018).

✓ **Les lncARNs précurseurs de miARNs**

Ils vont servir de précurseurs pour des ARN régulateurs dont ceux impliqués dans la voie ARN interférence (ARNi) (mi/si/piRARN) (Morillon, 2018). Parmi eux, H19 qui va agir comme un riboactivateur favorisant l'activité de la protéine de liaison à l'ARN, la Protéine Régulatrice d'épissage de type K (KSRP), en interagissant avec pour empêcher la différenciation myogénique (Morillon, 2018). Ainsi, lors de la différenciation des muscles squelettiques, H19 sera mûri en miARN, ce dernier assurera le contrôle post-transcriptionnel des facteurs Smad de transcription anti-différenciation (Morillon, 2018).

En plus des rôles évoqués précédemment, beaucoup de lncARNs participent à la formation des ARNm en ayant un rôle sur le transport, l'épissage, la traduction et la dégradation des ARNm (Mathieu et al., 2014).

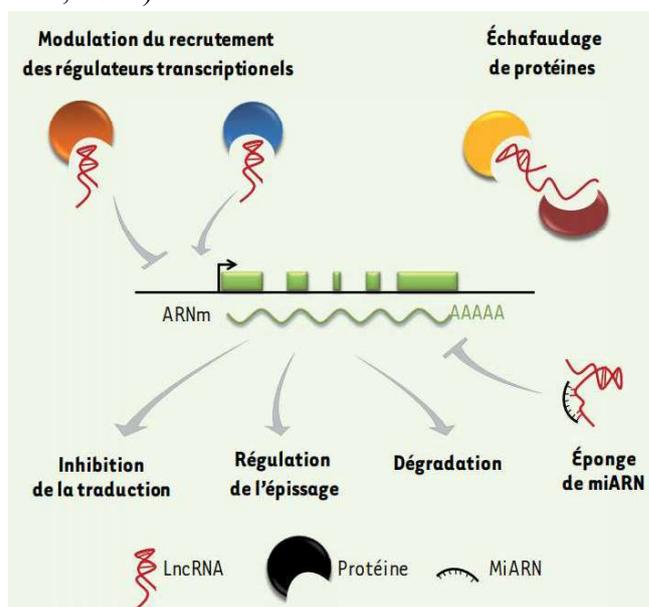


Figure 29 : Mécanismes d'actions des lncARNs (Mathieu et al., 2014)

De même, les lncARNs ont été identifiés comme ayant un rôle majeur dans le développement. Ainsi, ils agissent dans le développement du SNC, du cerveau, du cœur, des cellules du sang, de la peau et adipeuses (Morillon, 2018).

Tableau 9 : Exemples de lncARNs et leurs rôles

LncARN	Rôle
MALAT1	Régule la formation des synapses
HAR1A	Développement du cerveau
Fendrr et Braveheart	Développement cardiaque
Linc MD1	Différenciation des myoblastes
TINCR	Différenciation des kératinocytes

Outre ces fonctions, les lncARNs ont un rôle bien connu dans l'inactivation du chromosome X. X-Inactive Specific Transcript (XIST) est un lncARN impliqué dans l'inactivation du chromosome X chez les femelles. Ainsi, XIST va exercer son activité sur le chromosome X en induisant la formation d'hétérochromatine inactive pour la transcription (Mathieu et al., 2014). De plus, XIST va interagir avec le complexe répresseur Polycomb 2 (PRC2) ce qui va participer au maintien de l'inactivation du chromosome X.

Enfin, comme les miARNs, les lncARNs ont un rôle dans le cancer. En effet, de nombreuses études suggèrent que les lncARNs agiraient comme des suppresseurs de tumeurs (Morillon, 2018). Ainsi, une modification de leur expression aurait des conséquences sur l'apparition de tumeurs.

De par leur multitude d'actions, les lncARNs sont utilisés marqueurs diagnostiques dans de nombreux cancers. Par exemple, HOTAIR, dont la présence en excès est reliée à la présence de métastases, est considéré comme un marqueur de mauvais pronostic des cancers hépatiques et du sein. Enfin, ils pourraient être utilisés en thérapeutique mais la recherche n'en n'est qu'à ses débuts.

II-3-4-Autres mécanismes épigénétiques

En plus des principales modifications épigénétiques vues précédemment, nous allons étudier brièvement 3 autres mécanismes.

Le 1^{er} est le rôle des **prions** dans l'héritage épigénétique. Les prions sont des glycoprotéines présentes dans quasiment tous les types cellulaires et plus particulièrement dans les cellules du SNC (Lehmann, 1996). Ils sont synthétisés à partir du gène PRNP présent sur le chromosome 20 (Lehmann, 1996).

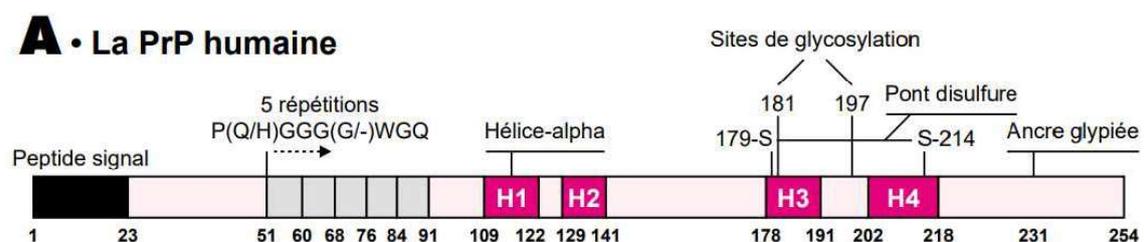


Figure 30 : Structure de la protéine Prion (PrP) (Lehmann, 1996)

Le mot Prion est un diminutif de *proteinaceous infectious particles*. La protéine Prion activée (PrP^c) possède un rôle dans les processus de différenciation, d'adhésion et dans le développement du SN. La forme mutée de la protéine Prion, PrP^{Sc}, est responsable des encéphalopathies spongiformes humaines (maladie de Creutzfeldt Jacob, le syndrome de Kuru...). Le PrP^{Sc} va s'accumuler en structures amyloïdes responsables des maladies citées précédemment. PrP^c et PrP^{Sc} possèdent la même séquence en acides aminés, ce qui les différencie est leur conformation dans l'espace (Brigitte et Chrétien, 2005). La PrP^c est riche

en hélice α alors que la protéine PrP^{Sc} est riche en feuillet β . La protéine PrP^{Sc} serait elle-même l'agent infectieux et induirait un changement de conformation de PrP^c (Brigitte et Chrétien, 2005). Ainsi, les protéines Prions agissent comme un mécanisme épigénétique. En effet, ces mécanismes sont capable de transmettre leur conformation à une autre protéine (PrP^{Sc} à PrP^c) et par conséquent de modifier leur fonction (Crozet et Lehmann, 2007). De plus, les Prions sont capables d'auto-entretenir la réaction biochimique responsable de leur changement de conformation, réaction héritée à travers la division cellulaire (Sweatt et al., 2013).

Le second mécanisme épigénétique est le **remodelage de la chromatine**. Ce remodelage va ainsi faciliter la transcription des gènes. Il se fait par l'intermédiaire de complexes qui vont faciliter l'accès à la fibre nucléosomique de transcription permettant ainsi de stimuler son activité (Cau et Seïte, 2009). Ces complexes de remodelage sont recrutés par les protéines du complexe Thrithorax qui ont un rôle dans l'activation de la transcription. Les histones acétylées vont être désorganisées par les complexes de remodelage de la chromatine, libérant ainsi un segment d'ADN sur lequel pourra se fixer des facteurs régulant la transcription et le complexe de transcription (ARN polymérase II) (Cau et Seïte, 2009). Parmi les familles de complexe de remodelage de la chromatine que va recruter le complexe Trithorax, on peut citer SAGA qui associe diverses enzymes dont une histone acétyl transférase. Ce complexe SAGA de remodelage de la chromatine permettra de moduler la conformation de la chromatine et participera à l'activation du complexe de transcription (Cau et Seïte, 2009).

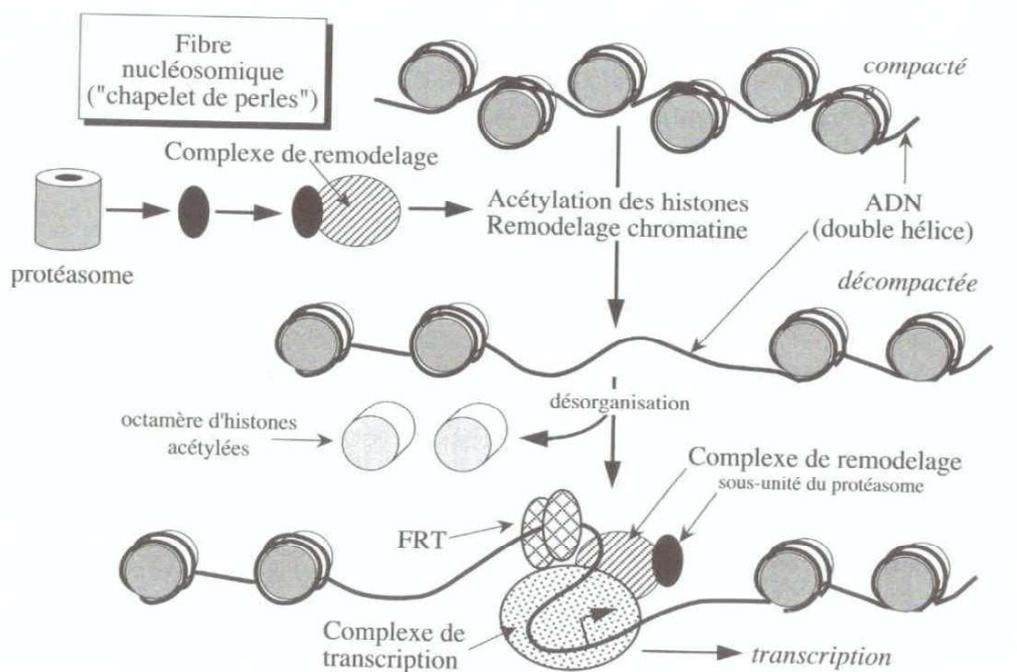


Figure 31 : Le remodelage de la chromatine (Cau et Seïte, 2009)

Le dernier mécanisme épigénétique évoqué fait intervenir des protéines, les **protéines du groupe Polycomb (PcG)**. Ce groupe de protéines est subdivisé en 2 catégories ; Polycomb repressive complex 1 (PRC1) et PRC2 (Schuettengruber et al., 2017). Ce dernier, PRC2, sera responsable de la méthylation de la lysine 27 de l’histone H3, inhibant ainsi la transcription. Par l’intermédiaire de cette marque épigénétique, on assistera au recrutement de PRC1 pour renforcer la répression des gènes cibles (Schuettengruber et al., 2017). PRC1 exercera son action soit par interaction avec les facteurs de transcription au niveau du promoteur du gène cible, soit par compaction de la chromatine. PRC2 est soumis à diverses régulations dont une régulation par les lncARNs. Autre cible de Polycomb, le gène HOX qui va être fortement régulé lors du développement. De manière générale, les protéines du groupe Polycomb répriment la transcription de gènes lors du développement.

II-3-5-Interactions des mécanismes épigénétiques entre eux

Comme nous avons pu le voir précédemment, de nombreux mécanismes épigénétiques agissent sur le contrôle de la transcription des gènes. En plus de réguler cette transcription, tous ces mécanismes épigénétiques vont interagir entre eux comme le montre la figure 32.

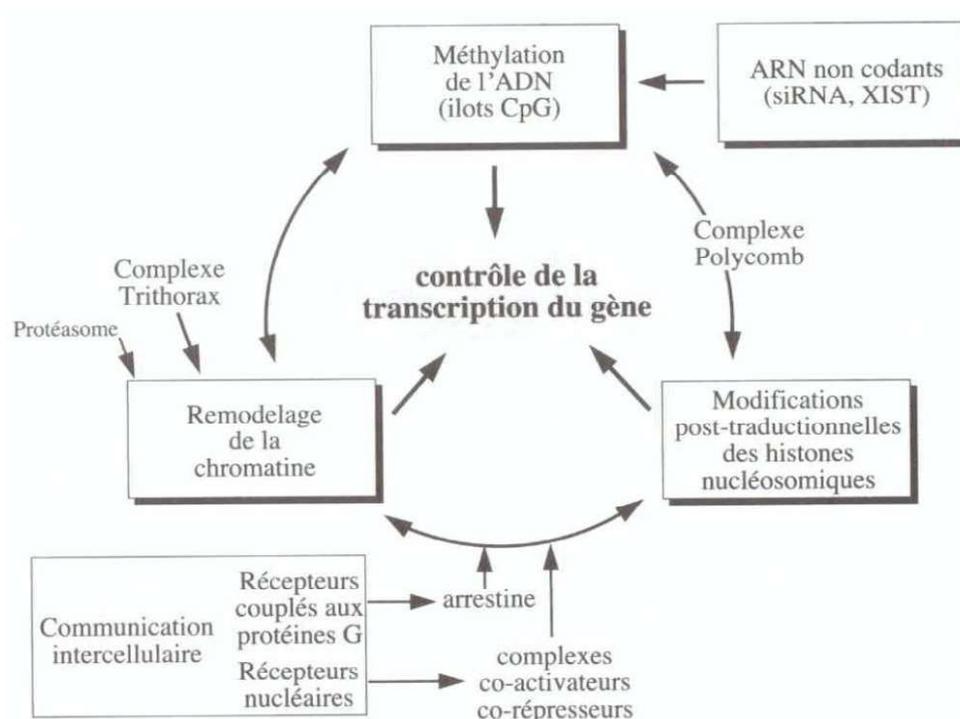


Figure 32 : Interactions de tous les mécanismes épigénétiques (Cau et Seïte, 2009)

III-Le scandale de la Dépakine®

III-1-Présentation et historique de ce scandale

Le scandale de la Dépakine® est révélé au monde en 2011 par Marine Martin, alors mère de deux enfants et éducatrice de l'Education Nationale. Rien ne prédestinait cette jeune femme à devenir lanceuse d'alerte. En effet, son fils Nathan naît en 2002 avec une malformation des membres, et à l'âge de 2 ans, on lui explique qu'il souffre de troubles autistiques importants. Alors en 2009, cette maman épileptique et traitée par Dépakine® depuis l'âge de 10 ans, tape sur son moteur de recherche « médicaments dangereux » et « grossesse ». Suite à cette recherche, son monde s'effondre, la Dépakine® est le deuxième médicament le plus dangereux pendant la grossesse. Elle découvre que depuis les années 80 les risques du médicament sont connus pendant la grossesse, or, aucun médecin ou même la notice ne lui font part de ces informations pendant ses deux grossesses, une en 1999 et une en 2002. En effet, ce n'est qu'en 2006 qu'apparaît sur la notice que la Dépakine® est déconseillée chez la femme enceinte, or la Dépakine® est commercialisée depuis 1967 par le laboratoire Sanofi. Ainsi, en 1986, le laboratoire mentionne juste dans sa notice « prévenir votre médecin si vous êtes enceintes ». En 2000, il sera précisé que « le traitement devra éventuellement être adapté et une surveillance particulière devra être mise en route » sans pour autant préciser pourquoi une surveillance particulière s'impose. Et en 2006 arrive enfin la mention « déconseillée pendant la grossesse ». Si les patientes ne sont pas informées, qu'en est-il du corps médical ? Qu'est-ce que le laboratoire fait apparaître dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ? Dans le RCP de 1986, il est dit que pour tous les antiépileptiques confondus, on observe un taux global de malformations 2 à 3 fois supérieur à celui de la population. Concernant la Dépakine®, il est affirmé que des effets tératogènes sont observés chez l'animal mais que le risque de malformations chez l'homme est de 1%, par conséquent, il est ainsi dit que « chez une femme épileptique traitée par Dépakine®, il ne semble pas légitime de déconseiller une procréation. Pendant la grossesse un traitement antiépileptique efficace par Dépakine® ne doit pas être interrompu ». En 1997, le RCP relate des cas de dysmorphies faciales et de poly malformations. Ce n'est qu'en 2006 que le laboratoire va prendre un tournant complet et déconseiller l'utilisation de la Dépakine® pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans moyen de contraception efficace car cela entraînerait un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale. De plus, ils précisent que les données épidémiologiques n'ont pas mis en évidence une diminution du quotient intellectuel (QI) chez les enfants exposés *in utero*, ils relatent juste un « recours à

l'orthophonie ou au soutien scolaire plus fréquent ». Ce n'est qu'en 2010 que le RCP fait part de l'augmentation du risque d'autisme pour la première fois. Nous verrons dans le III-2-2 l'évolution de la littérature scientifique au fil de toutes ces années.

Une question subsiste, depuis quand Sanofi sait ? Selon Marine Martin, dès 1967 ils observent des effets tératogènes sur les souris et dès les années 1980 ils seraient au courant du risque d'autisme. Ainsi, pour s'attaquer à ce géant pharmaceutique, elle crée en 2011 l'Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant (APESAC) et s'arme de l'aide de l'avocat Charles-Joseph Oudain pour être entendue. Ainsi, sous l'influence de cette lanceuse d'alerte, Marisol Touraine alors Ministre de la Santé, saisit l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) en 2015 et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en 2016 pour une évaluation des risques.

Ainsi, d'après l'IGAS, entre 2006 et 2014, 450 enfants seraient nés avec des malformations congénitales. De plus, l'IGAS révèle une certaine inertie des autorités sanitaires nationales, de l'Agence européenne et des laboratoires. En effet, ce n'est qu'en 2006 qu'apparaît dans le RCP français la mention des retards de développement alors que le laboratoire l'avait proposée dès 2003 et qu'elle avait été retenue dans d'autres pays dès 2003-2004.

Selon l'étude observationnelle sur les données du Système National Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) menée par l'ANSM, 14 322 grossesses auraient été exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014. Parmi ces grossesses, 61% ont eu pour dénouement la naissance d'un ou plusieurs enfants, 30% de ces grossesses se seraient soldées par une interruption volontaire ou médicale de grossesse, 8% par une fausse couche spontanée (FCS) ou une grossesse extra-utérine et 1% par la naissance d'un enfant mort-né. En recoupant les données de l'IGAS et de l'ANSM, il a ainsi été démontré que le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles graves du développement et du comportement tels que l'autisme, des troubles psychomoteurs, des troubles du langage ou des troubles de l'attention chez l'enfant à naître.

De son côté, Marine Martin et son association possèdent aussi une base de données qui répertorie 6570 victimes, 1477 avortements et 152 décès.

Ce scandale repose donc sur le manque de transparence du laboratoire, des autorités de santé et des médecins, il est résumé dans la figure ci-dessous.

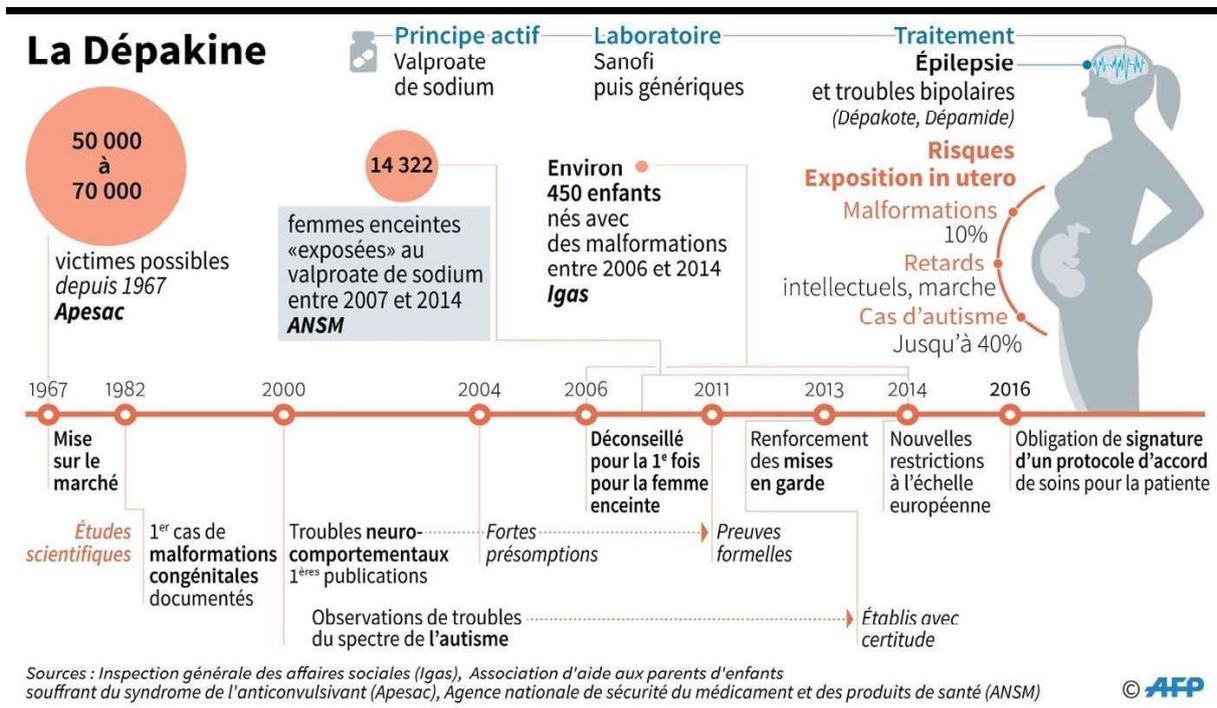


Figure 33 : Le scandale de la Dépakine® résumé en quelques dates [21]

En plus de ce scandale, un second scandale naît alors. Il s'agirait des conséquences de la Dépakine® sur la deuxième génération (petits-enfants des mères traitées par la Dépakine®). En effet, l'APESAC recense 149 enfants issus de la deuxième génération présentant des troubles neuro-développementaux. Concours de circonstances ou lien de cause à effet ? C'est ce que nous essaierons de voir dans le paragraphe III-2-2. Ainsi, pour évoquer ce second scandale sanitaire, l'APESAC a créé le flyer suivant.

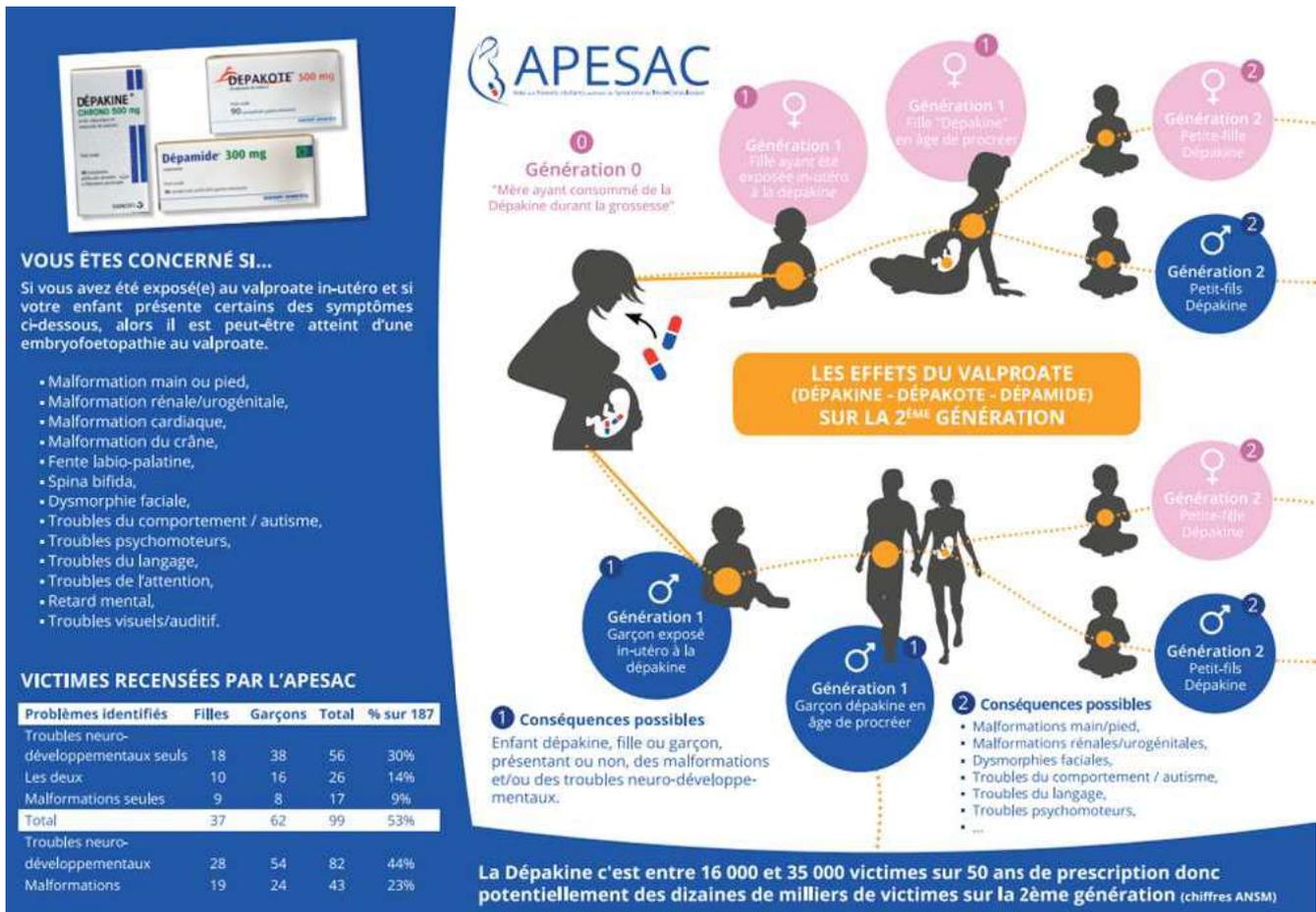


Figure 34 : Le deuxième scandale de la Dépakine® [22]

Enfin, dernier scandale dans ce scandale, Sanofi refuse d'indemniser les victimes. Pour le moment, seul l'Etat indemnise les victimes alors que Sanofi est reconnu responsable à 70%. En effet, selon le laboratoire, le dispositif d'indemnisation mis en place ne prend pas en compte que Sanofi aurait alerté les autorités sanitaires il y a 30 ans concernant le risque de malformations et le risque neuro-développemental en 2003.

III-2-Données scientifiques liant l'acide valproïque à l'épigénétique

III-2-1-Présentation détaillée de l'acide valproïque

La découverte de l'acide valproïque se fit de manière fortuite. En effet, au tout début il était utilisé comme solvant, connu sous le nom d'acide N-dipropylacétique, pour des molécules peu solubles dans l'eau mais supposées actives. Puis les chercheurs lui trouvèrent certaines propriétés pharmacocinétiques qui pouvaient le faire appartenir au groupe des neuroleptiques (Meunier et al., 1963). Il s'en suit alors la naissance de l'acide valproïque en 1967. Ce dernier est commercialisé sous le nom de Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®. Il est utilisé aussi bien

pour traiter l'épilepsie que les troubles bipolaires. Après administration orale, l'acide valproïque présente une biodisponibilité sanguine proche de 100%. Son volume de distribution est essentiellement le sang et les liquides extracellulaires. Il diffuse dans le cerveau et le LCR. Sa demi-vie est de 15 à 17h. On obtient une efficacité thérapeutique pour des concentrations comprises entre 40 et 100 mg/L. L'équilibre de la concentration plasmatique est obtenu au bout de 3-4 jours. La fixation protéique de l'acide valproïque est très importante, saturable et dose-dépendante. Son excrétion est majoritairement urinaire après métabolisation par glucuro-conjugaison et bêta-oxydation. L'action anti-convulsivante de l'acide valproïque est expliquée par le fait que le taux de GABA (neurotransmetteur inhibiteur) augmente après administration de l'acide valproïque.

Certes l'acide valproïque possède de nombreuses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques mais qu'en est-il de son interaction avec les histones et les conséquences ?

L'acide valproïque est un inhibiteur des histones désacétylases (iHDAC) capable d'induire l'expression de gènes non souhaités. De plus, il est responsable de l'hyperméthylation des histones H3 et H4. Il a ainsi été démontré que l'hyperméthylation des histones H3 et H4 dans le cerveau embryonnaire de souris exposés à l'acide valproïque en pré-natal conduisait à la naissance de souris autistes (Nicolini et Fahnestock, 2018). Cependant, l'acide valproïque par d'autres mécanismes pourrait aussi être responsable de trouble du comportement de type autiste. En effet, il aurait un impact sur le remodelage des neurones en développement et la croissance axonale des neurones en inhibant indirectement la glycogène synthase kinase 3 β (GSK3 β), promouvant ainsi la voie de signalisation Wnt. Cette dernière est impliquée dans la régulation de la différenciation des neurones et la structuration du cortex cérébral. L'acide valproïque va ainsi activer la voie Wnt perturbant de ce fait les périodes spatio-temporelles du développement du cerveau embryonnaire qui sont indispensables à la réalisation des réseaux neuronaux normaux. De plus, l'acide valproïque en inhibant GSK3 β va favoriser l'activation de la β -caténine qui est un médiateur clé de Wnt. Une fois activée, la β -caténine va réguler Ras qui a son tour va augmenter les niveaux de protéines Extracellular signal-regulated kinases (ERK) phosphorylées (Nicolini et Fahnestock, 2018). Cette phosphorylation aura pour conséquence de réduire la différenciation des cellules neuronales et d'inhiber leur prolifération. Enfin, l'acide valproïque inhibe les GABA transaminases, enzymes responsables de la dégradation du GABA, et renforce l'activité de l'acide glutamique

décarboxylase, enzyme synthétisant le GABA. Ainsi, des modifications dans le niveau de production du GABA dû à l'acide valproïque lors du développement cérébral pourrait modifier le développement des circuits neuronaux et entraînerait des troubles du comportement tel que l'autisme (Nicolini et Fahnstock, 2018).

III-2-2-Preuves scientifiques (clinique et pré-clinique)

Comme dans tout scandale, deux sources d'informations s'affrontent ; les médias qui essaient de faire le buzz en relatant des faits avérés ou non, et la littérature scientifique qui rapporte des faits tels qu'ils ont été observés lors de diverses études. Ainsi, pour cette partie, nous nous intéresserons à ce duel, média *VS* littérature scientifique, afin de savoir exactement de quoi on parle quand on parle du scandale de la Dépakine®.

D'après le journal *Le Fakir*, publié le 1^{er} Mars 2017, le laboratoire Sanofi sait ou peut se douter qu'en 1986 son médicament est responsable de malformations. En recherchant dans la littérature scientifique des années 80, il est vrai que de nombreux travaux sont publiés sur les risques tératogènes de la Dépakine®. En effet, en 1980, un premier article démontre le caractère tératogène de l'acide valproïque sur les animaux (Brown et al., 1980). En 1982, Elisabeth Robert et Pierre Guibaud, répertorient entre 1979 et 1982, 72 cas d'enfants nés avec un défaut de fermeture du tube neurale dont 9 sont issus de mères traitées par Dépakine® (Robert et Guibaud, 1982). Ils terminent leur étude en suggérant le caractère tératogène de la Dépakine® sur l'Homme. En 1984, l'étude *The Fetal Valproate Syndrome* décrit 7 enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque. Les chercheurs observent dans les 7 cas des malformations de type hypospadias, une longue lèvre supérieure munie d'un philtrum relativement peu profond, un petit nez retroussé, des plis épicanthiques... (DiLiberti et al., 1984). De même, respectivement en 1987 et 1988, l'étude *Fetal Valproate syndrome : is there a recognisable phenotype ?* (Winter et al., 1987) et l'étude *Verification of the fetal valproate syndrome phenotype* (Ardinger et al., 1988) décrivent de nouvelles malformations telles que la microcéphalie, les narines antéversées, un pont nasal plat, des malformations cardiaques... Suite à ces articles, apparaît le terme d'embryo-foetopathie au valproate. Ce terme regroupe une dysmorphie faciale caractéristique, des anomalies congénitales et un retard de développement. Alors oui, on peut supposer que fin des années 80, Sanofi avait connaissance de toutes ces données. Or, le RCP du médicament ne changera qu'en 1997 en évoquant des

cas de dysmorphies faciales sans pour autant déconseiller le médicament chez la femme enceinte.

Mais qu'en est-il de l'autisme ? Selon Marine Martin, qui a eu accès aux données de pharmacovigilance de Sanofi, ils savent dès les années 80. Nous ne pourrions malheureusement pas vérifier cette information. Cependant, en recherchant dans la littérature scientifique, on constate que dès 1988, Ardingier et son équipe remarque que 71% des enfants exposés à l'acide valproïque en monothérapie ont des troubles neurologiques ou un retard de développement (Ardinger et al., 1988). De même, en 1994 des troubles du spectre autistique sont également observés chez des enfants danois nés entre 1996 et 2006 (Christianson et al., 1994). Dans les années qui ont suivi, de nombreuses études décrivent des cas de dysmorphies faciales associés à des troubles autistiques chez des enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque (Moore et al., 2000) (Bescoby □ Chambers et al., 2001).

Quant à lui, le rapport de l'IGAS publié en 2015 affirme les dates suivantes :

- dès 1982 des cas de malformations congénitales sont documentés.
- à partir de 2000, on assiste aux premières publications concernant les troubles neurodéveloppementaux (baisse de QI). En 2004, les présomptions se renforcent et en 2011 les preuves deviennent formelles.
- en 2013, les troubles du spectre autistique sont établis avec certitude. Ces troubles sont 5 à 6 fois plus fréquents que dans la population générale.

À la vue de toutes ces études, il est difficile de croire que Sanofi ne connaissait pas les effets indésirables de son médicament depuis 1982 et il est donc inconcevable de voir qu'il aura fallu attendre 2006 pour que le retard de développement soit inscrit dans la notice et 2010 pour que le risque d'autisme soit enfin évoqué.

Concernant les chiffres de ce scandale, sont-ils avérés ou gonflés ?

L'APESAC affirme que le nombre de victimes depuis 1967 s'élèverait de 50 000 à 70 000, chiffre repris par les médias dont le journal *Le populaire du centre*. Que dit la littérature ? L'IGAS en 2015 rapporte que 450 enfants nés de mères traitées par la Dépakine[®] ou ses dérivés, sont nés avec une malformation congénitale entre 2006 et 2014. L'ANSM rapporte en août 2016 que 14 322 grossesses auraient été exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014. En juillet 2017, un nouveau rapport de l'ANSM qui indique que 2 150 à 4 100 enfants sont nés avec une malformation congénitale majeure (MCM) entre 1967 et 2016 alors que

leur mère prenait de l'acide valproïque. Enfin, en juin 2018, l'ANSM affirme qu'entre 16 600 et 30 400 enfants nés de mères traitées par la Dépakine® ou ses dérivés pourraient avoir été atteints de troubles neuro-développementaux entre 1967 et 2016. À la suite de ces rapports, l'ANSM ajoute que ces divers chiffres ne peuvent être additionnés car certains enfants peuvent cumuler plusieurs handicaps. Malgré les recommandations de l'ANSM, nous allons les additionner afin d'éclaircir ce chiffre donné par l'APESAC. En prenant la fourchette basse et la fourchette haute de ces chiffres et en extrapolant le nombre de 450 malformations congénitales de 1967 à 2006, on obtient respectivement un nombre de victimes compris entre 21 160 et 36 900. Nous sommes donc loin des 50 000 à 70 000 victimes possibles annoncées par l'APESAC sachant que dans ces chiffres plusieurs enfants peuvent être comptés 2 ou 3 fois s'ils cumulent plusieurs handicaps. J'ai donc contacté Marine Martin afin d'y voir plus claire. Cette dernière m'a affirmée que le chiffre de 50 000 à 70 000 était la première estimation faite par l'APESAC et l'épidémiologiste Catherine Hill. Dans son livre paru en 2017, Marine Martin reprend les chiffres de l'ANSM avec un nombre des victimes potentielles de 14 000 à 30 000 mais selon elle ces chiffres sont sous-estimés et elle conforte donc l'idée de sa première estimation.

Comme nous avons pu le voir dans la partie III-1, le scandale de la Dépakine® c'est aussi le fait que des conséquences seraient observées sur la 2^{ème} génération. En effet, l'Apesac recense 149 enfants issus de la deuxième génération présentant des troubles neuro-développementaux. Que nous dit la littérature scientifique à ce sujet-là ? En 2016, l'étude *The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy* rapporte des faits surprenants. En effet, pour leur étude, ils couplent des femelles F0 exposées à l'acide valproïque avec des mâles F0 naïfs. Puis, ils prennent les mâles F1 qu'ils font accoupler avec des femelles naïves F1. De même, ils récupèrent les mâles F2 pour les accoupler avec des femelles naïves F2 afin d'obtenir la 3^{ème} génération (Choi et al., 2016). Plusieurs conclusions s'imposent à la suite de cette étude. Tout d'abord, les chercheurs observent que les effets tératogènes sont observés uniquement sur la génération F1. De plus, ils notent que des comportements similaires à l'autisme peuvent être transmis par le père de la 1^{ère} à la 3^{ème} génération. Enfin, ils tombent d'accord pour dire que les changements épigénétiques induits par l'acide valproïque s'impriment dans la lignée germinale et sont transmis aux générations suivantes (Choi et al., 2016). De plus, de nombreuses études réalisées sur des souris femelles témoignent des modifications épigénétiques engendrées par l'exposition à l'acide valproïque et transmises à leur descendance (Tung et Winn, 2010),

(Tanoshima et al., 2015), (Fujimura et al., 2017). Devant toutes ces données sur la souris, il semble légitime de se demander si l'acide valproïque a un effet transgénérationnel ou non sur l'Homme. Cependant, il semble important d'avoir en tête que l'environnement dans lequel nous vivons est un des facteurs pouvant induire des modifications épigénétiques. L'APESAC recense 149 cas d'enfants atteints lors de la 2^{ème} génération mais dans quelles conditions ces cas ont-ils été répertoriés ? Leur a-t-on demandé les antécédents médicaux de leur famille, leurs conditions de vie, ce qu'ils mangent, où ils habitent, leur travail... ? Autant de facteurs qui peuvent entraîner des modifications épigénétiques et par conséquent pourraient être des biais au recensement des cas. Comme précédemment, j'ai contacté Marine Martin pour avoir des réponses à mes questions. Elle m'a affirmée que le recensement des cas se faisait sur simple déclaration des parents. Ainsi, les antécédents médicaux sont pris en compte mais pas l'environnement. Selon elle, il est nécessaire qu'une étude scientifique soit menée afin que tous les paramètres puissent être pris en compte, et ainsi éviter les biais, car son association ne peut couvrir autant de données. Une chercheuse lyonnaise s'est vue refuser son projet de recherche sur le potentiel effet de la Dépakine[®] sur la 2^{ème} génération par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique Nationale. Le Ministère de la Santé n'a-t-il pas tout intérêt à refuser les projets de recherche sur ce sujet ? En effet, si les conséquences sont avérées sur la 2^{ème} génération, le nombre de victimes augmentera et par conséquent le nombre de victimes à indemniser aussi, rappelons que l'Etat est reconnu coupable à 30% de ce scandale. Enfin, il semble légitime de préciser que ce que l'on observe chez la souris n'est pas forcément reproductible chez l'Homme et *vice-versa*, on ne peut pas extrapoler aussi facilement de telles données.

Dernière preuve scientifique à opposer à ce que nous disent les médias, l'histoire de la dose. C'est peut-être là que réside tout le fond du problème, à aucun moment les médias n'évoquent la dose. En effet, la littérature scientifique est très condensée à ce sujet-là tandis que les papiers des journalistes en sont carencés. Trois études montrent bien l'importance de la dose et les conséquences sur les malformations congénitales ou les troubles autistiques. En effet, plus la dose augmente, plus les risques de MCM et de comportements autistiques augmentent comme le montre les trois tableaux suivants :

Tableau 10 : Conséquences de la dose d'acide valproïque sur le nombre de malformations congénitales observées chez l'Homme, adapté de (Tomson et al., 2011).

Dose d'acide valproïque	Taille de l'échantillon	Malformations congénitales de la naissance à 2 mois	Malformations congénitales de la naissance à un an	Enfants sans malformations congénitales
< 700 mg/J	431	18 (4,2%)	24 (5,6%)	306
700 mg à 1500 mg/J	480	43 (9%)	50 (10,4%)	316
> 1500 mg/J	99	23 (23,2%)	24 (24,2%)	63

De même, l'étude de l'ANSM publiée en avril 2019 nous précise quant à elle que le risque malformatif est multiplié par 4 ou 5 après une exposition *in utero* à l'acide valproïque. Cependant, elle précise également que ce risque est dose-dépendant.

Tableau 11 : Résumé des conséquences de la dose d'acide valproïque sur les comportements autistiques observés chez le rat et la souris, adapté de (Nicolini et Fahnestock, 2018).

Espèce	Dose et type d'injection	Jour d'injection de l'acide valproïque	Conséquences
Rats Wistar	600 mg/kg Injection unique en intra-péritonéale (IP)	12,5ème jour embryonnaire	Diminution du nombre d'explorations sociales, diminution de la sensibilité à la douleur, diminution des activités exploratoires, augmentation des activités locomotrices, répétitives et stéréotypées, augmentation de la sensibilité aux stimuli non douloureux, augmentation de l'anxiété, maturation et développement moteur retardé
Rats Wistar	500 mg/kg Injection unique en IP	12,5ème jour embryonnaire	Diminution du comportement de joueur, diminution de l'exploration sociale, évitement des interactions sociales, augmentation de la peur, augmentation des comportements répétitifs et de l'anxiété
Rats Sprague-Dawley	400 mg/kg Injection unique en sous-cutanée (SC)	12ème jour embryonnaire	Manque de sociabilité et de nouveauté sociale
Souris ICR	300 mg/kg Injection unique en SC	10ème jour embryonnaire	Manque de sociabilité, diminution des interactions sociales, construction de nids, augmentation des fouilles répétitives

Les résultats de ce tableau sont également confirmés par le rapport de l'ANSM publié en avril 2019 qui nous précise qu'un rapport dose-effet a été rapporté pour l'acide valproïque dans 6 études et que les doses élevées (800 à 1000 mg/J ou plus) sont associées à un moins bon

développement cognitif de l'enfant. De plus, ils précisent que pour des doses inférieures à 800 mg/J la diminution du QI global n'est pas significative mais elle reste significative pour le QI verbal.

L'étude *Adverse effects of prenatal and early postnatal exposure to antiepileptic drugs : validation from clinical and basic researches*, compare quant à elle des résultats obtenus sur des rongeurs aux données répertoriées dans les registres internationaux des antiépileptiques. Cette étude publiée en 2017 nous rappelle que l'incidence du risque malformatif sur la population générale est plus élevée lorsque l'acide valproïque est administré lors du 1^{er} trimestre à forte dose en association avec d'autres antiépileptiques (Fujimura et al., 2017). De plus, elle affirme clairement une relation dose-dépendance des MCM à une exposition prénatale à l'acide valproïque. Elle constate également, que l'incidence est beaucoup plus élevée (23%) lorsque l'acide valproïque est administré à 1500 mg/J ou des doses plus élevées (Fujimura et al., 2017). De même, cette étude compare les effets chez les rongeurs et les effets sur l'Homme comme présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12 : Comparaison des résultats obtenus chez les rongeurs et des cas répertoriés dans les registres internationaux des antiépileptiques, adapté de (Fujimura et al., 2017).

	Etudes chez les rongeurs		Etudes cliniques sur l'Homme	
	Effets structuraux	Effets neurofonctionnels	Effets structuraux	Effets neurofonctionnels
Exposition à l'acide valproïque	Défaut de fermeture du tube neural Neurones néocorticaux augmentés Augmentation de l'expression des protéines régulatrices NPC du cycle cellulaire Apoptose cérébrale embryonnaire	Comportements de type autiste	Augmentation des MCM dose-dépendant Epaississement des néocortices	Diminution du QI dose-dépendant Risque accru de déficience neurodéveloppemental

NPC : Cellules Progénitrices Neurales

Pour finir, cette étude nous rappelle que l'extrapolation des résultats obtenus chez l'animal ne peut se faire à l'Homme. Effectivement, chaque espèce possède des caractères propres et ce qui est vrai chez une espèce ne l'est pas forcément chez une autre.

Enfin, il me semble important de rappeler la posologie d'acide valproïque chez l'Homme. Chez l'adulte de plus de 17 ans, la posologie est de 20 à 30 mg/kg/J, répartis en une ou deux

prises. Dans toutes les études que nous avons vues, les doses administrées aux rongeurs varient de 300 à 600 mg/kg en une injection unique, soit 15 à 20 fois la dose administrée chez l'Homme. De ce fait, il est encore plus difficile d'extrapoler les résultats obtenus chez le rongeur à l'Homme.

III-2-3-Comportement du pharmacien vis-à-vis du patient

Le pharmacien lors de la délivrance de spécialités contenant de l'acide valproïque type Dépakine[®], Dépakote[®], Dépamide[®], à une patiente en âge de procréer ou à une femme enceinte doit désormais respecter des conditions de délivrance. En effet, le pharmacien doit s'assurer que la prescription initiale annuelle a été réalisée par un spécialiste. De même, il doit vérifier que la patiente possède un formulaire d'accord de soins qui devra être signé par le spécialiste et la patiente elle-même. Ce formulaire d'accord de soins rappelle les risques à la patiente en cas de grossesse en termes de chiffres ; 10,7% de malformations congénitales et jusqu'à 30 à 40% de troubles du développement et du comportement. De plus, il précise la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant toute la durée du traitement et jusqu'à 1 mois après l'arrêt. En tant que pharmacien, il me semble donc nécessaire de rappeler ces chiffres et la nécessité d'utiliser un moyen de contraception. Lors de la délivrance du traitement, le pharmacien doit également remettre à la patiente une brochure d'informations. En plus de cela, il me semble utile de donner des conseils propres à la maladie traitée, l'épilepsie. En effet, il est important de rappeler les facteurs favorisant les crises et de ce fait à éviter. La consommation excessive d'alcool, de tabac et de café, le stress, l'énervement, l'anxiété, la fatigue, le manque de sommeil, le surmenage sont autant de facteurs possibles susceptibles de déclencher une crise. Il est donc important pour la patiente d'apprendre à vivre avec. De même, je préciserais à la patiente que si elle découvrait une grossesse lors de son traitement sous acide valproïque, il serait nécessaire de continuer le traitement jusqu'à l'obtention d'un rendez-vous le plus rapidement possible chez un médecin. En effet, le risque de faire une crise d'épilepsie lors d'une grossesse peut avoir des conséquences terribles sur l'enfant à naître. De plus, je l'informerais qu'il est nécessaire de consulter un spécialiste en cas de souhait de grossesse. Enfin, je la rassurerais en lui disant que certes il y a des risques de MCM, des troubles du développement, une diminution du QI mais que ceux-ci sont dose-dépendants et qu'en cas de grossesse la posologie de son traitement serait revue, voir son traitement serait remplacé. Je lui rappellerais également que ce qui est vrai chez la souris ne l'est pas forcément chez l'Homme car les doses utilisées chez

la souris sont 15 à 20 fois supérieures à celles de l'Homme. L'acide valproïque est un facteur aggravant ces troubles mais ce n'est pas le seul. En effet, il est primordial d'avoir en tête que l'environnement familial dans lequel évolue la mère joue un rôle majeur dans le devenir de l'enfant à naître.

CONCLUSION

De part ces différents types de crises, généralisées, focales ou non classées, l'épilepsie reste une maladie neurologique complexe. En effet, pour tenter d'apporter une réponse thérapeutique à chaque type de crise, les spécialistes du cerveau font face à une multitude de molécules afin de soigner au mieux leur patient. Chacune de ces molécules ayant des caractéristiques et un mécanisme d'action propre à elles. Ainsi, ce n'est pas parce qu'une molécule traite un type de crise qu'elle sera efficace pour un autre type de crise. D'où la complexité de cette maladie, plusieurs molécules mais souvent spécifiques à un seul type de crise. L'acide valproïque, plus connue sous le nom de Dépakine[®] est quant à elle une des seules molécules aussi bien efficace pour les crises focales que pour les crises généralisées. « Chouette » molécule car relativement bien supportée par les patients et surtout très efficace. Tellement bien supportée et efficace que cette molécule est largement en tête des ventes des antiépileptiques vendus chez la femme en âge de procréer en 2006, loin, très loin devant toutes ses concurrentes. 2006, cette même année où le laboratoire déconseille l'utilisation de la Dépakine[®] chez les femmes enceintes et en âge de procréer car cela entraînerait un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à la normale. Il faudra attendre 2011 pour que les ventes chez la femme en âge de procréer diminuent significativement. 2011 et cette mère courage, Marine Martin qui fera éclater au grand jour ce que tout le monde sait depuis des années ; naît alors le scandale de la Dépakine[®].

Le plus marquant dans ce scandale est le manque de réactivité du laboratoire Sanofi mais aussi de l'Etat. Comment se fait-il que des cas de malformations congénitales documentés depuis 1982 n'aient entraîné une modification de la notice qu'en 2006 ? Manque de réactivité mais aussi manque de transparence. Ainsi, il semble déroutant de lire dans le *Prescrire* de février 1983 que la commission nationale de pharmacovigilance affirme que l'acide valproïque présente un risque tératogène préférentiellement pour les malformations de type spina bifida « avec une fréquence non déterminée mais paraissant très faible » avant même d'ajouter que « cela ne doit pas empêcher sa prescription chez les femmes enceintes et en âge de procréer ». Pourquoi cette information n'est-elle pas portée à la connaissance de ces patientes ? Où est l'information libre et éclairée ? De même, en Grande-Bretagne en 2004, on assiste à la 1^{ère} procédure judiciaire contra Sanofi. Comment se fait-il que cette information ne traverse pas la Manche ? Le plus déroutant dans ce scandale c'est que l'on savait mais que l'on a rien dit. Ces femmes épileptiques auraient dû connaître les risques afin de pouvoir

choisir selon leur libre arbitre. Ces femmes qui pendant des années ont entendu par de nombreux médecins « votre fils est feignant », « c'est la faute à pas de chance », « ne cherchez pas de coupables » ; ce sont ces mêmes femmes à qui on a menti sciemment et à qui aujourd'hui, Sanofi refuse d'indemniser leurs enfants.

Concernant les risques de troubles autistiques ils ont été documentés plus tard, en 1994 et ils seront établis avec certitude en 2013.

En effet, l'acide valproïque de part ses propriétés d'inhibiteur des histones désacétylases va être responsable de comportements autistiques. Etant une marque épigénétique, il semble légitime de se demander si l'acide valproïque n'aurait pas des conséquences sur les générations futures car cela ouvrirait la boîte de Pandore. Cela a été observé chez la souris, une étude chez l'Homme serait donc plus que souhaitable.

Il est important de rappeler que tous ces effets sont dose-dépendants et que les doses utilisées lors des études menées chez les rongeurs sont 15 à 20 fois supérieures à celles utilisées chez l'Homme. Par conséquent, on ne peut extrapoler aussi facilement les résultats de la souris à l'Homme.

Malgré ses effets indésirables majeurs, il est primordial de garder en tête que l'acide valproïque est une molécule très efficace dans le traitement de l'épilepsie et reste parfois la seule alternative possible.

Enfin, l'acide valproïque de par ses propriétés d'inhibiteur des histones désacétylases offre de nouvelles perspectives thérapeutiques. En effet, il a été approuvé dans le traitement du cancer de la prostate, des leucémies et est en cours d'essai pour la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Cette molécule nous réserve encore bien des surprises.

BIBLIOGRAPHIE

- Adcock IM, Ford P, Ito K, Barnes PJ. Epigenetics and airways disease. *Respir Res.* 2006;7(1):21.
- Allfrey VG, Faulkner R, Mirsky AE. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of rna synthesis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mai 1964;51(5):786-94.
- Allonneau-Roubertie E. Résultats du sondage Odoxa pour la FFRE: Connaissances et perceptions des Français sur l'épilepsie. 2016;1-26.
- Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet.* 1988;29(1):171-85.
- Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *J Exp Med.* 1 févr 1944;79(2):137-58.
- Baldy-Moulinier M, Crespel A. Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques. *Ann Fr Anesth Réanimations.* 2001;20(2):97-107.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WVE, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85.
- Bescoby-Chambers N, Forster P, Bates G. 'Foetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association'. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(12):847-847.
- Brigitte M, Chrétien F. La structure de la protéine prion et la relation avec son infectiosité. *médecine/sciences.* 1 oct 2005;21(10):806-7.
- Brown N, Kao J, Fabro S. TERATOGENIC POTENTIAL OF VALPROIC ACID. *The Lancet.* 22 mars 1980;315(8169):660-1.
- Cartron P-F, Pacaud R, Salbert G. Méthylation/déméthylation de l'ADN et expression du génome. *Rev Francoph Lab.* 1 juin 2015;2015(473):37-48.
- Cau P, Seïte R. Cours de biologie cellulaire. Ellipses. 2009.
- Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim J-W, Mabunga DF, et al. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Sci Rep.* 7 nov 2016.
- Christianson AL, Chester N, Kromberg JGR. Fetal Valproate Syndrome: Clinical and Neurodevelopmental Features in Two Sibling Pairs. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36(4):361-9.

- Chuang D-M, Leng Y, Marinova Z, Kim H-J, Chiu C-T. Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends Neurosci.* nov 2009;32(11):591-601.
- Crozet C, Lehmann S. Les prions - État des lieux 20 ans après l'apparition de l'encéphalopathie spongiforme bovine. *médecine/sciences.* 1 déc 2007;23(12):1148-58.
- Dahm R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Dev Biol.* 15 févr 2005;278(2):274-88.
- Datta AN. Traitement antiépileptique de l'enfant. *Paediatrica.* 2014;25(1):8.
- Dejean C. L'épilepsie et ses traitements. Cours enseigné en 2015 à l'UFR de Pharmacie de Poitiers.
- DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJR. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet.* 1984;19(3):473-81.
- Dravet C. Comprendre l'épilepsie. John Libbey Eurotext. 2005.
- Dupont S, Adam C. Epilepsies: stratégies thérapeutiques chez l'adulte. John Libbey Eurotext; 2003. (Pathologie science formation).
- Dupont S, Crespel A. Satus epilepticus: epidemiology, definitions and classifications. *Rev Neurol (Paris).* avr 2009;165(4):307-14.
- Eisermann M. *Epileptologie.* 2013;61-71.
- Emile C. Epigénétique - mécanismes moléculaires et implications en biologie clinique. *Option/Bio.* 1 nov 2012;23(480):12-3.
- Fruton JS. 50 years ago P A. Levene and 2-deoxy-d-ribose. *Trends Biochem Sci.* 1 févr 1979;4(2):49-50.
- Fujimura K, Mitsuhashi T, Takahashi T. Adverse effects of prenatal and early postnatal exposure to antiepileptic drugs: Validation from clinical and basic researches. *Brain Dev.* sept 2017;39(8):635-43.
- Garzon P, Lemelle L, Auvin S. Épilepsie absence de l'enfant : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Arch Pédiatrie.* 1 nov 2016;23(11):1176-83.
- Gelisse P, Thomas P, Crespel A. [Glossary of terms and syndrome frequently used in epileptology]. *Rev Neurol (Paris).* avr 2009;165(4):404-7.
- Gregoret I, Lee Y-M, Goodson HV. Molecular Evolution of the Histone Deacetylase Family: Functional Implications of Phylogenetic Analysis. *J Mol Biol.* 16 avr 2004;338(1):17-31.
- Hershey AD, Chase M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J Gen Physiol.* 20 sept 1952;36(1):39-56.

- Hinault C, Dumortier O, Obberghen EV. MicroARN et diabète - Petites structures - grands effets. *médecine/sciences*. 1 août 2013;29(8□9):785□90.
- Hodawadekar SC, Marmorstein R. Chemistry of acetyl transfer by histone modifying enzymes: structure, mechanism and implications for effector design. *Oncogene*. août 2007;26(37):5528□40.
- Huang D, Cui L, Ahmed S, Zainab F, Wu Q, Wang X, et al. An overview of epigenetic agents and natural nutrition products targeting DNA methyltransferase, histone deacetylases and microRNAs. *Food Chem Toxicol*. 1 janv 2019;123:574□94.
- Kamińska K, Nalejska E, Kubiak M, Wojtysiak J, Żoźna Ł, Kowalewski J, et al. Prognostic and Predictive Epigenetic Biomarkers in Oncology. *Mol Diagn Ther*. 1 févr 2019;23(1):83□95.
- Kangaspeska S, Stride B, Métivier R, Polycarpou-Schwarz M, Ibberson D, Carmouche RP, et al. Transient cyclical methylation of promoter DNA. *Nature*. mars 2008;452(7183):112□5.
- Karp G. *Biologie cellulaire et moléculaire*, 3ème édition. De Boeck Supérieur; 2010.
- Kingston RE, Narlikar GJ. ATP-dependent remodeling and acetylation as regulators of chromatin fluidity. *Genes Dev*. 15 sept 1999;13(18):2339□52.
- Kuate C, Mbahe S, Nguéfac S, Bassong P-Y, Fonsah J, Fogang Y, et al. Étiologies et facteurs de risque des épilepsies de l'adulte□: l'expérience de l'hôpital central de Yaoundé (Cameroun). *Epilepsies*. 1 janv 2010;22(1):74□8.
- Kurahashi H, Hirose S. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. In: *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- Lamoril J, Ameziane N, Deybach J-C, Bouizegarène P, Bogard M. Le monde complexe et mouvant des ARN. Première partie. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 févr 2010;25(1):4□25.
- Legube G, Linares LK, Tyteca S, Caron C, Scheffner M, Chevillard-Briet M, et al. Role of the histone acetyl transferase Tip60 in the p53 pathway. *J Biol Chem*. oct 2004;279(43):44825□33.
- Lehmann S. Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines. *MS Médecine Sci Rev Pap* ISSN 0767-0974 1996 Vol 12 N° 8-9 P949-58. 1996;
- Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, Jonghe PD, Zara F, et al. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(s2):24□9.
- Mathieu È-L, Belhocine M, Dao LTM, Puthier D, Spicuglia S. Rôle des longs ARN non codants dans le développement normal et pathologique. *médecine/sciences*. 1 août 2014;30(8□9):790□6.
- Meunier H, Carraz G, Meunier Y, Eymard P, Eymard M. Propriétés pharmacodynamiques de l'action n-dipropylacétique. *Thérapie*. 1963;XVIII:435□8.

- Mizzen CA, Allis CD. Linking histone acetylation to transcriptional regulation. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 1 janv 1998;54(1):6-20.
- Moazed D. Enzymatic activities of Sir2 and chromatin silencing. *Curr Opin Cell Biol*. 1 avr 2001;13(2):232-8.
- Moore S, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd D, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*. juill 2000;37(7):489-97.
- Morillon A. Les longs ARN non codants: La face cachée des génomes. ISTE Group; 2018.
- Mottet D, Castronovo V. Les histones désacétylases - Nouvelles cibles pour les thérapies anti-cancéreuses. *médecine/sciences*. 1 août 2008;24(8-9):742-6.
- Nicolini C, Fahnestock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Exp Neurol*. 1 janv 2018;299:217-27.
- Qiu X, Xiao X, Li N, Li Y. Histone deacetylases inhibitors (HDACis) as novel therapeutic application in various clinical diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 4 janv 2017;72:60-72.
- Rey A. Dictionnaire historique de la langue française. 2012. (Paris: Le Robert; vol. Tome 1).
- Robert E, Guibaud P. MATERNAL VALPROIC ACID AND CONGENITAL NEURAL TUBE DEFECTS. *The Lancet*. 23 oct 1982;320(8304):937.
- de Ruijter AJM, van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, van Kuilenburg ABP. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J*. 15 mars 2003;370(Pt 3):737-49.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 1 avr 2017;58(4):512-21.
- Schuettengruber B, Bourbon H-M, Di Croce L, Cavalli G. Genome Regulation by Polycomb and Trithorax: 70 Years and Counting. *Cell*. 21 sept 2017;171(1):34-57.
- Selvi RB, Kundu TK. Reversible acetylation of chromatin: Implication in regulation of gene expression, disease and therapeutics. *Biotechnol J*. 2009;4(3):375-90.
- Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nat Neurosci*. mars 2015;18(3):367-72.
- Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*. janv 2000;403(6765):41.
- Sweatt JD, Nestler E, J. Meaney M, Akbarian S. An Overview of the Molecular Basis of Epigenetics. In: *Epigenetic Regulation in the Nervous System*. 2013. p. 3-33.
- Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2015;98(4):417-41.

- Thomas P, Arzimanoglou A. Epilepsies. 3ème édition. 2003. (Abrégés. Paris □: Masson).
- Tissot SAD (Samuel AD. Traité de l'épilepsie. A Lausanne □: Chez François Grasset; 1789.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 1 juill 2011;10(7):609 □17.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* oct 2015;56(10):1515 □23.
- Tung EWY, Winn LM. Epigenetic modifications in valproic acid-induced teratogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 nov 2010;248(3):201 □9.
- Vallée L. Réalités pédiatriques. Nouveaux et anciens épileptiques □: ce que le pédiatre doit connaître. 203. sept 2016;
- Van Der Eijk P. Hippocrate. Tome II, 3e partie: La maladie sacrée. *Gnomon.* 1 janv 2007;79(3):209 □13.
- Watson JD, Crick FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature.* avr 1953;171(4356):737.
- Winston F, Allis CD. The bromodomain: a chromatin-targeting module? *Nat Struct Biol.* juill 1999;6(7):601.
- Winter RM, Donnai D, Burn J, Tucker SM. Fetal valproate syndrome: is there a recognisable phenotype? *J Med Genet.* nov 1987;24(11):692 □5.
- Workman JL, Kingston RE. Alteration of Nucleosome Structure as a Mechanism of Transcriptional Regulation. *Annu Rev Biochem.* 1998;67(1):545 □79.
- Yeng YG. Epigenetic Technological Applications. Elsevier Science; 2015.
- Zwiller J. Addiction et régulations épigénétiques - Implications de MeCP2 et de l'acétylation des histones. *médecine/sciences.* 1 avr 2015;31(4):439 □46.

WEBOGRAPHIE

- [1]. <https://www.aae-epilepsie.com/Histoire-de-l-epilepsie.html>. *Histoire de l'épilepsie*. Consulté le 15 mars 2018.
- [2]. <http://www.epilepsiemuseum.de/francais/therapie.html#text1>. *Les traitements de l'Antiquité*. Consulté le 15 mars 2018.
- [3]. <http://www.universalis.fr/encyclopedie/epilepsie/>. *Encyclopédie universalis, épilepsie*. Consulté le 15 mars 2018.
- [4]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>. *Epilepsie, un ensemble de maladies complexe, encore mal compris*. Consulté le 17 mars 2018.
- [5]. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. *L'Organisation Mondiale de la Santé, l'épilepsie*. Consulté le 17 mars 2018.
- [6]. <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/semiologie-crisis-epileptiques>. *Collège des enseignants de neurologie, sémiologie des crises épileptiques*. Consulté le 18 mars 2018.
- [7]. https://www.unifr.ch/neurology/assets/files/syllabus_course/F_Epilepsie_F.pdf. *Epilepsie, principes physiologiques et conséquences cliniques*. Consulté le 21 mars 2018.
- [8]. [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=102&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Epilepsie-myoclonique-juvenile&title=Epilepsie-myoclonique-juvenile&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=102&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Epilepsie-myoclonique-juvenile&title=Epilepsie-myoclonique-juvenile&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0). *Orphanet, épilepsie myoclonique*. Consulté le 21 mars 2018.
- [9]. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=139431. *Orphanet, syndrome de Jeavons*. Consulté le 21 mars 2018.

- [10]. <https://www.concilio.com/specialite/neurologie/epilepsie/crises-myocloniques/>. *Concilio, les crises myocloniques*. Consulté le 24 mars 2018.
- [11]. <https://www.concilio.com/specialite/neurologie/epilepsie/crises-cloniques/>. *Concilio, les crises cloniques*. Consulté le 24 mars 2018.
- [12]. <https://www.concilio.com/specialite/neurologie/epilepsie/crises-toniques/>. *Concilio, les crises toniques*. Consulté le 24 mars 2018.
- [13]. <https://www.concilio.com/specialite/neurologie/epilepsie/crises-atoniques/>. *Concilio, les crises atoniques*. Consulté le 24 mars 2018
- [14]. <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/semiologie-crises-epileptiques>. *Collège des enseignants de neurologie, les crises focales simples*. Consulté le 27 mars 2018.
- [15]. <http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/SNP-8-9h-22-d%C3%A9cembre.pdf>. *Physiopathologie, bases thérapeutiques des épilepsies*. Consulté le 5 avril 2018.
- [16]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels>. *Pharmacomédicale, antiépileptiques ; les points essentiels*. Consulté le 13 avril 2019.
- [17]. <https://www.vidal.fr/substances/21857/stiripentol/>. *Vidal, mécanisme d'action du stiripentol*. Consulté le 20 avril 2019.
- [18]. <http://www.theriaque.org/>. *Thériaque*. Consulté le 22 avril 2019.
- [19]. http://svt-plus.blogspot.com/2013/02/blog-post_9912.html. *Science, vie et terre*. Consulté le 25 avril 2019.
- [20]. http://internetprotocol.info/downloadFile/04fc7f7faf6021ae5e4d7d8ada914cc6a15335full-permission_pdf. *Internet protocole, étude d'une réaction motrice*. Consulté le 25 avril 2019.

[21]. <https://www.la-croix.com/France/Scandale-Depakine-juges-instruction-vont-enqueter-2016-09-23-1300791242>. *Scandale de la Dépakine : des juges d'instruction vont enquêter*, journal La Croix. Consulté le 22 août 2019.

[22]. <https://www.apesac.org/documentation/2generation/790-flyer-depakine-2eme-generation.html>. *2ème génération*, site de l'Apesac. Consulté le 22 août 2019.

Résumé

L'épilepsie est une maladie cérébrale caractérisée par la survenue d'au moins 2 crises non provoquées (ou réflexes) espacées de 24h. Elle touche environ 600 000 personnes en France et reste une maladie complexe de part ces différents types de crises et les différents traitements. Ainsi, une molécule efficace pour les crises généralisées peut ne pas être efficace pour les crises focales et *vice-versa*.

L'acide valproïque, plus connu sous le nom de Dépakine[®], a longtemps été le traitement de référence de l'épilepsie car efficace pour tout type de crises. L'acide valproïque agit en augmentant le taux de neurotransmetteurs GABA.

En plus de ses propriétés pharmacologiques recherchées en thérapeutique, il apparaît être un inhibiteur des histones désacétylases. De ce fait, l'acide valproïque constitue une marque épigénétique c'est-à-dire qu'il est susceptible de modifier l'ADN sans en modifier la séquence et cette marque est transmissible et irréversible.

Les marques épigénétiques sont nombreuses ; méthylation/déméthylation de l'ADN, acétylation/désacétylation de l'ADN, les ARN non codants...Autant de marques que de conséquences possibles telle qu'une augmentation ou une diminution de la transcription pouvant ainsi entraîner le développement de cancers.

Le scandale associé à l'acide valproïque, plus communément appelé scandale de la Dépakine[®] repose sur un manque d'informations vis-à-vis des patientes. En effet, dès les années 80 la littérature scientifique rapporte de nombreux cas de malformations or ce médicament n'est déconseillé chez la femme enceinte qu'en 2006. Ce scandale c'est aussi des troubles autistiques qui s'expliquent par l'activité d'inhibiteur des histones désacétylases de l'acide valproïque.

Le scandale de la Dépakine[®] c'est entre 16 600 à 30 400 enfants atteints de troubles mentaux et du comportement, 2150 à 4100 cas de malformations congénitales majeures, un risque de malformations congénitales multiplié par 4 ou 5, 10,7% de cas de malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles graves du développement et du comportement.

Mots clés : épilepsie, traitements, acide valproïque, épigénétique, modifications épigénétiques, scandale de la Dépakine[®]



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Résumé

L'épilepsie est une maladie cérébrale caractérisée par la survenue d'au moins 2 crises non provoquées (ou réflexes) espacées de 24h. Elle touche environ 600 000 personnes en France et reste une maladie complexe de part ces différents types de crises et les différents traitements. Ainsi, une molécule efficace pour les crises généralisées peut ne pas être efficace pour les crises focales et *vice-versa*.

L'acide valproïque, plus connu sous le nom de Dépakine[®], a longtemps été le traitement de référence de l'épilepsie car efficace pour tout type de crises. L'acide valproïque agit en augmentant le taux de neurotransmetteurs GABA.

En plus de ses propriétés pharmacologiques recherchées en thérapeutique, il apparaît être un inhibiteur des histones désacétylases. De ce fait, l'acide valproïque constitue une marque épigénétique c'est-à-dire qu'il est susceptible de modifier l'ADN sans en modifier la séquence et cette marque est transmissible et irréversible.

Les marques épigénétiques sont nombreuses ; méthylation/déméthylation de l'ADN, acétylation/désacétylation de l'ADN, les ARN non codants...Autant de marques que de conséquences possibles telle qu'une augmentation ou une diminution de la transcription pouvant ainsi entraîner le développement de cancers.

Le scandale associé à l'acide valproïque, plus communément appelé scandale de la Dépakine[®] repose sur un manque d'informations vis-à-vis des patientes. En effet, dès les années 80 la littérature scientifique rapporte de nombreux cas de malformations or ce médicament n'est déconseillé chez la femme enceinte qu'en 2006. Ce scandale c'est aussi des troubles autistiques qui s'expliquent par l'activité d'inhibiteur des histones désacétylases de l'acide valproïque.

Le scandale de la Dépakine[®] c'est entre 16 600 à 30 400 enfants atteints de troubles mentaux et du comportement, 2150 à 4100 cas de malformations congénitales majeures, un risque de malformations congénitales multiplié par 4 ou 5, 10,7% de cas de malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles graves du développement et du comportement.

Mots clés : épilepsie, traitements, acide valproïque, épigénétique, modifications épigénétiques, scandale de la Dépakine[®]