



 **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 RIPOSTES DÉPENDANCES

**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**

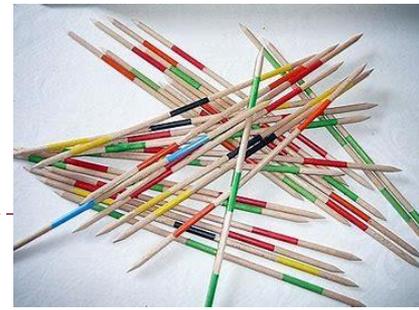
Virgile Clergue-Duval et al.

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

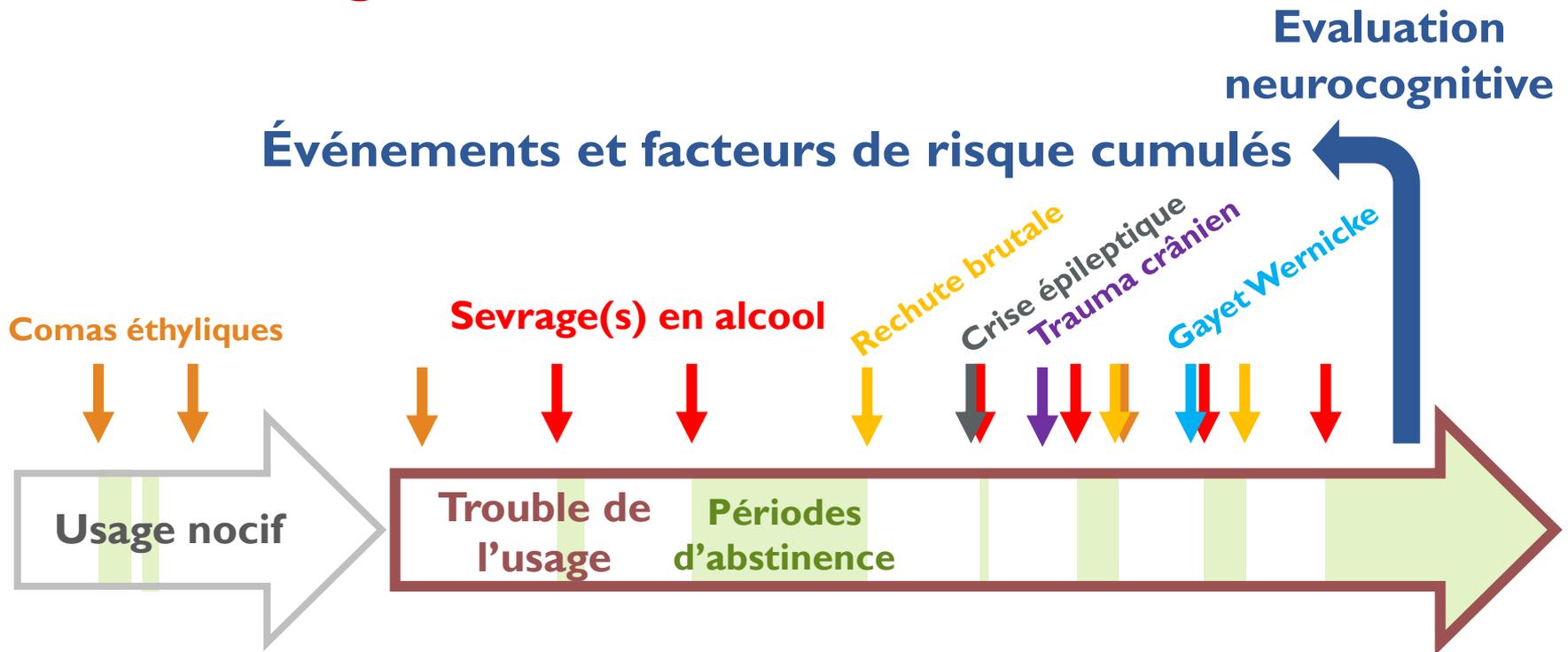
Conflits d'intérêt

- ▶ Pas de conflit d'intérêt à déclarer

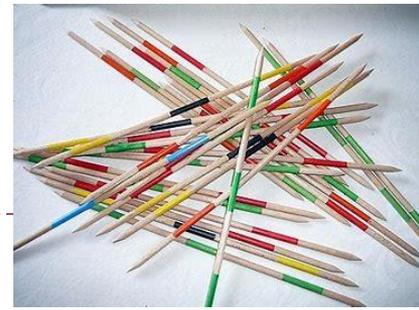
Introduction



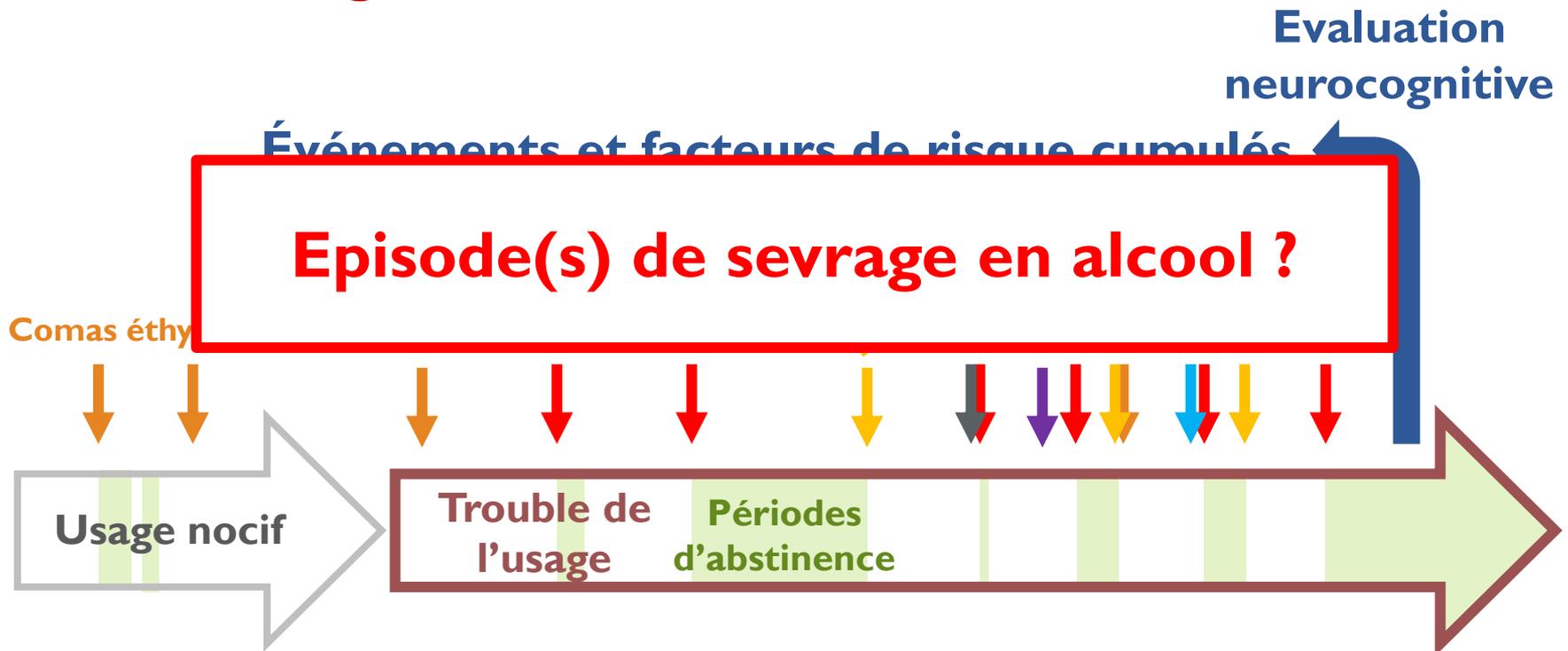
Quels sont les mécanismes des troubles cognitifs liés à l'alcool ?



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 ≥ 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 _(n=9)
 - ▶ 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^e cycle)**
 - ▶ T1 = début du sevrage
 - ▶ T2 = à trois semaines de l'arrêt d'alcool
- ▶ **Dosage NfL et GFAP plasmatiques**

Résultats

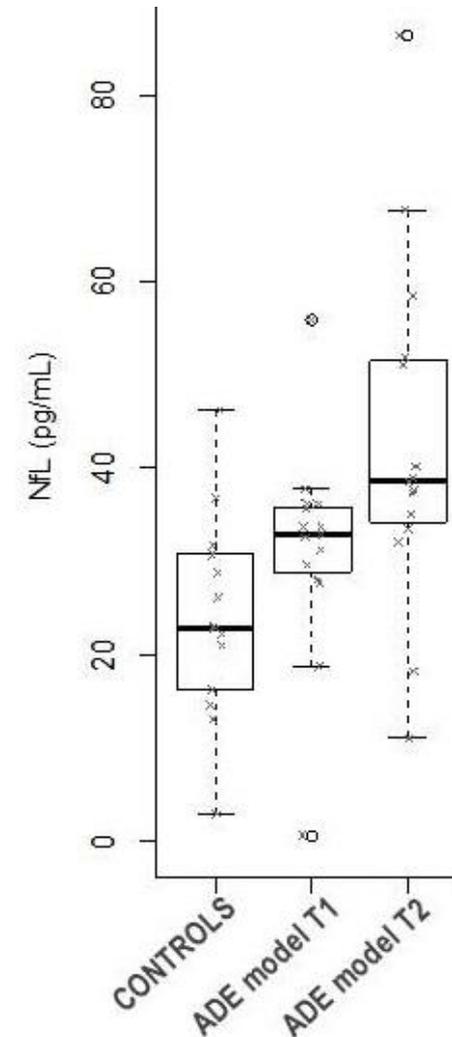


NfL

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

