

## Bithérapie aspirine + clopidogrel à la phase aiguë de l'infarctus cérébral mineur ou de l'accident ischémique transitoire non cardio-embolique

En cas d'accident ischémique cérébral mineur ou d'accident ischémique transitoire (AIT), le risque de nouvel épisode ischémique sous aspirine est important, les récurrences survenant majoritairement dans les premiers jours qui suivent l'épisode. L'essai randomisé CHANCE, publié dans le *New England Journal of Medicine* en 2013 (1), avait montré que l'association aspirine + clopidogrel administrée dans les 24 premières heures suivant l'épisode, pour une durée de 3 semaines, était supérieure à l'aspirine seule en prévention des récurrences ischémiques à 3 mois, sans surrisque hémorragique. Cependant, l'étude incluait une population quasi exclusivement asiatique, et les résultats n'étaient donc pas nécessairement transposables à une population non asiatique.

L'objectif de l'essai international POINT (2) était de tester la supériorité d'une bithérapie aspirine + clopidogrel, comparativement à l'aspirine seule, dans une population non asiatique. Des patients souffrant d'un infarctus cérébral mineur (score NIHSS  $\leq 3$ ) ou d'un AIT à haut risque non cardio-embolique (défini comme ayant un score ABCD2  $\geq 4$ ) de moins de 12 heures, ont été randomisés entre un groupe aspirine + clopidogrel ( $n = 2432$ ) et un groupe aspirine + placebo ( $n = 2449$ ) pour une durée de 3 mois, en double aveugle. Le critère de jugement principal, à savoir la survenue d'un événement vasculaire dans les 3 premiers mois (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou décès de cause vasculaire), était significativement moins fréquent dans le groupe aspirine + clopidogrel que dans le groupe aspirine + placebo (5,0 versus 6,5 % ; HR = 0,75 ; IC<sub>95</sub> : 0,59-0,95 ;  $p = 0,02$ ). La survenue d'une complication hémorragique sévère était cependant plus fréquente dans le groupe aspirine + clopidogrel (0,9 versus 0,4 % ; HR = 2,32 ; IC<sub>95</sub> : 1,10-4,87 ;  $p = 0,02$ ).

P. Seners, Paris.

## Microsaignements cérébraux : un marqueur indépendant du risque d'hémorragie cérébrale sous anticoagulant

Le bénéfice du traitement anticoagulant est majeur pour la prévention du risque ischémique en cas de fibrillation atriale. Cependant, la survenue d'une hémorragie cérébrale est une complication rare mais sévère du traitement anticoagulant, nécessitant une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque avant son utilisation. Actuellement, seuls des scores cliniques – le plus répandu étant le score HAS-BLED, prenant en compte un antécédent d'hypertension artérielle, de dysfonction hépatique ou rénale, de saignement, un âge supérieur à 65 ans, un INR labile, et la prise régulière d'alcool ou de médicament anti-thrombotique – sont disponibles pour évaluer ce risque hémorragique, mais ils ne permettent qu'une estimation très imparfaite.

L'objectif de cette étude de cohorte était d'évaluer si la présence de microsaignements sur la séquence T2\* en IRM, un marqueur de maladie des petites artères cérébrales, était un marqueur indépendant du risque de survenue d'une hémorragie cérébrale (critère de jugement principal) et d'une récurrence ischémique (critère secondaire). Au total, 1 490 patients traités par anticoagulant dans les suites d'un infarctus cérébral associé à une fibrillation atriale ont été suivis sur une durée médiane de 2,5 ans. Une hémorragie cérébrale est survenue chez seulement 14 patients au cours du suivi, et une récurrence ischémique chez 53 patients. Après ajustement sur les facteurs de confusion, la présence d'au moins un microsaignement (21 %

### Commentaire

Cette étude confirme les résultats de CHANCE en montrant le bénéfice d'une bithérapie aspirine + clopidogrel instaurée à la phase aiguë de l'infarctus cérébral mineur ou de l'AIT à haut risque. Point important, le bénéfice du traitement semble essentiellement lié à la prévention des récurrences survenant dans la première semaine qui suit l'épisode. Contrairement à POINT, l'étude CHANCE n'avait pas montré de surrisque hémorragique avec la bithérapie, mais le traitement n'était maintenu que 3 semaines (versus 3 mois dans POINT). Ainsi, il semblerait que l'association aspirine + clopidogrel soit préférable sur une courte durée, permettant de couvrir la période à haut risque de récurrence ischémique en évitant le surrisque hémorragique lié à un traitement prolongé.

### Références bibliographiques

1. Wang Y, Wang Y, Zhao et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369(1):11-9.
2. Johnston SC, Easton JD, Farrant M et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379(3):215-25.

### Commentaire

Cette étude montre que la présence de microsaignements est un marqueur indépendant du risque de survenue d'une hémorragie cérébrale sous anticoagulants. Cependant, elle montre également que le risque hémorragique absolu en présence de microsaignements est faible, et qu'il reste inférieur au risque de récurrence ischémique. Ainsi, il ne paraît actuellement pas raisonnable de réfuter l'introduction d'un traitement anticoagulant chez un patient en fibrillation atriale avec microsaignements sur l'imagerie T2\*. Des études de cohorte encore plus larges sont nécessaires pour identifier un sous-groupe de patients à très haut risque hémorragique (par exemple, en présence de multiples microsaignements lobaires), chez lesquels le traitement anticoagulant pourrait être délégué.

de la cohorte) sur l'IRM réalisée à l'inclusion augmente d'un facteur 3,7 le risque de survenue d'une hémorragie cérébrale à 2 ans, mais ce risque reste malgré tout faible (9,8 pour 1 000 patients-années). Ce risque hémorragique est d'autant plus important que le nombre de microsaignements est élevé. L'effet de la topographie des microsaignements (profonds versus lobaires) n'a pas pu être étudié compte tenu des faibles effectifs. Concernant le risque de récurrence ischémique, il existe une tendance pour un surrisque ischémique en présence de microsaignements (HR ajusté = 1,53 ; IC<sub>95</sub> : 0,85-2,76), mais non significative. Point important, le risque absolu de récurrences ischémiques reste supérieur au risque hémorragique, y compris dans la population de patients ayant des microsaignements (24,1 versus 9,8 pour 1 000 patients-années, respectivement).

*P. Seners, Paris.*

#### Référence bibliographique

Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17(6):539-47.

*P. Seners déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.*

## Utilisation du verubecestat dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée

Cette étude est un essai de phase III, randomisé, contrôlé et en double aveugle, visant à évaluer l'effet du verubecestat, un inhibiteur de BACE-1 (enzyme impliquée dans le clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde conduisant à la formation du peptide amyloïde), administré par voie orale chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (MA) légère à modérée. En tout, 1958 patients atteints d'une MA (MMSE entre 15 et 26) ont été randomisés pour recevoir le verubecestat à la dose de 12 mg/j (n = 653), 40 mg/j (n = 652) ou un placebo (n = 653) pendant 78 semaines, suivies d'une période d'extension. Le critère principal de jugement était l'évolution du score aux échelles ADAS-cog et *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living* (ADCS-ADL) après 78 semaines. Les critères de jugement secondaires étaient l'évolution du score à la CDR-SOB, du volume hippocampique mesuré sur l'IRM, de la concentration de la protéine tau dans le liquide céphalorachidien, de la charge amyloïde mesurée en TEP, du score au MMSE et de celui au *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) après 78 semaines. La tolérance était évaluée par l'examen physique, des prélèvements biologiques sanguins et un électrocardiogramme.

Aucune différence significative n'a été constatée concernant l'ensemble des critères de jugement et l'étude a été interrompue après 50 mois. La survenue d'effets indésirables (éruptions cutanées, chutes, troubles du sommeil, idées suicidaires, perte de poids, etc.) était plus fréquente chez les patients traités (en particulier à la dose de 40 mg/j) que dans le groupe placebo.

*J. Lagarde, Paris.*

## Commentaire

Devant les échecs des approches thérapeutiques visant la pathologie amyloïde par immunisation (surtout passive par les anticorps monoclonaux), les résultats de molécules cherchant à diminuer la formation du peptide amyloïde plutôt qu'à essayer de l'éliminer une fois formé étaient très attendus. Ce nouvel échec – même si on peut évoquer le fait que les patients n'étaient pas forcément inclus sur la base de biomarqueurs physiopathologiques et que les doses n'étaient peut-être pas suffisantes pour obtenir l'effet escompté – a conduit à l'arrêt du développement de plusieurs inhibiteurs de BACE-1, avec, en plus du verubecestat, l'arrêt prématuré récent d'études portant sur le lanabecestat et sur l'atabecestat (pour cause de toxicité hépatique). Quelques molécules de cette classe restent en cours d'investigation comme, par exemple, l'elenbecestat. La nécessité d'utiliser les traitements anti-amyloïdes de façon plus précoce (dès la phase présymptomatique chez des sujets à risque) a été évoquée et des études en ce sens sont en cours.

#### Référence bibliographique

Egan MF, Kost J, Tariot PN et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2018;378(18):1691-703.

## Variante atypique de la maladie à corps de Lewy diffus pouvant se présenter comme un syndrome corticobasal

Dans cette étude rétrospective, parmi 523 cas de maladie à corps de Lewy (MCL) diffus confirmés en neuropathologie, 11 patients ayant présenté des caractéristiques cliniques évoquant un syndrome corticobasal ont été comparés à 22 patients présentant des caractéristiques cliniques typiques de MCL. Les patients ayant un phénotype clinique de type syndrome corticobasal (notamment des troubles praxiques asymétriques et des myoclonies) avaient un âge de début des troubles plus précoce, et avaient significativement moins de troubles du comportement en sommeil paradoxal que ceux présentant un phénotype classique de MCL. Bien que la différence ne soit pas significative, on notait également moins de fluctuations attentionnelles et d'hallucinations visuelles. La réponse au traitement dopaminergique semblait un peu meilleure que celle observée habituellement dans la dégénérescence corticobasale (DCB). Même si une copathologie de type Alzheimer ou paralysie supranucléaire progressive (PSP) a été retrouvée chez 7 de ces patients et semblait pouvoir rendre compte du phénotype clinique atypique, les patients présentant un syndrome corticobasal avaient davantage de corps de Lewy dans le cortex moteur que ceux ayant une présentation clinique plus habituelle, et les symptômes semblaient pouvoir être considérés comme principalement liés à la pathologie à corps de Lewy chez 4 d'entre eux.

*J. Lagarde, Paris.*

### Commentaire

Le syndrome corticobasal est hétérogène sur le plan neuropathologique et peut être notamment sous-tendu par une tauopathie (DCB, PSP) ou, plus rarement, par la maladie d'Alzheimer. Cette étude souligne la possible existence d'une variante atypique de MCL (caractérisée par des lésions de type alpha-synucléine) pouvant se présenter cliniquement comme un syndrome corticobasal. On note alors une distribution inhabituelle de la synucléinopathie, avec une importante charge lésionnelle dans la région périrolandique. Les caractéristiques cliniques typiques d'une MCL (hallucinations visuelles, fluctuations, troubles du comportement en sommeil paradoxal) sont alors moins fréquentes. Ce résultat suggère un nouveau mécanisme étiologique des syndromes corticobasaux et souligne l'importance du développement de nouveaux outils, notamment en ce qui concerne les synucléinopathies, permettant d'en détecter la présence *in vivo*, ce qui pourrait avoir à terme d'importantes implications thérapeutiques.

### Référence bibliographique

Kasanuki K, Josephs KA, Ferman TJ et al. Diffuse Lewy body disease manifesting as corticobasal syndrome: a rare form of Lewy body disease. *Neurology* 2018;91(3):e268-e279.

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

 **e.journal**  
**ECTRIMS 2018**

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis  
Berlin, 10-12 octobre 2018

Sous l'égide de

**la lettre**  
DU NEUROLOGUE

Avec le soutien institutionnel de

**MERCK**

RETROUVEZ-NOUS À PARTIR DU 10 OCTOBRE SUR

 [www.edimark.fr/ECTRIMS/2018/ej](http://www.edimark.fr/ECTRIMS/2018/ej)

SITE RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELLS DE SANTÉ

**Coordonnateur**  
Dr Olivier Heinzlef (Poissy)

**Rédacteurs**  
Dr Xavier Ayrygnac (Montpellier)  
Dr Jonathan Ciron (Toulouse)  
Dr Nicolas Collongues (Strasbourg)  
Dr Julien Lannoy (Lille)  
Dr Céline Louapre (Paris)

**MERCREDI**  
**10 OCTOBRE**

**JEUDI**  
**11 OCTOBRE**

**VENDREDI**  
**12 OCTOBRE**



Sous l'égide de *La Lettre du Neurologue* - Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson - Rédacteurs en chef : Pr Sophie Dupont (Paris) et Pr Thibault Moreau (Dijon)

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité.

Cet e-journal est édité par Edimark SAS, 44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris - Tél.: 01 46 67 63 00 - Fax: 01 46 67 63 10