



 **Hôpital Lariboisière  
Fernand-Widal  
AP-HP**

 **Université  
Paris Cité**

 **Optimisation  
Thérapeutique  
en Neuropsychopharmacologie**



**Inserm**

**UNIVERSITÉ  
de Picardie**  
*Jules Verne*

**grap**  
GRUPPE DE RECHERCHE  
SUR L'ALCOOL  
À LES RIABH/ACCÉPENDANCES

**Journées de la SFA 2023  
30 mars 2023, Paris**

**Etude pilote du dosage plasmatique de la protéine tau, des  
NfL, de la GFAP et d'UCHL1 comme biomarqueurs candidats  
de souffrance cérébrale associée au sevrage en alcool**

**Virgile Clergue-Duval et al.**

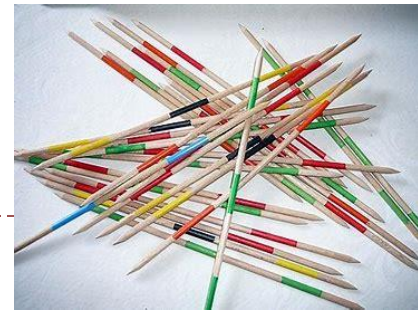
Addiction Biology. 2022. doi:10.1111/adb.13232

# Conflits d'intérêt

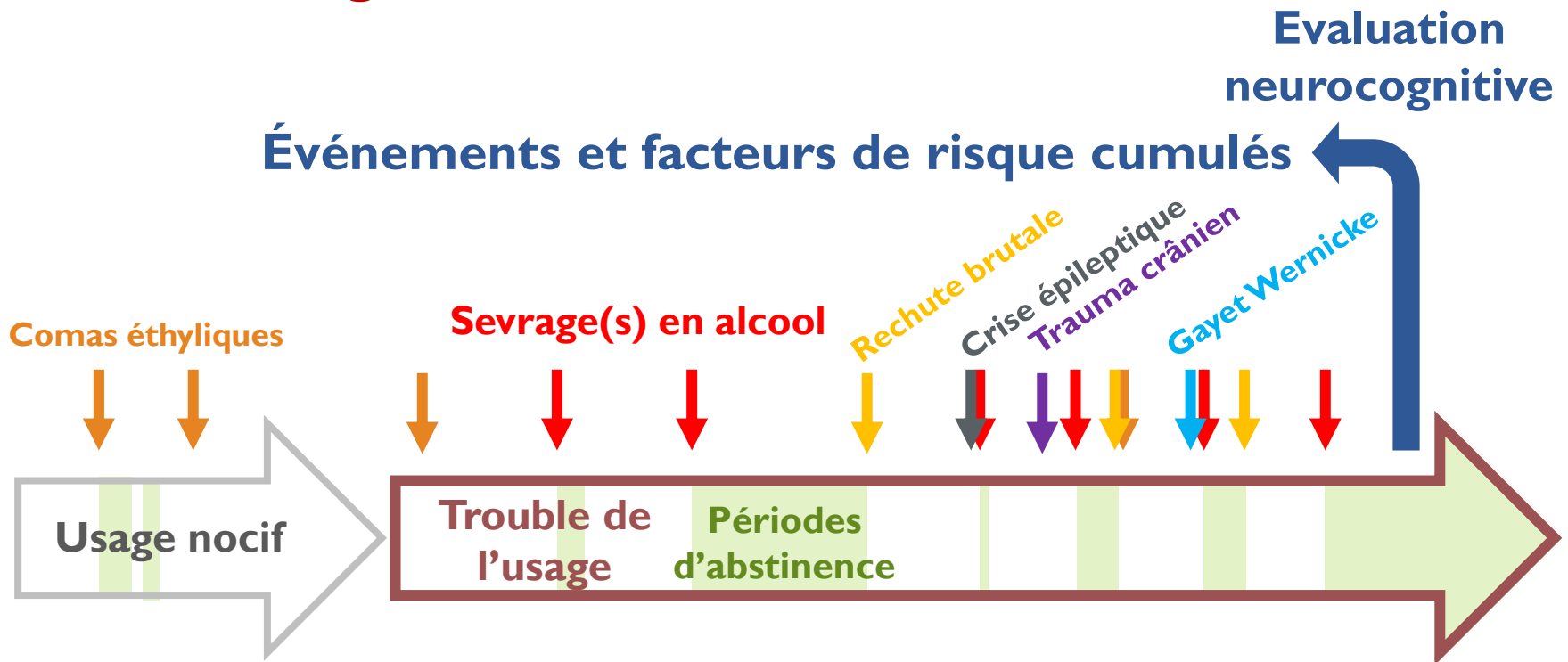
---

- ▶ Pas de conflit d'intérêt à déclarer

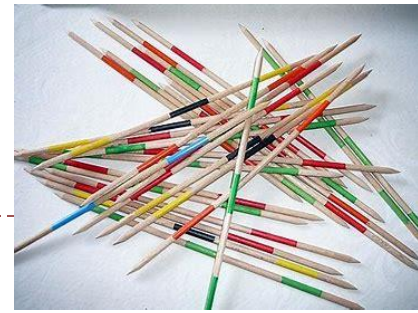
# Introduction



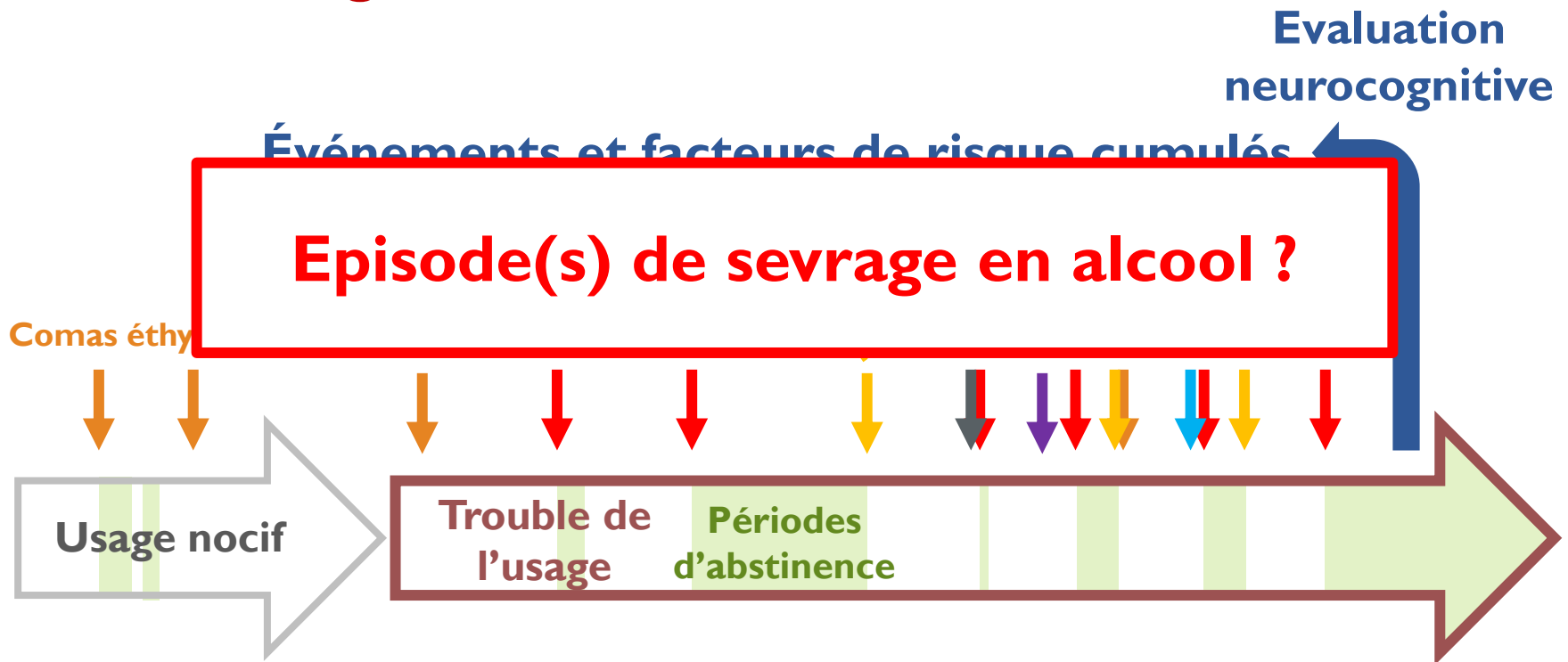
## Quels sont les mécanismes des troubles cognitifs liés à l'alcool ?



# Introduction



**Quels sont les mécanismes des troubles cognitifs liés à l'alcool ?**



# Hypothèses

---



- ▶ Il existe une toxicité cérébrale de l'épisode de sevrage alcoolique
- ▶ Répétition des épisodes de sevrage
- ▶ Neuroprogression
- ▶ Vers les troubles cognitifs liés à l'alcool sévères
- ▶ Analogie avec l'encéphalopathie traumatique chronique  
(Mc Kee et al 2013)



# Besoin de nouveaux biomarqueurs



- ▶ **Biomarqueurs plasmatiques de souffrance cérébrale ?**
  - ▶ **Protéine Tau**
    - ▶ Souffrance neuronale
    - ▶ Concentration élevée dans le LCR si GW (Matsushita *et al.*, 2008)
  - ▶ **Neurofilament light chain (NfL)**
    - ▶ Souffrance axonale
    - ▶ Concentration plasmatique plus élevée chez les consommateurs d'alcool à haut risque versus non consommateurs (Li *et al.*, 2021)
  - ▶ **Glial fibrillary acidic protein (GFAP)**
    - ▶ Souffrance gliale / activité astrocytaire - astrogliosis
  - ▶ **Ubiquitin carboxyl terminal hydrolase LI (UCHLI)**
    - ▶ Souffrance neuronale / activité du protéasome

# Etude transversale chez l'humain

Clergue-Duval et al. *Addiction Biology*. 2022. doi:10.1111/adb.13232



# Objectifs de l'étude

---



- ▶ Faisabilité du dosage de ces biomarqueurs plasmatiques ?
- ▶ Variabilité de ces biomarqueurs plasmatiques ?
  - ▶ Patients hospitalisés pour un sevrage (n=36)  
*versus* patients abstinentes  $\geq 3$  mois (n=16)
  - ▶ en fonction de la « sévérité » du sevrage à J1 (n=36)
    - ▶ Intensité : dose de diazépam nécessaire à J1 / poids (mg/kg)
    - ▶ Présence d'au moins un symptôme neurologique de Gayet-Wernicke (GW) à J1 (confusion, ataxie, ophtalmoplégie)



# Critère d'inclusion

---







- ▶ Trouble de l'usage de l'alcool, sévère
- ▶ Âge : 18-65 ans
- ▶ Aucun autre trouble de l'usage, excepté le tabac
- ▶ Pas d'insuffisance hépatique ou rénale
- ▶ Pas de crise d'épilepsie, de lésion cérébrale traumatique ou d'AVC au cours du dernier mois.
- ▶ Pas de trouble cognitif sévère connu
- ▶ Pas d'infection par le VIH, l'hépatite C ou la syphilis
- ▶ Francophone



# Résultats

---



- ▶ Faisabilité 
- ▶ Variabilité 
-  NfL : patients en sevrage *versus* patients abstinents
-  Tau, UCHLI : dose de diazepam / poids
-  NfL, Tau, UCHLI : signe neurologique de GW <sub>(n=9)</sub>
  - ▶ Concordance avec l'élévation de la Tau dans le LCR durant GW  
(Matsushita et al., 2008)  
→ morts neuronales durant le GW
-  GFAP : pas d'association observée

# Discussion

---



## ▶ Limites

- ▶ Étude pilote
- ▶ Étude transversale, manque de spécificité
- ▶ Toxicité du sevrage en alcool en lui-même ?  
ou de l'usage chronique ?  
ou en association avec une carence en thiamine ?  
ou avec un processus neurodégénératif débutant ?
- ▶ Pas de mesure du glutamate plasmatique
- ▶ Pas d'enregistrement continu de l'intensité des signes de sevrage par les échelles (cushman, CIWA)

## ▶ Force

- ▶ Patients avec un TUA sévère, une dépendance pharmacologique
- ▶ Prévalence des signes neurologiques de GW

# Etude prospective chez le rat

Clergue-Duval et al. *Addiction Biology*. 2022. doi:10.1111/adb.13232



# Objectif

---



- ▶ Exploration prospective de la variabilité des NfL et de la GFAP plasmatiques avant et après un sevrage en alcool chez le rat

# Méthode

---



- ▶ **Modèle *alcohol deprivation effect* (ADE)**
  - ▶ Alternance de périodes de consommation libre et d'abstinence forcée
  - ▶ Expérience réalisée par le Pr M. Naassila & le Dr J. Jeanblanc
- ▶ **Groupe contrôle** (aucune consommation d'alcool)
- ▶ **Groupe ADE : deux temps (au 6<sup>e</sup> cycle)**
  - ▶ T1 = début du sevrage
  - ▶ T2 = à trois semaines de l'arrêt d'alcool
- ▶ **Dosage NfL et GFAP plasmatiques**

# Résultats

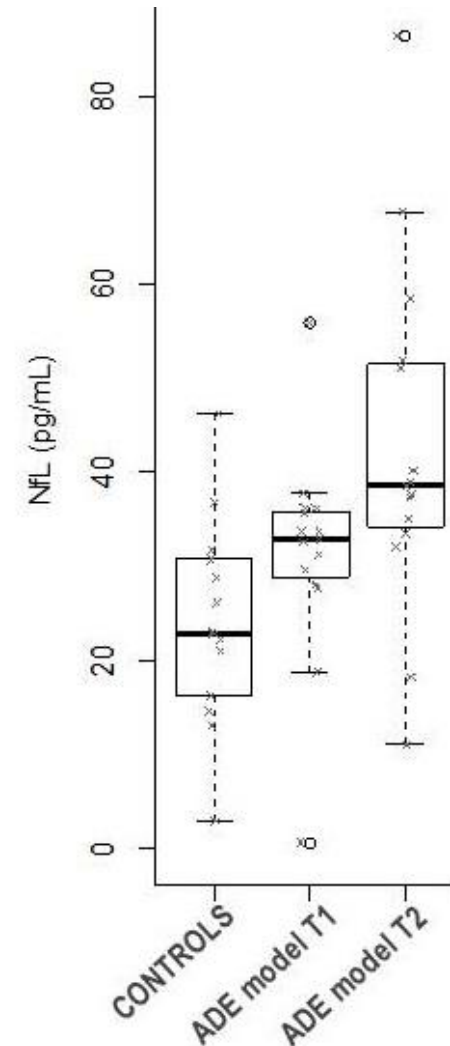


## NfL

T1 *versus* T2 (n=13) :  $p=0,040$

T1 (n=15) *versus* controls (n=14) :  $p=0,033$

T2 (n=15) *versus* controls (n=14) :  $p=1,3 \times 10^{-3}$



# Discussion

---



- ✓ Faisabilité chez le rat du dosage des NfL plasmatiques
- ✗ Echec de la mesure de la GFAP plasmatique
- ✓ Elévation des NfL plasmatiques durant le sevrage en alcool
- ✓ Faisabilité chez le rat du dosage des NfL plasmatiques dans l'étude des effets neurotoxique du sevrage en alcool








# Discussion

# Perspectives

---

- ▶ Réplication 
- ▶ Études prospectives chez l'humain 
- ▶ Essais de stratégies neuroprotectrices 

# Conclusion

---



- Les NfL, la protéine Tau et l'UCHLI sont des biomarqueurs potentiels prometteurs de la souffrance cérébrale associée au sevrage en alcool dans le TUA sévère
- Des explorations supplémentaires sont nécessaires
- Ouvre la voie à un nouveau domaine de recherche dans les troubles cognitifs liés à l'alcool

# Remerciements

- ▶ Pr Florence Vorspan
- ▶ Dr Frank Questel
- ▶ Dr Eric Hispard
- ▶ Dr Julien Azuar
- ▶ Pr Claire Paquet
- ▶ Dr François Mouton-Liger
- ▶ Dr Agathe Vrillon
- ▶ Mathieu Martinet
- ▶ Pr Mickael Naassila
- ▶ Dr Jérôme Jeanblanc
- ▶ Dr Grégory Fouquet
- ▶ Dr Cynthia Marie-Claire
- ▶ Pr Vanessa Bloch

