LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH

L'inhibition de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) comme thérapie anti-épileptogène potentielle : de la sclérose tubéreuse aux épilepsies acquises courantes - Revue des preuves

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologiste, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24306498

1. ABSTRACT

L'étude analysée est une publication de synthèse qui évalue l'inhibition de mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères, une protéine qui coordonne la croissance cellulaire et la synthèse protéique) comme stratégie possible pour prévenir le développement de l'épilepsie. Le texte disponible décrit principalement des preuves obtenues dans des modèles murins de sclérose tubéreuse, dans lesquels les inhibiteurs de mTOR ont permis de prévenir les crises d'épilepsie et les anomalies cérébrales associées au processus épileptogène.Dans le récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue au passage selon lequel la perte ou le dysfonctionnement de TSC1 et TSC2, respectivement l'hamartine et la tubérine, dérégulent mTOR et peuvent avoir des conséquences cliniques importantes dans la sclérose tubéreuse. Des preuves indépendantes confirment que le complexe TSC1/TSC2 limite les signaux cellulaires contrôlés par mTOR et que l'inhibition pharmacologique de cette voie peut réduire certaines manifestations de la maladie chez l'homme. Il subsiste cependant des limites importantes : toutes les conséquences cliniques ne dépendent pas uniquement de mTOR et la réponse aux médicaments n'est pas uniforme.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si l'inhibition de mTOR pouvait devenir une thérapie anti-épileptogène, c'est-à-dire capable non seulement de réduire les crises déjà présentes, mais aussi de modifier les processus biologiques qui favorisent l'apparition de l'épilepsie. L'hypothèse centrale est qu'intervenir sur une voie de signalisation située en amont de nombreuses altérations cellulaires pourrait limiter les modifications cérébrales qui rendent les crises plus probables.Le lien avec le paragraphe du livre concerne la sclérose tubéreuse, une affection génétique dans laquelle des altérations de TSC1 ou TSC2 compromettent le complexe protéique qui limite normalement l'activité de mTOR. L'étude analysée utilise cette maladie comme exemple de la pertinence biologique de mTOR dans les anomalies de la croissance cellulaire et dans l'épilepsie. Cependant, dans le matériel disponible, elle ne mesure pas directement le rapport entre l'insuline, AKT et TSC2 décrit dans le paragraphe du livre ; elle ne peut pas non plus démontrer que chaque manifestation clinique de la sclérose tubéreuse découle exclusivement de l'activation de mTOR.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel disponible se limite au seul résumé de la publication. Il en ressort qu'il s'agit d'un article de synthèse scientifique, et non d'un nouvel essai clinique ou d'une expérience unique impliquant des participants recrutés par les auteurs. L'objectif était d'intégrer les preuves alors disponibles sur le rôle de mTOR dans l'épileptogenèse, c'est-à-dire l'ensemble des changements qui rendent le cerveau prédisposé aux crises d'épilepsie.Le résumé mentionne des modèles murins de sclérose tubéreuse et d'autres modèles animaux d'épilepsie acquise, y compris ceux faisant suite à un état de mal épileptique ou à un traumatisme crânien. Le nombre d'animaux, les critères de sélection, les dosages des inhibiteurs de mTOR, la durée des observations, les critères d'évaluation détaillés et les analyses statistiques ne sont pas indiqués dans le matériel disponible. Aucune stratégie de recherche bibliographique systématique n'est non plus mentionnée ; il n'est donc pas possible d'évaluer, à partir du résumé, comment les études discutées ont été sélectionnées.

4. RÉSULTATS

Le résultat principal rapporté dans le résumé est qualitatif : dans les modèles murins de sclérose tubéreuse, les inhibiteurs de mTOR ont prévenu le développement de l'épilepsie et certaines anomalies cérébrales associées à l'épileptogenèse. En termes simples, réduire un signal cellulaire excessivement actif a limité, chez les animaux, à la fois les crises et certaines altérations du cerveau liées à leur apparition.La publication signale également que mTOR pourrait participer à l'épileptogenèse dans d'autres conditions, telles que la dysplasie corticale focale et les lésions cérébrales acquises. Cependant, le résumé ne rapporte aucune valeur numérique, aucun pourcentage de réduction des crises, aucune valeur P, aucun intervalle de confiance ni aucun détail expérimental permettant de quantifier ces effets.Pour le passage du livre, la donnée la plus pertinente est la suivante : la sclérose tubéreuse est présentée comme un exemple où l'altération du système TSC1/TSC2 est associée à une activité anormale de mTOR et à des conséquences neurologiques importantes. Cela confirme le rôle du complexe TSC1/TSC2 en tant que régulateur biologique de mTOR, mais ne démontre pas à lui seul toutes les conséquences cliniques citées dans le paragraphe.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique est que TSC1 et TSC2 agissent ensemble comme un frein : lorsqu'ils fonctionnent, ils aident à empêcher les signaux de croissance et de synthèse protéique de rester actifs plus longtemps que nécessaire. mTOR est l'un des principaux nœuds contrôlés par ce frein. Si le complexe TSC1/TSC2 est défectueux, la cellule peut recevoir de manière persistante des signaux favorisant la production de protéines, l'augmentation de la taille et la croissance de tissus désorganisés.Dans le langage technique, le complexe TSC1/TSC2 limite surtout mTORC1, l'une des deux principales formes fonctionnelles de mTOR. L'activation excessive de mTORC1 modifie la phosphorylation, c'est-à-dire l'ajout de groupes chimiques qui régulent l'activité des protéines, de cibles impliquées dans la synthèse protéique. L'étude analysée interprète ce dérèglement comme une explication plausible des anomalies

cérébrales et de l'épilepsie dans la sclérose tubéreuse.Cette interprétation est cohérente avec le paragraphe du livre, mais nécessite de la précision. La publication faisant l'objet de la revue des preuves documente surtout une plausibilité biologique et des résultats précliniques chez les animaux ; elle ne constitue pas une démonstration clinique définitive que l'inhibition de mTOR prévient l'épilepsie chez toutes les personnes atteintes de sclérose tubéreuse ou que le dysfonctionnement de TSC1/TSC2 produit le même effet dans tous les organes.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation mécanistique directe provient d'expériences cellulaires dans lesquelles l'hamartine et la tubérine ont été exprimées ensemble. Le complexe TSC1/TSC2 a réduit l'activation de 4E-BP1 et S6K1, deux protéines situées en aval de mTOR qui favorisent la synthèse protéique. De plus, une variante de TSC2 identifiée chez des personnes atteintes de sclérose tubéreuse ne parvenait pas à réprimer adéquatement la phosphorylation de 4E-BP1. Cette étude soutient directement le concept selon lequel TSC1/TSC2 exerce une fonction de frein sur les signaux régulés par mTOR. La limite est que le modèle principal était cellulaire et ne mesure pas les résultats cliniques de la maladie [1].Une vérification chez l'homme a été fournie par une étude prospective non randomisée menée auprès de 25 personnes atteintes de sclérose tubéreuse ou de lymphangioléiomyomatose sporadique, une maladie apparentée qui peut également impliquer des altérations des gènes TSC. Durant douze mois de traitement par sirolimus, un inhibiteur de mTOR, le volume moyen des angiomyolipomes rénaux était égal à 53,2 % de la valeur initiale, avec une réduction statistiquement significative. Un an après l'arrêt du traitement, le volume moyen était remonté à 85,9 % de la valeur initiale. Ce résultat est cohérent avec le fait que l'activité de mTOR contribue à la croissance de certaines lésions associées à cette biologie, mais la conception sans groupe témoin et la population mixte limitent la force causale de l'inférence [2].La pertinence neurologique chez l'homme a été évaluée dans une étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, portant sur 366 personnes âgées de 2 à 65 ans atteintes de sclérose tubéreuse et de crises focales résistantes aux médicaments. La proportion de participants ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % des crises a été de 15,1 % avec le placebo, de 28,2 % avec une faible exposition à l'évérolimus et de 40,0 % avec une exposition élevée. La réduction médiane de la fréquence des crises a également été plus importante avec l'évérolimus qu'avec le placebo. Ces données confirment que, pour une partie des patients, inhiber mTOR peut réduire une manifestation neurologique cliniquement pertinente de la sclérose tubéreuse. Elles ne démontrent cependant pas que le médicament corrige toutes les anomalies de la maladie ; de plus, les événements indésirables graves de grade 3 ou 4 ont été plus fréquents dans les groupes traités par évérolimus [3].

7. PREUVES DISCORDANTES

Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée ; cela ne démontre pas pour autant l'absence de résultats contraires.Il existe toutefois des éléments qui appellent à la prudence. Le retour au volume initial des angiomyolipomes après l'arrêt du sirolimus indique que la réduction de l'activité de mTOR peut contrôler une partie de la croissance des lésions sans nécessairement éliminer la cause génétique sous-jacente [2]. De plus, dans l'étude randomisée sur les crises d'épilepsie, une part importante des participants n'a pas atteint une réduction des crises égale ou supérieure à 50 %, et les événements indésirables graves ont été plus fréquents avec l'évérolimus qu'avec le placebo [3]. Ces résultats ne contredisent pas le rôle biologique de mTOR, mais montrent que le mécanisme dépend du tissu, de la manifestation clinique et du contexte thérapeutique.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des preuves indépendantes utilisées pour évaluer le passage du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Article de synthèse	Modèles murins de sclérose tubéreuse et d'épilepsies acquises, décrits dans le résumé	Les inhibiteurs de mTOR ont prévenu l'épilepsie et les anomalies cérébrales dans les modèles murins de sclérose tubéreuse.	preuve biologiquement cohérente	préliminaire
[1]	Cellulaire	Cellules U2OS avec expression expérimentale de TSC1/TSC2 et variante de TSC2 associée à la sclérose tubéreuse	TSC1/TSC2 a réduit les signaux en aval de mTOR ; la variante de TSC2 n'a pas réprimé adéquatement 4E-BP1.	confirmation directe	modérée
[2]	Interventionnelle prospective non randomisée	25 personnes atteintes de sclérose tubéreuse ou de lymphangioleiomyomatose sporadique	Le sirolimus a réduit le volume moyen des angiomyolipomes pendant le traitement ; le volume a augmenté après l'arrêt.	confirmation indirecte	modérée
[3]	ECR en double aveugle contrôlé par placebo	366 personnes atteintes de sclérose tubéreuse et de crises focales résistantes aux médicaments	L'évérolimus a augmenté la proportion de personnes ayant une réduction des crises d'au moins 50 % par rapport au placebo.	confirmation indirecte	élevée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

La publication analysée est pertinente par rapport au passage du livre car elle utilise la sclérose tubéreuse comme exemple de la pertinence biologique et clinique de la régulation de mTOR par le complexe TSC1/TSC2. Le lien est bien étayé sur le plan mécanistique et renforcé par des études cliniques montrant une réduction de certaines manifestations de la maladie grâce aux inhibiteurs de mTOR.Les preuves ne permettent toutefois pas de considérer mTOR comme la cause unique de toutes les conséquences de la sclérose tubéreuse, ni d'interpréter l'efficacité des médicaments comme uniforme ou définitive. Le contrôle de la croissance des lésions et la réduction des crises semblent dépendre du traitement, de la localisation de la maladie et de la réponse individuelle. Le récit du livre est donc fortement confirmé dans son noyau biologique, avec des limites importantes dans son extension clinique générale.

Aggiornato al 17/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling**
Tee et al., 2002
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.202476899

[2] **Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangioleiomyomatosis**
Bissler et al., 2008
New England Journal of Medicine
DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa063564

[3] **Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study**
French et al., 2016
The Lancet
DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2