

Utilisation de l'imagerie Tau pour étudier l'interaction entre la tauopathie et l'amyloïdopathie dans la MA

Dans cette étude, 59 participants, dont 50 ne présentaient pas de trouble cognitif, ont été explorés par imagerie Tau en tomographie par émission de positrons (TEP) en utilisant le ligand ^{18}F -AV-1451. La TEP était couplée à un dosage de la protéine amyloïde ($\text{A}\beta_{42}$) dans le liquide céphalorachidien (LCR) pour 42 sujets, ainsi qu'à une mesure du volume hippocampique et de l'épaisseur corticale dans des régions définies. Parmi les 7 patients présentant des troubles cognitifs et ayant subi une ponction lombaire, 6 avaient un dosage pathologique de peptide $\text{A}\beta_{42}$ et 1, un dosage normal. Parmi les 35 sujets asymptomatiques ayant subi une ponction lombaire, 21 avaient un dosage normal de peptide $\text{A}\beta_{42}$ et 14, un dosage anormal. La fixation du ligand tau était plus élevée dans l'hippocampe et le cortex des patients présentant à la fois des troubles cognitifs et une diminution du peptide $\text{A}\beta$ dans le LCR par rapport aux autres groupes; de plus, les volumes hippocampique et cortical étaient abaissés chez ces mêmes patients. Les sujets asymptomatiques ayant un peptide $\text{A}\beta_{42}$ abaissé dans le LCR présentaient une fixation du ligand Tau plus importante dans le cortex – mais pas dans l'hippocampe – que les sujets asymptomatiques ayant un peptide $\text{A}\beta_{42}$ normal. De plus, il a été constaté une association forte entre la fixation du ligand Tau dans l'hippocampe et le volume de l'hippocampe, alors que cela n'était pas le cas chez les sujets présentant un peptide $\text{A}\beta_{42}$ normal. Aucune relation n'a été faite entre la fixation du ligand Tau et le volume cortical. Pour les auteurs, ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle, dans la maladie d'Alzheimer (MA), le peptide $\text{A}\beta_{42}$ serait impliqué dans la genèse d'une forme toxique de tauopathie hippocampique qui altère les neurones et le fonctionnement des synapses, et dans la propagation de la tauopathie aux régions néocorticales.

J. Lagarde, Paris

Nouvelle caractérisation du syndrome corticobasal incluant des formes atypiques de MA

Dans cette étude, 45 patients recrutés à la fois dans une unité de pathologies cognitives et de mouvements anormaux, présentant un syndrome corticobasal (SCB) selon les critères de consensus (syndrome akinétorigide latéralisé progressif, non sensible à la L-dopa, associé à d'autres symptômes cognitifs et moteurs incluant une apraxie) ont été explorés par une analyse clinique détaillée, associée à un dosage des biomarqueurs protéiques dans le LCR et à une imagerie métabolique par scintigraphie de perfusion. Bien que tous les patients aient présenté un syndrome akinétorigide au moment de l'évaluation, un trouble du langage constituait le symptôme inaugural dans 69 % des cas. Ces troubles sont caractérisés par des éléments évocateurs d'une forme agrammatique d'aphasie progressive, mais on note également des profils mixtes associant des signes d'atteinte logopénique, voire sémantique. Huit sujets sur 45 (18 %) avaient un profil des biomarqueurs du LCR évocateur d'un processus étiologique de type MA. Ils présentaient de façon significativement plus importante que les autres patients un syndrome de Gerstmann et un profil d'atteinte pariétotemporale à l'imagerie. À l'inverse, les patients chez lesquels on ne retrouvait pas d'argument biologique en faveur d'un mécanisme de type MA présentaient plus volontiers des troubles lexico-sémantiques et une atteinte prédominante au cortex préfrontal sur l'imagerie.

J. Lagarde, Paris

Commentaire

Récemment apparue, l'imagerie Tau en TEP permet d'étudier in vivo la tauopathie, en complément de l'étude de la composante amyloïde permise par l'imagerie amyloïde. Cet article présente l'intérêt – en plus de confirmer la bonne capacité du ligand à différencier les malades atteints de MA des sujets sains – de proposer une tentative de modèle physiopathologique de l'interaction des protéines Tau et amyloïde dans la MA par l'utilisation de l'imagerie Tau. En analysant l'imagerie TEP-Tau chez des sujets pour la plupart asymptomatiques en fonction de leur statut amyloïde (dosage normal ou abaissé du peptide amyloïde dans le LCR), cet article suggère un rôle modulateur de l'amyloïdopathie sur la tauopathie dès le stade préclinique de la MA.

Référence bibliographique

Wang L, Benzinger TL, Su Y et al. Evaluation of tau imaging in staging Alzheimer disease and revealing interactions between β -amyloid and tauopathy. *JAMA Neurol* 2016;73(9):1070-7.

Commentaire

Cette étude souligne l'hétérogénéité clinique et physiopathologique du SCB allant largement au-delà de la dégénérescence corticobasale au sens classique du terme. Elle souligne en particulier l'existence d'un sous-type de SCB, sous-tendu par un mécanisme étiologique de type MA, qui représenterait environ 20 % des cas et qui se caractérise par la fréquence du syndrome de Gerstmann et par une atteinte plus postérieure (pariétotemporale) à l'imagerie. Ces données sont importantes pour la pratique clinique et pourraient conduire à faire évoluer les critères diagnostiques de MA, en y ajoutant une nouvelle forme atypique.

Référence bibliographique

Di Stefano F, Kas A, Habert MO et al. The phenotypical core of Alzheimer's disease-related and nonrelated variants of the corticobasal syndrome: a systematic clinical, neuropsychological, imaging, and biomarker study. *Alzheimers Dement* 2016;12(7):786-95.

J. Lagarde déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Une pathologie Tau responsable du déclin cognitif dans l'épilepsie partielle temporale

Les patients souffrant d'une épilepsie partielle temporale peuvent présenter un déclin cognitif et ont un risque plus élevé de développer une maladie neurodégénérative, dont la MA. Une équipe a étudié les pièces d'exérèse de 33 patients âgés de 50 à 65 ans opérés d'une épilepsie partielle temporale pharmacorésistante avec sclérose hippocampique. Ils ont retrouvé des dépôts neurofibrillaires de protéine Tau phosphorylée chez 31 sujets. Aucun des 31 patients ne présentait de plaques amyloïdes ni de dépôts de protéine TDP-43. Ces dépôts étaient constitués d'isoformes mixtes 3R:4R, similaires à ceux observés dans la MA ou les troubles cognitifs post-traumatiques, mais leur distribution histologique était différente, ce qui suggère un mécanisme spécifique de l'épilepsie. Les dépôts de protéine Tau étaient plus abondants chez les patients présentant des crises secondairement généralisées. De plus, l'abondance des dépôts de protéine Tau était corrélée avec la baisse de performance aux tests de mémoire verbale 1 an après l'opération. Le patient avec la pathologie Tau la plus sévère a présenté un déclin cognitif à distance de la chirurgie avec, 6 ans après, une baisse de son efficacité cognitive globale au MMS et un diagnostic de MA 9 ans plus tard.

B. Herlin, Paris

Commentaire

La pathologie Tau, retrouvée dans un nombre croissant de maladies neurologiques, apparaît comme le principal mécanisme physiopathologique du déclin cognitif dans l'épilepsie partielle temporale, avec une distribution spécifique des dépôts dans cette étiologie. Cela pourrait conduire dans l'avenir à de nouvelles approches thérapeutiques ciblées. La principale limite de cette étude est l'analyse restreinte au lobe temporal réséqué, et donc l'impossibilité d'étudier les autres régions corticales.

Référence bibliographique

Tai XY, Koepf M, Duncan JS et al. Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resections. *Brain* 2016;139(Pt 9):2441-55.

Conséquences neurodéveloppementales de l'exposition prénatale aux traitements antiépileptiques

Les risques tératogènes liés aux traitements antiépileptiques sont étudiés depuis de nombreuses années, mais peu de données existent concernant le devenir développemental des enfants exposés in utero aux traitements. R. Bromley a ainsi revu tous les articles concernant cette problématique. Plusieurs études démontrent qu'une exposition au valproate de sodium in utero entraîne une baisse de QI entre 7 et 10 points comparativement à des sujets contrôles, avec un effet dose-dépendant. Dans une méta-analyse regroupant 150 enfants exposés, la carbamazépine n'a pas montré d'impact sur le développement cognitif. La lamotrigine n'a pas non plus montré d'impact négatif sur le QI dans 3 études observationnelles. Il ne semble pas y avoir de conséquences développementales à une exposition in utero au phénobarbital (quelques études observationnelles, la plus grande portant sur 41 enfants) ou à la phénytoïne (une méta-analyse concernant 87 enfants). Les données sur les autres traitements sont nettement plus limitées : le lévétiracétam, dans une étude sur 51 enfants, et le topiramate, dans une étude sur 9 enfants, ne semblent pas avoir de conséquences développementales. Il n'existe aucune donnée à ce jour concernant les autres traitements antiépileptiques.

B. Herlin, Paris

Commentaire

Le valproate de sodium est soumis depuis 2015 à une restriction de prescription chez les femmes en âge de procréer du fait de sa tératogénicité et de ses conséquences neurodéveloppementales. Les autres médicaments antiépileptiques étudiés (lamotrigine, carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne), bien que tératogènes pour certains, ne semblent pas avoir de conséquences cognitives chez les enfants exposés in utero. Ces résultats ne peuvent pas être extrapolés aux plurithérapies antiépileptiques.

Référence bibliographique

Bromley R. The treatment of epilepsy in pregnancy: the neurodevelopmental risks associated with exposure to antiepileptic drugs. *Reprod Toxicol* 2016;64:203-10.

B. Herlin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Double antiagrégation plaquettaire après infarctus cérébral : quelles indications ?

Dans l'étude COMPRESS (1), les auteurs se sont intéressés aux patients ayant eu un infarctus cérébral présumé secondaire à un athérome des gros troncs, c'est-à-dire avec le plus haut risque de récurrence, en faisant l'hypothèse que ces malades pourraient bénéficier d'une antiagrégation plaquettaire agressive. Entre janvier 2009 et avril 2012, ils ont randomisé 358 patients répondant à ces critères, traités par aspirine (300 mg/j puis 100 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) ou placebo. Le traitement était introduit dans les 48 heures suivant l'infarctus cérébral et poursuivi durant 30 jours, avec la réalisation d'une IRM cérébrale à J7 et J30. Le critère de jugement principal était la survenue d'une lésion ischémique symptomatique ou non dans les 30 jours. Les critères de jugement secondaires comprenaient la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) symptomatique, le *shift* des scores de Rankin et la mort de cause vasculaire dans les 30 jours. Les événements hémorragiques étaient colligés. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence sur le critère de jugement primaire, avec 61/167 (36,5 %) récurrences dans le groupe aspirine-clopidogrel et 60/167 (35,9 %) dans le groupe aspirine seule. Au total, 94,2 % des récurrences sont asymptomatiques. On dénombre plus d'événements hémorragiques dans le groupe aspirine + clopidogrel (16,7 contre 10,7 %), mais la différence n'est pas significative ($p = 0,11$).

E. Cognat, Paris

Comment mieux identifier les *stroke mimics* ?

La distinction entre AVC et *stroke mimics* (SM) [symptômes évocateurs d'AVC conduisant à un diagnostic différentiel] peut s'avérer difficile, en particulier en situation d'urgence. Dans cette optique, une équipe a élaboré un score simple et intuitif en 6 points, baptisé "FABS" – paralysie faciale centrale, âge < 50 ans, absence d'antécédent de fibrillation auriculaire, antécédent d'épilepsie, pression artérielle à l'admission < 150 mmHg, déficit sensitif isolé –, utilisable après la réalisation d'une tomodensitométrie (TDM) cérébrale sans injection normale. Afin de le valider, ils ont conduit une étude prospective sur 2 centres pendant une période de 3 ans, qui a enrôlé de manière consécutive 784 patients ayant présenté des symptômes évocateurs d'AVC et pris en charge dans les 4 h 30 suivant leur apparition. Le diagnostic de SM a finalement été retenu chez 41 % des patients. L'analyse de la courbe ROC montre qu'un score FABS ≥ 3 permet d'identifier les patients présentant un SM avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 91 %. Les valeurs prédictives positive et négative correspondantes sont respectivement de 91 % et 87 %. La spécificité et la valeur prédictive positive pour un score FABS ≥ 4 augmentent à 98 % et 95 % respectivement, mais la sensibilité chute à 45 %.

E. Cognat, Paris

Commentaire

Bien que la pertinence du critère de jugement primaire soit discutable, les résultats de COMPRESS sont en désaccord avec ceux de l'étude CHANCE (2), qui avait montré, en 2013, le bénéfice d'une association aspirine + clopidogrel ≤ 3 mois après un accident ischémique transitoire (AIT) ou un infarctus mineur sur le risque de récurrence. La validité externe des résultats de CHANCE a toutefois été beaucoup questionnée car la population chinoise – très mal prise en charge sur le plan des facteurs de risque vasculaire – est très éloignée de nos populations occidentales dont se rapproche beaucoup plus celle de COMPRESS. D'autres travaux et méta-analyses apparaissent donc nécessaires pour étudier en particulier les facteurs interférant avec la réponse thérapeutique (délai d'introduction, dose de charge, contrôle des facteurs de risque, etc.).

Références bibliographiques

1. Hong KS, Lee SH, Kim EG et al. Recurrent ischemic lesions after acute atherothrombotic stroke: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Stroke* 2016;47(9):2323-30.
2. Wang Y, Wang Y, Zhao X et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369(1):11-9.

Commentaire

Si la sécurité d'une thrombolyse intraveineuse chez un patient indemne d'AVC semble relativement acquise, les conséquences psychologiques, organisationnelles et financières sont loin d'être nulles. En France, l'IRM cérébrale est l'examen recommandé chez tout patient suspect d'AVC. Sa réalisation en situation d'urgence AVC demeure cependant difficile dans de nombreux centres. Comme le soulignent les auteurs, le score FABS n'a pas pour vocation de réfuter des indications à un traitement de recanalisation, mais de faciliter l'accès à l'IRM cérébrale aux patients auxquels elle apporterait une valeur ajoutée importante.

Référence bibliographique

- Goyal N, Tsivgoulis G, Male S et al. FABS: an intuitive tool for screening of stroke mimics in the emergency department. *Stroke* 2016;47(9):2216-20

E. Cognat déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

SEP rémittente-récurrente : quels facteurs pronostiques au long cours ?

Dans la SEP, les essais thérapeutiques de phase III ont montré l'efficacité des traitements immunomodulateurs/immunosuppresseurs à court et à moyen terme sur les données cliniques et radiologiques. Mais leur impact en conditions de vie réelle et à long terme reste à démontrer. Dans cette étude (1), les données ont été extraites rétrospectivement à partir du registre observationnel MSBase. Les patients avec une SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) ayant bénéficié d'un traitement par acétate de glatiramère ou interféron β avec évaluation EDSS annuellement pendant au moins 10 ans ont été inclus. Finalement, 2 466 patients (dont 153 avec un syndrome cliniquement isolé) ont été inclus (femmes : 74,2 % ; âge moyen : 34,8 ans ; EDSS médian : 2 ; durée d'évolution médiane : 3,8 ans). L'exposition moyenne au traitement immunomodulateur initial était de 5,9 ans et l'exposition totale était de 7,9 ans sur la durée des 10 ans. Le taux annualisé de poussées était de 0,36 par an sur la période avec une progression médiane de l'EDSS de 1 point à 10 ans. L'âge jeune, la courte durée d'évolution de la maladie, l'exposition cumulée aux traitements ainsi qu'un faible taux annualisé de poussées sous traitement et la survenue d'une grossesse pendant le suivi étaient associés à une moindre progression de l'EDSS.

X. Ayrygnac, Montpellier

Autogreffe de cellules souches mésoenchymateuses immunoablative : un traitement puissant contre l'activité de la maladie dans les SEP-RR agressives

Malgré l'utilisation de traitements très puissants pour limiter l'activité de la SEP, une proportion non négligeable de patients a toujours une maladie active ou en progression. L'utilisation d'une immunoablation intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches mésoenchymateuses est un traitement prometteur, mais dont le rapport bénéfice/risque reste à évaluer. Cette étude de phase II, non contrôlée, a inclus des patients atteints d'une SEP agressive définie par un EDSS supérieur à 3 (score cérébelleux ou pyramidal > 3) dans les 5 premières années avec une maladie active (au moins 2 poussées en 1 an ou 3 poussées en 2 ans) ou en progression d'au moins 1 point à l'EDSS malgré au moins 1 traitement. Vingt-quatre patients (SEP-RR = 12 ; SEP-SP = 12 ; âge moyen : 34 ans ; EDSS médian : 5) ont été traités. Aucune poussée n'a été observée (aucune nouvelle lésion T2 ou lésions gado+), et 70 % des patients n'ont pas eu de progression de leur EDSS après un suivi médian de 6,7 ans (extrêmes : 3,9-12,7). Une amélioration de l'EDSS à la fin du suivi était présente chez 35 % des sujets. Un patient est décédé 62 jours après l'autogreffe du fait d'un sepsis sévère.

X. Ayrygnac, Montpellier

Commentaire

Une seule analyse rétrospective observationnelle ne permet pas de conclure sur l'impact des traitements immunomodulateurs. Cependant, l'association d'une moindre progression de l'EDSS avec l'exposition cumulée aux traitements, d'une part, et le faible taux de poussées sous traitement, d'autre part, sont concordants avec les données existantes (2). Des résultats concordants obtenus sur des cohortes distinctes sont nécessaires pour valider ces données ainsi que l'impact des grossesses qui est suggéré dans cette étude.

Références bibliographiques

1. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2016;80(1):89-100.
2. Bermel RA, You X, Foulds P et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann Neurol* 2013;73(1):95-103.

Commentaire

L'effet sur l'activité de la maladie est prometteur avec cependant un taux de progression de 30 % à 3 ans (certes dans une population à haut risque) et un profil de sécurité (4 % de décès) qui semble acceptable au vu de la sévérité de la maladie. L'absence de comparateur actif, l'hétérogénéité de la population (50 % de SEP-SP, actives pour 11/12) et le faible effectif rendent indispensable la tenue d'études randomisées et contrôlées.

Référence bibliographique

- Atkins HL, Bowman M, Allan D et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10044):576-85.

X. Ayrygnac déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.