

## Étude de l'efficacité et de la tolérance d'une éventuelle molécule remyélinisante : le bexarotène

Dans des études animales, les agonistes gamma des récepteurs de l'acide rétinoïque ont montré leur capacité à promouvoir la remyélinisation. Le bexarotène est un agoniste non sélectif des isoformes alpha, bêta et gamma, autorisé pour traiter le lymphome T cutané. Cette étude visait à évaluer la tolérance du bexarotène et son efficacité dans la remyélinisation chez des patients atteints de SEP [1]. Il s'agit d'une étude de phase II, en double aveugle, randomisée, contre placebo, chez des patients atteints de SEP rémittente traités par diméthylfumarate depuis au moins 6 mois. La randomisation était de 1 pour 1 : bexarotène (300 mg/m<sup>2</sup>) ou placebo pendant 6 mois per os. Le critère de jugement principal était la tolérance dans la population en intention de traiter. 52 patients ont été inclus entre janvier 2017 et mai 2019, 26 dans chaque groupe. La tolérance était mauvaise sous bexarotène avec une augmentation du nombre moyen d'effets indésirables : 6,12 (SD : 3,09), pour 159 événements au total dans le groupe traité versus 1,63 (SD : 1,5) pour 39 événements au total dans le groupe sous placebo. Un hypothyroïdisme central était noté chez tous les patients, 24 avaient une hypertriglycéridémie et 10 une neutropénie. Le critère de jugement de l'efficacité était la modification du ratio de transfert de magnétisation au sein des lésions, mais ce critère n'a pas été atteint.

*E. Maillart, Paris.*

## Corrélations cliniques des différents phénotypes immunohistologiques de la SEP

L'objectif de ce travail était de comparer les caractéristiques cliniques initiales et de suivi de patients atteints de SEP en fonction de leur phénotype histologique [1]. Voici un bref rappel sur les 3 grands types histologiques de lésions démyélinisantes aiguës de SEP [2], décrits à partir de 51 biopsies et 32 autopsies :

- ✓ pattern I : infiltrat prédominant de cellules mononucléées et de cellules T ;
- ✓ pattern II : avec en plus des dépôts de complément ;
- ✓ pattern III : apoptose des oligodendrocytes, une absence de remyélinisation.

Pour un patient donné, il existe un pattern spécifique, qui est retrouvé de façon homogène dans toutes les lésions actives du patient.

547 patients ont été biopsiés (90 %) ou autopsiés (8 %) ; 2 % ont été biopsiés puis autopsiés. À nouveau, chaque patient ne présentait qu'un pattern de lésion. Le pattern II était 2 fois plus fréquent (56 % des cas) que les 2 autres (pattern I : 23 % et pattern III : 22 %). Les patterns étaient similaires en termes de sex-ratio et d'âge au moment de la biopsie ou de l'autopsie. Les 3 patterns pouvaient être retrouvés à tout âge, parfois même après 20 ans de maladie. Le suivi médian après le début des symptômes était de 2,3 ans (extrêmes : 0-38 ans). Dans les cas autopsiés, le pattern III était le plus fréquent (45 % versus 19 % ;  $p < 0,001$ ). Chez les patients avec le pattern III, le début était le plus souvent monophasique (59 % versus 33 % pattern I versus 32 % pattern II ;  $p < 0,001$ ), avec un EDSS en poussée plus élevé (score 4 versus 3 ;  $p = 0,02$ ). Cependant, il n'y avait pas de différence en termes de passage en forme progressive après 5 ans de suivi ou en termes de survie.

*E. Maillart, Paris.*

*E. Maillart déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec ces articles.*

## Commentaire

Une mauvaise nouvelle pour les stratégies de remyélinisation. Cependant, de nouvelles molécules sont à venir. En effet, comme la clémastine, le bexarotène inhibe la voie de biosynthèse du cholestérol. Ainsi, l'inhibition d'une de ces enzymes est ensuite responsable d'une accumulation de stérols insaturés qui permet la formation d'oligodendrocytes [2]. De nouvelles molécules ciblant cette voie de synthèse pourront être étudiées, en espérant une meilleure tolérance.

### Références bibliographiques

1. Brown JW et al. Safety and efficacy of bexarotene in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CCMR One): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 2a study. *Lancet Neurol* 2021;20(9):709-20.
2. Hubler Z et al. Accumulation of 8,9-unsaturated sterols drives oligodendrocyte formation and remyelination. *Nature* 2018;560(7718):372-6.

## Commentaire

Le pattern III semble être lié à une présentation initiale de la maladie plus agressive. Il n'a pas pu être montré de différence de pronostic à long terme chez ces patients, mais ils n'étaient pas tous suivis à intervalles réguliers après la biopsie. Cette étude souligne l'importance de mettre en place un biomarqueur simple qui permettrait d'identifier la "signature immunologique" de chaque patient et ainsi de développer une prise en charge thérapeutique sur mesure (échanges plasmatiques plus efficaces pour le traitement des poussées chez les patients avec le pattern II) [3]. Une étude récente de la même équipe [4] montre un lien fort entre les patterns I et II et la présence sur l'IRM de lésions prenant le contraste en anneau ou avec un hyposegnal en anneau sur la séquence T2.

### Références bibliographiques

1. Tobin WO et al. Clinical correlation of multiple sclerosis immunopathologic subtypes. *Neurology* 2021;97(19):e1906-e1913.
2. Lucchinetti C et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47(6):707-17.
3. Stork L et al. Differences in the responses to apheresis therapy of patients with 3 histopathologically classified immunopathological patterns of multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2018;75(4):428-35.
4. Metz I et al. Magnetic resonance imaging correlates of multiple sclerosis immunopathological patterns. *Ann Neurol* 2021;90(3):440-54.

## Effet du méthylphénidate sur l'apathie dans la maladie d'Alzheimer

Cette étude est un essai multicentrique de phase III contrôlé, randomisé, évaluant l'effet du méthylphénidate sur l'apathie dans la maladie d'Alzheimer (MA). 200 patients souffrant d'une MA possible ou probable (non étayée par des biomarqueurs physiopathologiques et avec un MMSE compris entre 10 et 28) et présentant une apathie significative sur la base du *neuropsychiatric inventory* (NPI) ont été inclus et ont reçu du méthylphénidate 20 mg/j pendant 6 mois (n = 99) ou un placebo (n = 101). Les critères principaux de jugement étaient la modification à 6 mois par rapport à l'évaluation initiale du score d'apathie obtenu au NPI ou le taux d'amélioration coté par l'échelle *Alzheimer's disease cooperative study clinical global impression of change* (ADCS-CGIC) à 6 mois. Les critères secondaires de jugement étaient la modification à 6 mois du score obtenu à l'échelle *dementia apathy interview and rating*, qui comporte 16 items renseignés par l'aidant, évaluant la motivation, l'engagement et les réponses émotionnelles, l'évolution cognitive appréciée notamment par le MMSE, les fluences verbales, les empans chiffrés, le *trail making test* et une épreuve de dénomination, ainsi que la qualité de vie évaluée par différentes échelles. Le score d'apathie du NPI était significativement amélioré chez les patients traités par rapport à ceux recevant le placebo, en particulier durant les 100 premiers jours de traitement, avec cependant un maintien de l'effet à 6 mois. On notait une différence significative dans l'évolution du score obtenu à l'ADCS-CGIC à 6 mois entre les groupes. Il n'y avait pas de différence significative concernant les critères secondaires de jugement. La tolérance du traitement était bonne.

J. Lagarde, Paris.

## Validation neuropathologique des critères diagnostiques de la forme langagière de PSP

Dans cette étude, 34 patients appartenant d'après les critères diagnostiques de paralysie supranucléaire progressive (PSP) à la catégorie étiquetée comme "évocatrice de PSP langagière" (présence d'une aphasia progressive agrammatique ou d'une apraxie de la parole progressive), et ayant bénéficié d'un suivi clinique longitudinal d'une durée médiane de 9,2 ans et d'un examen neuropathologique post-mortem ont été inclus. Au cours du suivi, 22 patients sont restés dans la même catégorie diagnostique "évocatrice de PSP langagière", alors que 12 ont évolué vers une PSP possible ou probable (probable PSP avec syndrome parkinsonien prédominant chez 10 patients, syndrome de Richardson chez 1 patient, et PSP langagière possible, définie par l'apparition de troubles oculomoteurs en plus des troubles du langage chez un autre). La durée d'évolution entre l'apparition des symptômes et le décès était plus courte dans le groupe demeurant dans la catégorie "évocatrice de PSP langagière" par rapport à celui évoluant vers une PSP possible ou probable. La forme prosodique d'apraxie de la parole était plus fréquemment associée à une évolution vers une PSP possible ou probable que la forme phonétique. Sur le plan neuropathologique, les patients évoluant vers une PSP probable avaient tous une tauopathie 4R de type PSP (n = 8) ou une dégénérescence corticobasale (DCB) (n = 4). Le diagnostic neuropathologique était plus hétérogène dans le groupe restant dans la catégorie "évocatrice de PSP langagière", et pouvait être une PSP (n = 3), une DCB (n = 13), mais aussi une dégénérescence frontotemporale (DFT) TDP-43 (n = 3) ou une maladie de Pick (n = 3). L'évolution vers une PSP possible ou probable multipliait par 2,38 la probabilité de diagnostic neuropathologique de PSP.

J. Lagarde, Paris.

J. Lagarde déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec ces articles.

### Commentaire

Cette étude fait suite à des essais de phase II de courte durée ayant suggéré un effet bénéfique du méthylphénidate sur l'apathie dans la MA, dont le mécanisme supposé est celui d'une stimulation de l'effet de la norépinéphrine et de la dopamine sur les circuits frontostriatothalamiques. Ce résultat semble confirmé, même s'il reste d'amplitude modeste, et pourrait être significatif sur le plan clinique avec – malgré l'absence de résultats probants sur les échelles de qualité de vie – une amélioration rapportée concernant la souffrance des aidants. Il faut cependant noter que le diagnostic de MA reposait dans cette étude sur des critères purement cliniques, ce qui pourrait remettre en cause la spécificité du résultat, car il est probable qu'une proportion non négligeable de patients n'ayant en fait pas une MA aient été inclus. Des études ultérieures portant sur des durées plus longues et sur une population mieux caractérisée pourraient permettre de renforcer les arguments en faveur de l'utilisation du méthylphénidate dans la MA pour le traitement symptomatique de l'apathie, qui est un trouble fréquent et ayant un fort retentissement.

### Référence bibliographique

Mintzer J et al. Effect of methylphenidate on apathy in patients with Alzheimer disease: the ADMET 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;e213356.

### Commentaire

Cette étude autopsique portant sur une large cohorte est intéressante, car elle aide à mieux interpréter les critères de consensus de PSP et à affiner le diagnostic in vivo des patients présentant un trouble du langage progressif de type aphasia agrammatique ou apraxie de la parole inaugural. Ce type de trouble est hétérogène sur le plan neuropathologique et peut être en rapport avec un syndrome corticobasale de type PSP ou DCB ou avec une DFT débutante. La présence d'une apraxie de la parole, notamment de type prosodique, est le plus souvent évocatrice d'une tauopathie 4R de type PSP ou DCB. La validité des critères de tauopathie 4R en cas de trouble du langage inaugural auquel s'associent un trouble oculomoteur, un syndrome parkinsonien ou des troubles posturaux semble confirmée par cette étude, qui souligne aussi l'importance du suivi clinique chez ces patients, au cours duquel l'apparition de certains signes cliniques associés au trouble du langage ou de la parole peut aider à préciser le diagnostic en s'orientant de façon plus sûre vers une éventuelle tauopathie 4R.

### Référence bibliographique

Hokeleki FO et al. Autopsy validation of progressive supranuclear palsy-predominant speech/language disorder criteria. *Mov Disord* 2021. doi: 10.1002/mds.28822.

## Métabolisme thyroïdien et traitements antiépileptiques

Plusieurs traitements antiépileptiques, notamment parmi ceux de 1<sup>re</sup> génération, ont été associés à une augmentation du métabolisme des hormones thyroïdiennes et à un risque d'hypothyroïdie. Les auteurs ont effectué une méta-analyse de tous les articles publiés entre 1990 et 2021 sur ce sujet, soit 47 études. Le valproate est le traitement qui est associé le plus fréquemment à des modifications du bilan thyroïdien, avec une diminution de T4 chez environ 25 % des patients (la majorité ayant une TSH normale), ce risque augmentant avec la durée d'exposition. D'autres traitements ont été reliés à une diminution de la T4 : la phénytoïne (24 %), la carbamazépine (10 à 25 %), l'oxcarbazépine (9 %) et la lamotrigine (9 %). Le lévétiracétam ne semblait pas entraîner de modifications du bilan thyroïdien, et les quelques études existantes concernant le topiramate ont montré qu'il avait un impact nul ou faible sur le bilan thyroïdien. Les autres molécules antiépileptiques n'avaient pas été étudiées ou n'avaient pas fait l'objet d'études suffisantes. Le régime cétogène était également associé à une diminution de la T3 et de la T4 chez 17 % des patients. Les facteurs de risque d'anomalie du bilan thyroïdien étaient : une polythérapie avec au moins 3 traitements antiépileptiques, un traitement par carbamazépine en association avec d'autres molécules antiépileptiques, l'âge et le sexe féminin.

B. Herlin, Paris.

## Absence d'altération des capacités à la conduite par les traitements antiépileptiques

L'épilepsie peut entraîner des conséquences importantes sur la vie quotidienne des patients affectés, et les restrictions de conduite automobile génèrent une limitation de leur mobilité. Chez les patients épileptiques bien stabilisés, la conduite peut être autorisée, mais peu d'études ont évalué l'impact des traitements antiépileptiques (qui sont par ailleurs connus pour pouvoir entraîner des effets secondaires cognitifs ou une somnolence) sur la capacité à conduire. Les auteurs ont ici évalué la conduite automobile chez 44 patients épileptiques bien contrôlés et sous traitement antiépileptique stable, en possession d'un permis de conduire valide, comparés à 40 sujets témoins volontaires sains appariés, sur un simulateur de conduite permettant de mesurer leurs réactions à différentes situations. 34 patients étaient sous monothérapie antiépileptique et 10, sous polythérapie. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients et les sujets sains sur les différents paramètres mesurés : la déviation de la position latérale sur un test de suivi de route (qui est le test servant de *gold standard* pour évaluer la performance à la conduite automobile), et le coefficient de variation de distance sur un test de suivi d'un autre véhicule. Il n'y avait pas de différence significative selon le type d'épilepsie, le choix de la molécule antiépileptique, ou une polythérapie comparée à une monothérapie.

B. Herlin, Paris.

B. Herlin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec ces articles.

### Commentaire

Les traitements antiépileptiques peuvent agir sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes par différents mécanismes : une action centrale, une induction enzymatique qui accélère l'élimination des hormones thyroïdiennes périphériques, ou une diminution de la conversion périphérique de T4 en T3 induite par le jeûne dans le cas du régime cétogène. Chez la majorité des patients, la TSH reste normale, et les conséquences de ces anomalies, de même que leur prise en charge potentielle, sont encore peu connues à ce jour.

### Référence bibliographique

Rochtus AM et al. Antiseizure medications and thyroid hormone homeostasis: literature review and practical guideline. *Epilepsia*. Prépublication en ligne, 2021. doi: 10.1111/epi.17117.

### Commentaire

Un protocole d'évaluation de la conduite similaire avait permis de mettre en évidence des altérations des capacités à conduire avec des médicaments psychotropes (tels que l'amitriptyline ou la mirtazapine), ce qui renforce les résultats retrouvés ici. La principale limitation de cette étude est que cette procédure n'évalue pas la conduite sur une longue période de temps, et ne peut donc pas rechercher une éventuelle fatigabilité accrue ou une diminution des capacités attentionnelles avec l'allongement de la durée chez les patients.

### Référence bibliographique

Saji M et al. Impact of antiepileptic drugs on simulated driving in patients with epilepsy. *Seizure* 2021;92:195-9.