

La biopsie cutanée comme nouveau marqueur diagnostique des maladies à corps de Lewy

Dans cette étude, 18 patients atteints d'une maladie à corps de Lewy (MCL) typique et bien définie (avec recours au Dat-scan pour 16 d'entre eux et à la scintigraphie cardiaque pour 8 autres, 1 seul n'ayant bénéficié d'aucun de ces 2 examens), 23 patients présentant une autre pathologie neurodégénérative non liée à une synucléinopathie (13 présentant une probable maladie d'Alzheimer confirmée par les biomarqueurs protéiques du LCR, 6, une dégénérescence frontotemporale confirmée par la présence d'une mutation génétique, et 4, des troubles cognitifs d'origine vasculaire), et 25 sujets sains ont été inclus. Onze des patients du groupe MCL présentaient une dysautonomie, caractérisée le plus souvent par une hypotension orthostatique. Tous les sujets ont subi une biopsie cutanée au niveau cervical, ainsi qu'au niveau de la cuisse et de la jambe afin de rechercher des dépôts d'alpha-synucléine phosphorylée, la forme pathologique de l'alpha-synucléine, et d'analyser les petites fibres nerveuses. Des dépôts d'alpha-synucléine phosphorylée ont été retrouvés chez les patients présentant une MCL, en particulier au niveau cervical et surtout chez les patients présentant une dysautonomie. L'importance de ces dépôts était corrélée avec le score UPDRS, mais pas avec l'âge, la durée d'évolution de la maladie ou le score au MMSE. Une neuropathie des petites fibres a été retrouvée chez les patients présentant une MCL, en particulier au niveau des jambes et des cuisses, et de façon plus prononcée chez les patients présentant une dysautonomie.

J. Lagarde, Paris

L'utilisation de sembragiline dans la maladie d'Alzheimer modérée, essai de phase II

Cette étude est un essai de phase II multicentrique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, qui a porté sur 542 patients présentant une probable maladie d'Alzheimer (MA) modérée (MMS entre 13 et 20) selon les critères NINCDS-ADRDA, et prenant un traitement anticholinestérasique associé ou non à la mémantine. L'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un traitement par sembragiline, un inhibiteur de la MAO-B, administré aux doses de 1 ou 5 mg/j pendant 52 semaines par rapport au placebo, avec une période de suivi de 12 semaines après la fin du traitement. Le critère principal de jugement était la modification du score à l'Adas-Cog 11 par rapport à la valeur initiale. Les critères secondaires portaient sur l'échelle fonctionnelle ADCS-ADL, l'échelle comportementale BEHAVE-AD-FW, l'échelle d'apathie AES-C et l'échelle ADCS-CGIC. Une analyse post-hoc a porté sur la comparaison de 2 sous-groupes de patients définis à partir de la médiane du score BEHAVE-AD-FW initial, et une analyse exploratoire a étudié les volumes hippocampique, cérébral global et des ventricules au début et après 52 semaines de traitement. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les différents paramètres étudiés entre les patients traités et ceux ayant reçu le placebo. On note uniquement une tendance à un effet bénéfique du traitement concernant le sous-domaine idées paranoïaques et délirantes de l'échelle BEHAVE-AD-FW à 52 semaines. Dans le sous-groupe de patients présentant le plus de troubles comportementaux, on note une tendance en faveur d'un effet bénéfique du traitement lorsqu'on considère l'échelle ADCS-ADL et l'échelle BEHAVE-AD-FW, en particulier dans les domaines des troubles des activités et de l'agressivité. L'analyse morphologique exploratoire montre une diminution plus rapide du volume de la substance grise dans la partie postérieure de l'hippocampe gauche chez les patients traités, comparés à ceux ayant reçu le placebo. La tolérance du traitement était bonne.

J. Lagarde, Paris

Commentaire

Le diagnostic de MCL peut parfois être difficile, et les critères de diagnostic, bien qu'ils aient été révisés très récemment, peuvent parfois être mis en défaut. Il est donc important d'essayer de développer de nouveaux biomarqueurs. Cette étude suggère que la recherche de dépôts d'alpha-synucléine phosphorylée sur une biopsie cutanée pourrait être un marqueur sensible du diagnostic de MCL par rapport à d'autres maladies neurodégénératives. Il apparaît également dans ce travail qu'une neuropathie des petites fibres cutanées est présente dans la MCL et pourrait contribuer à la dysautonomie. Cette technique pourrait constituer une nouvelle approche peu onéreuse et peu invasive pour le diagnostic de MCL, même si d'autres études sur un nombre plus important de patients seront nécessaires.

Référence bibliographique

Donadio V, Incensi A, Rizzo G et al. A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies: skin nerve α -synuclein deposits. *Neurology* 2017; 89(4):318-26.

Commentaire

Le rationnel de cette étude repose sur la mise en évidence d'une hyperactivité de la MAO-B cérébrale chez des patients présentant une MA par comparaison avec des témoins âgés. Cette hyperactivité de la MAO-B dans les astrocytes conduit à un stress oxydatif lié à la production de radicaux libres, qui pourrait contribuer à la physiopathologie de la MA. Un inhibiteur de la MAO-B (IMAO-B), la sélégiline a montré une tendance à un effet bénéfique chez des patients présentant une MA modérée à sévère. Un autre IMAO-B, le lazabemide a également montré des effets positifs en monothérapie (sans anticholinestérasique associé), mais son développement a dû être interrompu du fait d'une hépatotoxicité. Sembragiline est un IMAO-B sélectif, qui, aux doses administrées dans cette étude, conduit à une inhibition quasi-totale de la MAO-B cérébrale. Bien que ce traitement soit bien toléré, il n'a pas été possible de démontrer un effet bénéfique supplémentaire par rapport au traitement cholinergique sur le plan cognitif, pas plus que sur l'apathie. En revanche, il se pourrait que ce traitement puisse être bénéfique chez les patients présentant des troubles comportementaux dits "neuropsychiatriques" et qu'il puisse constituer une nouvelle option thérapeutique pour ces troubles pour lesquels les molécules utilisées actuellement présentent des effets indésirables non négligeables. La diminution paradoxale du volume hippocampique chez les patients traités pourrait s'expliquer par une pseudoatrophie, qui pourrait être liée à une diminution due au traitement du nombre et du volume des cellules inflammatoires.

Référence bibliographique

Nave S, Doody RS, Boada M, et al. Sembragiline in moderate Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial (MAyFLOWer RoAD). *J Alzheimers Dis* 2017;58(4):1217-28.

Utilisation des immunoglobulines intraveineuses dans la maladie d'Alzheimer : essai de phase III

Cette étude est un essai de phase III multicentrique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, qui a porté sur 390 patients souffrant d'une probable MA légère ou modérée (MMS entre 16 et 26) selon la version de 1984 des critères de consensus, en excluant ceux présentant plus de 2 microsaignements ou une lésion ischémique cérébrale de plus de 1 cm³. L'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) administrées toutes les 2 semaines aux doses de 0,2 ou 0,4 g/kg par rapport au placebo. Le critère principal de jugement combiné était la modification après 18 mois des scores à l'Adas-Cog (pratiqué tous les 3 mois) et à une échelle de vie quotidienne (ADCS-ADL, pratiquée tous les 9 mois). Les critères secondaires portaient sur l'évolution de ces mêmes scores à 9 mois, ainsi que sur d'autres échelles évaluant la cognition, le comportement et le fardeau de l'aidant à 18 mois. L'évolution du volume des ventricules, des hippocampes et de l'ensemble du cerveau mesuré par l'IRM, ainsi que celle du taux des Ig sériques, du niveau des peptides A β_{42} et A β_{40} dans le plasma et du taux d'anticorps anti-A β ont également été étudiées à 18 mois. Quarante-deux participants sont sortis de l'étude après la randomisation (23,9 % dans le groupe traité à la dose de 0,2 g/kg, 17,8 % dans celui traité à la dose de 0,4 g/kg, et 20,3 % dans le groupe placebo), dont 26 du fait d'un effet indésirable. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes dans l'analyse d'efficacité pour les critères de jugement principal et secondaires. On note une diminution significative du niveau plasmatique de peptide A β_{42} , mais pas de peptide A β_{40} chez les patients traités. Aucune différence n'est rapportée concernant les mesures volumétriques par l'analyse des IRM. La tolérance est globalement satisfaisante, malgré la survenue plus fréquente d'éruptions cutanées et de frissons chez les patients traités. Il n'a pas été noté de différence dans la survenue d'anomalies IRM en rapport avec la pathologie amyloïde (ARIA) entre les groupes traité et placebo.

J. Lagarde, Paris

Caractéristiques cliniques des auras visuelles dans la migraine et l'épilepsie

Les auteurs ont comparé les caractéristiques cliniques des auras visuelles dans les migraines et les épilepsies partielles. L'âge de début de la maladie est comparable dans les 2 groupes (15 ans), et la fréquence des épisodes n'est pas statistiquement différente. La durée des auras visuelles est nettement plus prolongée chez les patients migraineux (20 minutes versus 56 secondes), et un critère de durée supérieure à 5 minutes a permis de distinguer les patients migraineux avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 92 %. La latéralisation des symptômes visuels, restreints à un hémichamp visuel, est plus fréquente chez les patients épileptiques (55 versus 7 %). Il n'y avait pas de différence dans le type de manifestation visuelle (phosphènes colorés ou blancs, scotome, hallucinations visuelles complexes), mais leur extension centripète ou centrifuge est retrouvée uniquement chez les patients migraineux (37 versus 0 %). Concernant les symptômes accompagnateurs, des céphalées sont présentes après les manifestations visuelles chez 22 % des patients épileptiques. Et tous les patients migraineux ont des céphalées. La présence de nausées (70 versus 11 %) et de photophonophobie (63 versus 0 %) oriente fortement vers une origine migraineuse.

B. Herlin, Paris.

Commentaire

Le rationnel de cette étude repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-A β dans les IgIV, qui seraient polyclonaux, et auraient une affinité pour une gamme plus large d'épitopes, permettant de cibler à la fois les formes oligomériques et fibrillaires du peptide amyloïde. L'administration de ce traitement dans des modèles murins de MA a conduit à une diminution modérée des plaques amyloïdes, sans complication hémorragique ou œdémateuse, ainsi qu'à une stimulation de la neurogenèse. Bien que cette étude confirme la bonne tolérance de ce traitement, qui semble meilleure que celle des anticorps monoclonaux anti-amyloïdes utilisés jusqu'à maintenant, aucune efficacité clinique n'a été démontrée. Il semble cependant que les anticorps administrés aient pu atteindre le système nerveux central. Contrairement aux études portant sur les anticorps monoclonaux, aucune tendance à un possible effet bénéfique du traitement dans les formes légères de la maladie par rapport aux formes plus avancées n'a été suggérée avec les IgIV dans cette étude. Néanmoins, il faut noter que les doses utilisées sont celles recommandées pour l'immunothérapie, qui sont inférieures à celles permettant d'obtenir un effet anti-inflammatoire, ce qui pourrait être une nouvelle approche à explorer dans la MA, étant donné l'importance probable de la neuro-inflammation dans la physiopathologie de la maladie.

Référence bibliographique

Relkin NR, Thomas RG, Rissman RA et al. A phase 3 trial of IV immunoglobulin for Alzheimer disease. *Neurology* 2017;88(18):1768-75.

Commentaire

Le diagnostic différentiel entre migraine avec aura visuelle et épilepsie partielle peut parfois être difficile. Les critères de la classification internationale des céphalées (2) ou des scores cliniques, tels que la *Visual Aura Rating Scale*, ont été développés pour le diagnostic positif de migraine avec aura, mais ils n'ont pas comparé les 2 populations de patients. Cette étude montre que des critères cliniques peuvent permettre de distinguer ces 2 populations avec une grande précision.

Références bibliographiques

- Hartl E, Rémi J, Schankin CJ et al. Visual auras in epilepsy and migraine - an analysis of clinical characteristics. *Headache* 2017;57(6):908-16.
- The International Classification of Headache Disorders 3rd edition - <https://www.ichd-3.org/>

Conséquences d'un changement du lévétiracétam princeps vers le générique chez des patients épileptiques

Le passage d'un médicament princeps à un générique est souvent source d'inquiétude, notamment concernant les traitements antiépileptiques. Cette étude a suivi les conséquences cliniques et pharmacocinétiques d'un *switch* du lévétiracétam princeps vers un générique chez des patients épileptiques. Au total, 12 patients suivis pour une épilepsie partielle, âgés en moyenne de 38 ans et traités par lévétiracétam depuis au moins 2 mois, ont eu un suivi clinique et biologique avec dosage sérique de lévétiracétam, durant les 4 semaines avant et après le changement du princeps vers un générique. Cette modification n'a pas entraîné de modification clinique: la fréquence des crises restait inchangée (1,3 versus 1,2 par mois; 7 patients avaient le même nombre de crises, 3 avaient plus de crises avec le générique, et 2 avaient plus de crises avec le princeps), et il n'y avait pas de modification des effets indésirables après le changement. Sur le plan pharmacocinétique, il n'y avait aucune différence significative entre les 2 formulations de lévétiracétam (C_{max} , T_{max} , aire sous la courbe, etc.), permettant de conclure à une bioéquivalence. En conclusion, le changement du lévétiracétam princeps vers le générique dans une population de patients épileptiques n'a pas entraîné de décompensation de l'épilepsie, avec une bioéquivalence pharmacocinétique.

B. Herlin, Paris.

Photosensibilité et épilepsie

Le caractère photosensible de certaines épilepsies est connu depuis longtemps, mais est devenu plus important au cours des dernières décennies du fait de l'augmentation des stimulations lumineuses induites par les technologies numériques. La photosensibilité au cours d'une épilepsie apparaît le plus souvent durant l'adolescence, et peut disparaître entre 20 et 30 ans ou persister toute la vie. La photosensibilité est commune chez les patients souffrant d'une épilepsie généralisée idiopathique, principalement une épilepsie myoclonique juvénile, mais peut se voir dans des syndromes épileptiques plus rares (syndrome de Jeavons, etc.). Les patients souffrant d'une épilepsie partielle (surtout occipitale, mais dans une moindre mesure temporale) rapportent également, bien que plus rarement, des crises déclenchées par des stimulations visuelles. Une réaction photoparoxystique se voit en EEG lors de la stimulation lumineuse intermittente, le plus souvent pour des stimulations à la fréquence de 15 à 20 Hz, mais peut également s'observer pour des fréquences de 50-60 Hz, expliquant donc le rôle des écrans numériques. Les images riches en couleur rouge semblent également induire une photosensibilité plus importante. De même, le contraste de luminosité (une source fortement éclairée dans un environnement sombre, ou une alternance d'images lumineuses et sombres) favorise la photosensibilité.

B. Herlin, Paris.

Commentaire

Chez une population de patients épileptiques, cette étude montre que la substitution pour le lévétiracétam générique n'entraîne pas de majoration de la fréquence des crises, retrouvant des résultats comparables à ceux que quelques études avaient déjà montrés pour la lamotrigine. Néanmoins, ces résultats doivent être pris avec prudence concernant les populations de patients une épilepsie pharmacorésistante très difficile à équilibrer, non inclus ici, et chez qui le moindre changement peut entraîner une décompensation.

Références bibliographiques

1. Markoula S, Chatzistefanidis D, Gatzonis S et al. Brand-to-generic levetiracetam switch in patients with epilepsy in a routine clinical setting. *Seizure* 2017;48:1-6.
2. Ting TY, Jiang W, Lionberger R, Wong J, Jones JW, Kane MA, et al. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: a field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia* 2015;56:1415-24.
3. Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, Diaz FJ, Krebill S, Szaflarski JP, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol* 2016;15:365-72.

Commentaire

Chez les patients avec une épilepsie photosensible, les mesures protectrices peuvent être l'éviction d'objets avec une variance lumineuse importante, l'éloignement d'au moins 2-3 mètres d'un écran lorsqu'ils regardent la télévision, ou l'occlusion d'un des 2 yeux lorsqu'ils se retrouvent dans une situation potentiellement favorisante. À noter que la stimulation lumineuse intermittente peut également induire à l'EEG une réponse physiologique, le photoentraînement, fréquent chez les sujets sains et notamment les sujets jeunes, à ne pas confondre avec la photosensibilité (réponse photoparoxystique).

Référence bibliographique

- Martins da Silva A, Leal B. Photosensitivity and epilepsy: Current concepts and perspectives-A narrative review. *Seizure* 2017;50:209-18.

Hématome cérébral et arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) : quelle stratégie thérapeutique privilégier ?

L'objectif des auteurs était d'évaluer chez les patients survivants à un hématome intraparenchymateux et présentant une ACFA associée, le risque d'infarctus cérébral et celui de récurrence d'hématome cérébral, en fonction du traitement antithrombotique utilisé dans les suites de cet hématome (anticoagulation par antivitamines K [AVK], antiagrégation plaquettaire, ou aucun traitement antithrombotique). Ils ont réalisé une revue systématique de la littérature avec méta-analyses, agrégeant les données de 7 études observationnelles (3 prospectives et 4 retrospectives), comptabilisant un total de 2452 patients.

Le risque relatif de présenter un infarctus cérébral était plus faible dans le groupe AVK en comparaison au groupe antiagrégant, sans surrisque hémorragique. De la même manière, le risque relatif d'infarctus cérébral était plus faible dans le groupe AVK en comparaison au groupe sans antithrombotique, sans surrisque hémorragique significatif. Enfin, aucune différence n'existait entre le groupe antiagrégant et celui sans traitement, pour le risque de survenue d'infarctus ou de récurrence d'hématome cérébral.

Il est important de noter cependant que les données individuelles des patients de ces études n'étant pas disponibles, aucune analyse n'a été ajustée sur les caractéristiques cliniques (notamment sur le risque embolique évalué par le score CHADS) ou radiologiques (hémorragie profonde ou lobaire, étiologie sous-jacente, etc.) initiales.

P. Seners, Paris

NET : un nouveau constituant des thrombi intracrâniens, ouvrant une nouvelle perspective thérapeutique

Les *Neutrophil Extracellular Traps* (NET) sont des réseaux de chromatine décondensée et de protéines granulaires, sécrétés par les polynucléaires neutrophiles (PNN) dans l'espace extracellulaire. Ils sont impliqués, entre autres, dans les processus de thrombose. Les objectifs de cette étude visaient en premier lieu à rechercher la présence de PNN et de NET dans les thrombi intracrâniens puis à étudier si un traitement par DNase 1, un "anti-NET", permettait une lyse plus efficace des thrombi.

Dans la première partie de l'étude, les auteurs ont analysé la composition histologique de 68 thrombi intracrâniens, prélevés lors de thrombectomies mécaniques chez des patients victimes d'infarctus cérébraux. Les analyses immunohistochimiques ont mis en évidence la présence de PNN et de NET dans tous les thrombi intracrâniens étudiés, en proportion variable. Dans la deuxième partie de l'étude, 8 thrombi intracrâniens ont été incubés ex vivo avec du recombinant tissue plasminogen activator (rtPA), seul ou associé à de la DNase 1. L'ajout de DNase 1 permettait une lyse plus importante des thrombi, en comparaison au rtPA seul. Ces données démontrent pour la première fois la présence de NET dans les thrombi intracrâniens et suggèrent un effet bénéfique de la DNase 1 sur la lyse des thrombi, ouvrant ainsi une nouvelle piste thérapeutique.

P. Seners, Paris

Commentaire

L'association hématome intraparenchymateux et ACFA est fréquente en pratique courante. Le neurologue doit ainsi souvent faire face au choix difficile de réintroduire l'anticoagulation, exposant au risque hémorragique, ou d'introduire un antiagrégant (voir aucun traitement), exposant au risque d'infarctus cérébral. Bien que très limitée par la qualité des données disponibles, cette méta-analyse suggère que le rapport bénéfices/risques des AVK, en comparaison aux autres stratégies, est en faveur des bénéfices. Des essais randomisés sont attendus.

Référence bibliographique

Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB et al. Long-term anti-thrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology*. 2017;89(7):687-96.

Commentaire

L'efficacité remarquable de la thrombectomie mécanique sur la recanalisation artérielle est contrebalancée par ses difficultés d'accessibilité rapide. Il est donc important d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques moins invasives, plus largement et rapidement disponibles, permettant d'améliorer les faibles taux de recanalisation par rtPA intraveineux. L'accès aux thrombi intracrâniens via la thrombectomie offre une opportunité inédite pour comprendre les mécanismes de résistance au rtPA. Les NET semblent être une cible thérapeutique idéale.

Référence bibliographique

Laridan E, Denorme F, Desender L et al. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi. *Ann Neurol* 2017;82(2):223-32.

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