

## Évaluation du risque de grossesse non programmée chez les patientes épileptiques

Entre 2010 et 2014, aux États-Unis, les auteurs de cette étude ont proposé à toutes leurs patientes épileptiques âgées de 18 à 45 ans de répondre à un questionnaire. En tout, 1 144 femmes ont participé à l'étude; 437 ont eu au moins une grossesse survenue après le début de leur épilepsie, soit au total 804 grossesses. Parmi ces patientes, 345 (78,8 %) ont eu au moins une grossesse non programmée. Le nombre total de grossesses non programmées était de 523 parmi les 804 grossesses déclarées (65 %). Un tiers des grossesses (34,7 %) sont survenues chez des patientes ne prenant aucune contraception. Parmi les femmes utilisant une méthode contraceptive, la fréquence de survenue d'une grossesse non programmée (exprimée en risque de grossesse par patientes-année) dépendait de la méthode utilisée: 17,6 % pour le retrait, 12 % pour la contraception mécanique, 19 % pour la contraception orale œstroprogestative, 6,8 % pour les autres formes de contraception hormonale (patch, implant, anneau vaginal, etc.), et 3,1 % pour les dispositifs intra-utérins. Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques étaient associés à un risque plus élevé de grossesse non programmée (RR = 2,35). Le risque de grossesse non programmée était également plus élevé chez les patientes les plus jeunes (18-27 ans; RR = 1,63).

*B. Herlin, Paris.*

## Tolérance des traitements antiépileptiques dans la migraine et l'épilepsie

Plusieurs traitements antiépileptiques sont également utilisés comme traitement de fond de la migraine: le topiramate, le valproate et la lamotrigine. Les auteurs ont étudié la tolérance de ces traitements chez des patients épileptiques (n = 142), migraineux (n = 131) ou les 2 (n = 62) [1]. Tous groupes confondus, la fréquence des effets indésirables est de 71 % pour le topiramate, de 52 % pour le valproate et de 23 % pour la lamotrigine. Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients migraineux (total: 69,5 %; p < 0,001) que chez les patients épileptiques (40,1 %), alors que les posologies sont plus élevées dans le groupe des patients épileptiques. Cela est également retrouvé pour chacun des 3 médicaments étudiés, avec un surrisque d'effets indésirables chez les patients migraineux (topiramate: 78 % versus 53 %; valproate: 51 % versus 47 %; lamotrigine: 50 % versus 19 %). Certains effets indésirables dépendent de la pathologie sous-jacente. Ainsi, avec le topiramate, la fatigue est plus fréquente chez les patients épileptiques, tandis que paresthésies et troubles du langage sont plus fréquents chez les patients migraineux. Le risque d'arrêt du traitement à 3 mois est également plus élevé chez les patients migraineux (46,6 %) que chez les patients épileptiques (29,6 %).

*B. Herlin, Paris.*

## Les neurofilaments comme marqueurs de lésions axonales au cours de la SEP : dans le sérum aussi

Alors que le nombre de biomarqueurs analysables dans le liquide cébrospinal (LCS) de patients souffrant d'une SEP augmente rapidement, la découverte de biomarqueurs sériques corrélés à la progression de la maladie est indispensable. Trente et un patients atteints d'une SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) et 18 sujets contrôles ont bénéficié d'une ponction lombaire, d'une analyse du sérum et d'une IRM à 3 teslas. Les patients – âge moyen: 32 ans; durée moyenne d'évolution de la maladie: 0,5 mois; EDSS: 2 – ont été suivis, avec une nouvelle analyse sérique après 3 ans de suivi. Le taux des neurofilaments sériques est plus élevé chez les malades que chez les sujets contrôles, et il existe une corrélation nette entre neurofilaments dans le sérum et dans le LCS. Sur les 19 patients ayant bénéficié d'une analyse à 3 ans, aucune variation sérique n'est notée. Aucune association avec les données démographiques des patients et des sujets contrôles n'est observée. Chez les patients, le taux de neurofilaments sériques est inversement corrélé aux valeurs de transfert d'aimantation de la substance blanche d'apparence normale. Il n'y a pas de corrélation entre le taux de neurofilaments et l'EDSS, mais les EDSS étaient tous relativement bas.

*X. Ayrignac, Montpellier.*

### Commentaire

Deux résultats sont à souligner. D'abord, le nombre élevé de patientes épileptiques traitées, mais qui n'ont aucun moyen de contraception, ce qui rappelle l'importance de discuter de ce point en consultation. Ensuite, la moins bonne efficacité de la contraception orale œstroprogestative par rapport à la population générale, qui peut être altérée par les inducteurs enzymatiques (dans cette étude: phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine et topiramate > 200 mg/j).

#### Référence bibliographique

Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE et al. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology* 2017;88(8):728-33.

### Commentaire

La plus grande fréquence des effets indésirables chez les patients migraineux, survenant à des posologies moins élevées, suggère une susceptibilité particulière en rapport avec leur pathologie. Le traitement ayant le meilleur profil de tolérance dans cette étude est la lamotrigine, dont l'efficacité antiépileptique est bien connue, mais qui est moins étudiée dans la migraine, bien qu'une méta-analyse récente (2) lui retrouve une efficacité équivalente à celle du topiramate dans cette indication.

#### Références bibliographiques

1. Romoli M, Costa C, Siliquini S et al. Antiepileptic drugs in migraine and epilepsy: who is at increased risk of adverse events? *Cephalalgia* 2016 (Epub ahead of print).
2. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS ONE* 2015;10(7):e0130733.

### Commentaire

Les neurofilaments dans le LCS sont un marqueur d'atteinte axonale, mais la difficulté de réalisation des ponctions lombaires répétées limite leur utilisation comme biomarqueur d'évolution de la maladie ou de réponse aux traitements. Cette étude, bien que limitée par un trop petit nombre de patients, est la preuve de la faisabilité de cette analyse, même si d'autres travaux devront confirmer ces résultats et surtout établir une corrélation avec la progression de la maladie.

#### Référence bibliographique

Kuhle J, Barro C, Disanto G et al. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity. *Mult Scler* 2016;22(12):1550-9.

## Les immunomodulateurs retardent-ils la progression de la SEP ?

Rares sont les études qui ont essayé d'analyser l'effet à très long terme des immunomodulateurs. Cet essai rétrospectif et multicentrique a analysé les cas de patients souffrant d'une SEP-RR examinés la première fois avant 1 an d'évolution et ayant au moins 10 ans de suivi. Les patients non traités ont été comparés à ceux traités par un immunomodulateur. Le critère de jugement principal était le passage à une phase secondairement progressive. Les patients ont été catégorisés en fonction de leur risque initial de développer une forme progressive, en tenant compte des données cliniques suivantes : âge, sexe, atteinte motrice, urinaire ou sensitive. Les données de 1 178 patients ont été analysées (70 % de femmes). À 10 ans, 12,1 % des sujets ont atteint une phase progressive (20,1 % des patients non traités, 3 % des patients traités). Cette différence est présente dans le groupe à faible risque initial (8,1 % versus 1,5 %) et dans le groupe à haut risque (31,3 % versus 4,1 %). À 20 ans, les risques respectifs sont de 26,5 versus 7 % dans le groupe à faible risque et de 64,4 versus 22,5 % dans le groupe à haut risque.

*X. Ayrygnac, Montpellier.*

## De nouvelles perspectives dans la prise en charge chirurgicale des hémorragies cérébrales ?

Le traitement chirurgical des AVC hémorragiques n'a pas montré de bénéfice à ce jour (1). La chirurgie endoscopique stéréotaxique est une technique minimalement invasive mise au point pour l'évacuation des hémorragies cérébrales. Dans l'étude ICES, multicentrique, randomisée et contrôlée (2), les auteurs ont évalué la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de cette technique comparativement à un traitement médical. Au total, 24 sujets ont été randomisés (18 sous traitement chirurgical et 6 sous traitement médical) entre 2009 et 2012. Trente-six sujets contrôles supplémentaires issus de l'étude MISTIE (étudiant la même procédure chirurgicale en combinaison avec un traitement fibrinolytique in situ) ont été utilisés pour les comparaisons. Un seul patient traité chirurgicalement sur 18 est décédé avant J30 dans le groupe chirurgie, contre aucun sur 6 et 4 sur 36 dans les groupes traitement médical ( $p = 0,685$ ). Seuls des saignements asymptomatiques ont été observés dans le groupe chirurgie (3 sur 18 contre 1 sur 6 et 3 sur 36 dans les groupes contrôles). Aucune infection ni aucun saignement symptomatique n'ont en revanche été relevés. Les critères de qualité de la procédure, qui était préplanifiée avec le centre investigateur principal, étaient respectés dans 90 % des cas. La chirurgie permettait en moyenne une réduction de 71,2 % du volume de l'hématome par rapport au volume initial, et le volume était inférieur de 21,1 % ( $IC_{95} : 10,73-31,5$ ) à 72 heures chez les patients opérés comparativement aux sujets contrôles. Il n'y avait cependant pas de bénéfice significatif sur la proportion de patients ayant un score de Rankin inférieur ou égal à 3 à 3 mois.

*E. Cognat, Paris.*

### Commentaire

Dans cette analyse rétrospective en conditions de vraie vie, les immunomodulateurs semblent retarder la survenue de la phase progressive de la SEP, et ce quel que soit le pronostic initial des patients. Ce type d'analyse, bien que biaisé (données perdues, biais de recueil, etc.), est primordial, et d'autres études similaires doivent être effectuées pour confirmer les données issues des analyses au long cours des populations incluses dans les essais thérapeutiques.

#### Référence bibliographique

Bergamaschi R, Quaglini S, Tavazzi E et al. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22(13):1732-40.

### Commentaire

Malgré un résultat négatif sur les paramètres d'efficacité, attendu du fait des effectifs très restreints, cette étude réactive l'espoir d'un traitement neurochirurgical des hémorragies cérébrales. Les complications paraissent en effet limitées, et le caractère minimalement invasif laisse espérer un effet lésionnel faible de l'intervention. Surtout, cet essai est remarquable par les mesures prises pour permettre une optimisation de la standardisation et de la reproductibilité. En effet, la mise en place d'une formation pratique préalable, l'instauration de recommandations contraignantes pour le choix des voies d'abord, la planification a priori de la procédure opératoire et son évaluation a posteriori par le centre investigateur principal apparaissent comme des clés potentielles pour améliorer le rapport crucial bénéfice/effets indésirables/complications. Il faut noter que les résultats de l'étude MISTIE évaluant la même technique associée à une injection d'altéplase in situ, publiés à la même période, sont très similaires, hormis un risque significativement accru de saignements asymptomatiques (3).

#### Références bibliographiques

- Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN et al.; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013;382(9890):397-408.
- Vespa P, Hanley D, Betz J et al. ICES (Intraoperative Stereotactic Computed Tomography-Guided Endoscopic Surgery) for brain hemorrhage: a multicenter randomized controlled trial. *Stroke* 2016;47(11):2749-55.
- Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;15(12):1228-37.

## Hypertension à la phase aiguë de l'AVC hémorragique : quelles cibles, quelles modalités ?

Malgré des résultats non significatifs ( $p = 0,06$ ) et du fait d'analyses post-hoc assez convaincantes, l'étude INTERACT-2 (1) a modifié la prise en charge des hémorragies cérébrales à la phase aiguë, incitant à faire baisser rapidement la pression artérielle (PA) pour limiter le risque d'augmentation de volume de l'hématome (2).

Les investigateurs de l'étude ATACH-2 (3) ont étudié l'intérêt d'une baisse intensive et rapide de la PA comparativement à une baisse standard. Sur une période d'un peu plus de 4 ans, ils ont randomisé et traité en ouvert 1 000 patients présentant une hémorragie cérébrale spontanée de moins de 4 heures 30, soit dans un bras intensif visant à la diminution de la PA entre 110 et 139 mmHg en moins de 2 heures, soit dans un bras standard visant une PA entre 140 et 179 mmHg dans les mêmes délais. Les molécules et les doses de traitement étaient protocolisées. Le critère de jugement principal était la différence dans le nombre de patients décédés ou présentant un handicap important (score de Rankin à 4-6) à 3 mois. Les valeurs moyennes des PA atteintes à la deuxième heure sont de  $128,9 \pm 16$  mmHg dans le groupe intensif et de  $141,1 \pm 14,8$  mmHg dans le groupe standard. Le taux d'échec primaire (cible non atteinte en 2 heures) est de 12,2 % dans le groupe intensif et de 0,8 % dans le groupe standard, et celui d'échec secondaire (PA supérieure au seuil fixé pendant 2 heures consécutives durant les premières 24 heures), de 15,6 % dans le groupe intensif et de 1,4 % dans le groupe standard. Les résultats montrent que 38,7 % des patients dans le groupe intensif et 37,7 % de ceux du groupe standard présentent un score de Rankin entre 4 et 6 à 3 mois (risque relatif : 1,04 [IC<sub>95</sub> : 0,85-1,27];  $p = 0,72$ ). Dans le groupe intensif, les sujets présentent un taux significativement supérieur de défaillances rénales dans les 7 jours (9 % versus 4 % ;  $p = 0,002$ ) et d'effets indésirables sévères dans les 3 mois (25,6 % versus 20 % ;  $p = 0,05$ ).

E. Cognat, Paris.

### Commentaire

Les résultats de l'étude ATACH-2 ne montrent donc pas de bénéfice à une baisse intensive et rapide de la PA à la phase aiguë de l'hémorragie cérébrale. Contrairement aux apparences, ces résultats n'entrent cependant pas en contradiction avec les conclusions tirées d'INTERACT-2 (dont les résultats bruts étaient encore une fois négatifs). En effet, la valeur moyenne des PA atteintes dans le groupe standard dans l'étude ATACH-2 (141,1 mmHg) était inférieure à celle obtenue dans le groupe intensif (150 mmHg) d'INTERACT-2 ! ATACH-2 indique donc seulement qu'une baisse accrue de la PA n'apporte pas de bénéfice supplémentaire et pourrait s'avérer contre-productive. Les fluctuations tensionnelles associées à la baisse intensive (échec secondaire), qui ont été suggérées comme délétères à la phase aiguë des AVC hémorragiques, pourraient expliquer en partie ce résultat (4).

### Références bibliographiques

1. Anderson CS, Heeley E, Huang Y et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368(25):2355-65.
2. Pression artérielle à la phase aiguë des hémorragies intracérébrales. Préconisations de la Société française de neurologie vasculaire pour sa gestion. 2015.
3. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;375(11):1033-43.
4. Manning L, Hirakawa Y, Arima H et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13(4):364-73.

Abonnez-vous en ligne !

[www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

Bulletin d'abonnement  
disponible page 40

## Stimulation cérébrale profonde dans la MA : une étude de phase II

Cet essai de phase II multicentrique, contrôlé, randomisé et en double aveugle (1) fait suite à une étude de phase I portant sur 6 patients atteints d'une MA chez lesquels une stimulation du fornix, qui constitue un faisceau important reliant plusieurs composantes du circuit de Papez, a conduit à une augmentation du métabolisme glucidique dans les régions temporales et pariétales après 12 mois. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance de la stimulation du fornix dans sa partie antérieure chez des patients présentant une MA légère. Il s'agissait également d'étudier l'évolution clinique et en imagerie métabolique à 1 an, et de préciser le profil des patients répondeurs. Quarante-deux sujets ont été répartis en 2 groupes de 21 personnes : dans le premier groupe, les patients bénéficiaient d'une stimulation continue du fornix de façon bilatérale à 130 Hz ; dans le deuxième groupe, les patients avaient des électrodes inactives durant 12 mois, avant d'être également stimulés. La procédure a été bien tolérée. Il n'y a pas de différence à 12 mois entre les 2 groupes concernant les paramètres de l'évaluation cognitive. On constate dans le groupe des sujets stimulés, contrairement aux sujets non stimulés, une amélioration du métabolisme cortical dans plusieurs régions (notamment en temporo-pariétal) à 6 mois, qui ne se maintient néanmoins pas à 12 mois. Une analyse post-hoc a mis en évidence une interaction significative entre l'âge des sujets et l'effet du traitement, les cas des sujets de moins de 65 ans étant plutôt aggravés par la stimulation, alors que ceux de plus de 65 ans semblent obtenir un bénéfice sur le plan clinique et du métabolisme cortical.

*J. Lagarde, Paris.*

### Commentaire

Cette étude présente une nouvelle approche thérapeutique, qui reste néanmoins symptomatique, dans la MA en utilisant la stimulation cérébrale profonde, qui pourrait moduler l'activité de circuits neuronaux dysfonctionnels en augmentant la production de facteurs trophiques endogènes, en facilitant l'expression de protéines synaptiques et en stimulant la neurogenèse hippocampique. Cette approche semble avoir un niveau de tolérance acceptable et pourrait avoir un effet bénéfique, au moins chez certains patients, comme ceux âgés de plus de 65 ans. Des travaux restent encore à mener pour renforcer ces résultats et pour ajuster les modalités de la stimulation (localisation, type de courant utilisé, stimulation intermittente plutôt que continue, etc.), qui sont pour l'instant calquées sur celles utilisées dans la maladie de Parkinson, où il existe, contrairement à la MA, un marqueur clinique (réduction du tremblement) pouvant aider à l'ajustement. Le caractère invasif de la procédure et le risque d'aggravation clinique dans certains cas peut néanmoins conduire à la prudence, en privilégiant dans un premier temps l'étude des effets de la stimulation cérébrale profonde sur la cognition chez des patients ayant des électrodes implantées pour une autre raison, le recours à des méthodes non invasives de stimulation, comme la stimulation magnétique transcrânienne, et les expérimentations chez l'animal (2).

### Références bibliographiques

1. Lozano AM, Fosdick L, Chakravarty MM et al. A phase II study of fornix deep brain stimulation in mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016;54(2):777-87.
2. Fried I. Brain stimulation in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016;54(2):789-91.

## Agenda

### ➔ Congrès

#### ■ International Society for the History of the Neurosciences

19-23 juin 2017 à Besançon

Organisé par Laurent Tatu et Julien Bogousslavsky

Renseignements : [www.ishn2017besancon.com](http://www.ishn2017besancon.com)



## Administration du bapineuzumab par voie sous-cutanée dans la MA légère à modérée

Cet essai de phase II multicentrique, contrôlé, randomisé et en double aveugle a étudié l'administration de faibles doses de bapineuzumab – un anticorps monoclonal dirigé contre la partie N-terminale du peptide amyloïde (A $\beta_{42}$ ) qui constitue les plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer (MA) – par voie sous-cutanée (s.c.). Cette étude a été lancée en parallèle de 2 autres essais de phase III consistant en l'administration de doses allant de 0,5 à 1 mg/kg par voie intraveineuse (i.v.) tous les 3 mois durant 18 mois. L'objectif de cette étude était d'analyser l'efficacité (mesurée par la charge amyloïde en imagerie TEP) et la tolérance (notamment la survenue d'anomalies IRM en rapport avec la pathologie amyloïde [Amyloid-Related Imaging Abnormalities, ARIA]) du bapineuzumab administré tous les mois par voie s.c. aux doses de 2, 7 et 20 mg. Les résultats négatifs des études de phase III par voie i.v. ont conduit à réduire la durée de la présente étude de 24 à 12 mois, à la suite de l'arrêt de tout essai portant sur l'administration i.v. de bapineuzumab en août 2012. Cent quarante-six patients atteints d'une MA (authentifiée par imagerie amyloïde), âgés de 50 à 89 ans et ayant un MMS entre 18 et 26 ont été inclus et randomisés en 4 groupes (placebo, 2 mg, 7 mg et 20 mg), en tenant compte du génotypage de l'apolipoprotéine E (ApoE). Ils ont bénéficié, en plus de l'administration mensuelle du traitement, d'une imagerie amyloïde au florbétapir à l'inclusion, puis à 6 et à 12 mois, ainsi que d'une IRM cérébrale à l'inclusion et à 3, 6, 9 et 12 mois. La charge amyloïde est significativement abaissée à 12 mois par rapport à l'imagerie initiale ( $p = 0,038$ ) dans le seul groupe traité à la dose de 7 mg par mois. Aucune différence significative de charge amyloïde n'est constatée entre les patients traités et ceux sous placebo. Une complication de type ARIA n'est rapportée que chez 2 patients, l'un traité à la dose de 2 mg et l'autre à la dose de 20 mg. Le pourcentage d'effets indésirables apparaissant sous traitement est similaire dans le groupe placebo et dans celui traité à la dose de 2 mg (77,8 et 78,4 % respectivement), mais plus élevé dans les groupes traités par 7 mg (94,4 %) et 20 mg (89,2 %).

*J. Lagarde, Paris.*

## Stimulation magnétique transcrânienne répétée dans la MA

Dans cette étude prospective, contrôlée, randomisée et en double aveugle (1), 30 patients souffrant d'une MA de stade léger ou modéré (MMS compris entre 18 et 26) ont été inclus pour recevoir un traitement par stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) pour 17 patients, ou une procédure équivalente sans stimulation effective pour 13 patients. Le traitement consistait en des sessions réalisées 5 jours sur 7 pendant une période de 6 semaines, au cours desquelles la rTMS (trains de 10 secondes à 20 Hz, avec des intervalles libres de 20 secondes) était appliquée dans la région pariétale, en regard de la zone où sont habituellement placées les électrodes EEG P3 (à gauche) et P4 (à droite) et dans la région temporale en regard des électrodes T5 et T6, à raison de 10 minutes par région cérébrale, en ciblant 3 parmi les 4 possibles. Une évaluation neuropsychologique comportant ADAS-cog, MMSE, MoCA et un test d'apprentissage verbal auditif (WHO-UCLA AVLT) a été pratiquée 2 semaines avant le début du traitement, puis immédiatement après les 6 semaines de traitement et 6 semaines après la fin du traitement. Les résultats montrent une amélioration des différents scores cognitifs utilisés reflétant en particulier la mémoire et le langage, chez les patients traités par rapport aux patients non traités, notamment pour l'ADAS-cog. Cette amélioration est amplifiée 6 semaines après la fin de la procédure, et plus marquée pour les patients au stade léger.

*J. Lagarde, Paris.*

## Commentaire

Les traitements anti-amyloïdes ont suscité de grands espoirs, qui ont été tempérés par le peu de résultats probants sur le plan clinique des différentes molécules utilisées jusqu'à présent, ainsi que par la survenue d'effets indésirables non négligeables de type ARIA, en particulier chez les patients porteurs de l'allèle ApoE4. Les études concernant l'utilisation du bapineuzumab par voie i.v. ont montré jusqu'à 15 % d'ARIA, survenant le plus souvent tôt après le début du traitement. Cette étude semble suggérer une meilleure tolérance du traitement administré par voie s.c., en particulier quant à la survenue des ARIA, malgré des doses cumulées équivalentes dans certains groupes à celles qui avaient occasionné des complications lors de l'administration i.v. Ces données pourraient constituer la base de nouvelles études de l'effet de cette molécule chez des patients bien sélectionnés et à un stade suffisamment précoce de la maladie, ainsi que de l'éventuelle administration par voie s.c. des traitements anti-amyloïdes pour en améliorer la tolérance.

### Référence bibliographique

Brody M, Liu E, Di J et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study of safety, pharmacokinetics, and biomarker results of subcutaneous bapineuzumab in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016;54(4):1509-19.

## Commentaire

La rTMS a été décrite comme un outil non invasif permettant de réguler et d'équilibrer l'activité des neurones et des réseaux qu'ils forment en activant la plasticité neuronale et en réduisant les déséquilibres entre les signaux excitateurs et inhibiteurs. Cette étude suggère l'intérêt potentiel de la rTMS en association au traitement anticholinestérasique dans la MA, notamment à un stade léger. Une méta-analyse récente (2) portant sur 7 études pour un total de 94 patients confirme cette tendance, en stimulant en revanche plutôt le cortex préfrontal dorsolatéral droit ou bilatéral. Du fait du peu d'études répertoriées pour l'instant sur le sujet, la réalisation d'autres travaux était néanmoins préconisée (2), notamment pour mieux déterminer les paramètres de stimulation à utiliser et la région cérébrale à cibler. Cette approche pourrait donc s'avérer prometteuse et constitue une alternative non invasive à la stimulation cérébrale profonde, dont elle pourrait également contribuer à l'étude et à la mise au point.

### Références bibliographiques

- Zhao J, Li Z, Cong Y et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients. *Oncotarget* 2016 (Epub ahead of print).
- Liao X, Li G, Wang A et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015;48(2):463-72.

## Rapport coût-efficacité du donépézil et de la mémantine dans la MA modérée à sévère

L'étude DOMINO est un essai multicentrique, contrôlé, randomisé et en double aveugle, dans lequel 295 patients souffrant d'une MA modérée à sévère (MMS entre 5 et 13) ont été inclus. Ces patients étaient tous sous donépézil; ils ont été randomisés en 4 groupes :

- ✓ poursuite du donépézil seul (n = 73);
- ✓ arrêt du donépézil (n = 73);
- ✓ arrêt du donépézil et introduction de la mémantine (n = 76);
- ✓ poursuite du donépézil avec introduction de la mémantine (n = 73).

Les critères de jugement, évalués avant la randomisation puis 6, 18, 30 et 52 semaines après, étaient le MMSE, une échelle fonctionnelle des activités de la vie quotidienne (*Bristol Activities of Daily Living Scale* [BADLS]), une échelle comportementale (*Frontal Behavioral Inventory* [FBI]), une échelle de qualité de vie spécifique de la démence (DEMQOL-Proxy) et une autre générale (*EuroQol five-dimensional questionnaire* [EQ-5D-3L]) et un questionnaire sur l'état de santé des aidants (*General Health Questionnaire* [GHQ-12]). Dans cette étude (1), l'efficacité était mesurée à partir du MMSE, de la BADLS et d'un indice d'années de vie ajustées à la qualité de vie, calculé à partir du score à l'échelle EQ-5D-3L. Les coûts incluaient le prix du traitement, celui de tous les soins médicaux (hospitalisations, consultations, hôpital de jour, soins à domicile, etc.), ainsi qu'une estimation de celui des soins apportés par les aidants non rémunérés (approche dite "sociétale"). L'analyse finale porte sur les données de 215 patients (183 pour l'approche sociétale). En termes d'efficacité, le traitement par donépézil ou mémantine est significativement plus efficace que l'absence de traitement ou que l'association des 2. L'analyse coût-efficacité montre que la poursuite du donépézil est préférable à son arrêt (quel que soit le critère d'efficacité utilisé), que l'introduction de la mémantine est préférable à l'arrêt simple du donépézil (en se fondant sur l'efficacité mesurée par la MMSE et l'échelle de qualité de vie, mais pas pour la BADLS) et que l'association donépézil-mémantine n'apporte pas plus que chaque traitement en monothérapie.

J. Lagarde, Paris

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Commentaire

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un traitement curatif et qu'il soit loin d'être parfait, le traitement par anticholinestérasique (ICHÉ) est recommandé dans les formes légères à modérées de la MA, la mémantine étant plutôt réservée aux contre-indications ou aux cas de mauvaise tolérance des ICHÉ dans les formes légères à modérées, ou aux formes sévères, comme cela a été récemment confirmé par le National Institute for Health and Care Excellence. Le statut des ICHÉ dans les formes sévères est davantage débattu, et l'indication d'arrêter le traitement dans ces formes a été évoquée. L'étude DOMINO, dont le financement est public et qui a été menée de façon indépendante, visait à répondre à cette question. Elle avait déjà permis de démontrer, dans des publications antérieures, l'intérêt clinique sur le bénéfice cognitif et fonctionnel de la poursuite du donépézil sur une période de 12 mois (2), de même que le risque accru d'institutionnalisation dans les 52 semaines suivant l'arrêt du traitement (3). Cette nouvelle étude montre que la balance coût-efficacité est en faveur de la poursuite du donépézil ou de l'introduction de la mémantine en monothérapie, par rapport à l'arrêt du donépézil ou à la bithérapie, en tenant compte des coûts pour le système de santé et pour la société en général et du bénéfice cognitif, fonctionnel ou de la qualité de vie. Ces données sont importantes à prendre en compte dans une période où l'utilisation des ICHÉ est de plus en plus remise en cause, même si elles ne dispensent évidemment pas de poursuivre les recherches en vue de développer des traitements plus efficaces, en particulier dans les formes débütantes de la maladie.

## Références bibliographiques

1. Knapp M, King D, Romeo R et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *Int J Geriatr Psychiatry* 2016 (Epub ahead of print).
2. Howard R, McShane R, Lindsay J et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366(10):893-903.
3. Howard R, McShane R, Lindsay J et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol* 2015;14(12):1171-81.