

# Compte rendu:

DE LA 133<sup>E</sup> RÉUNION SCIENTIFIQUE ANNUELLE  
DE L'AMERICAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION

RÉUNION SCIENTIFIQUE  
ANNUELLE DE L'AMERICAN  
NEUROLOGICAL  
ASSOCIATION

SALT LAKE CITY (UTAH)  
21 – 24 SEPTEMBRE 2008

## Les avancées cliniques et scientifiques et leurs répercussions sur la pratique



La 133<sup>e</sup> réunion scientifique annuelle de l'American Neurological Association (ANA) s'est tenue à Salt Lake City (Utah) du 21 au 24 septembre 2008. La rencontre de quatre jours, organisée sous la forme d'une série de symposiums thématiques et de séances quotidiennes d'affichage, a permis d'aborder des centaines de sujets allant de l'épilepsie post-traumatique aux aspects cliniques de la démence.

L'ANA est une association professionnelle de neurologues et de neuroscientifiques du milieu universitaire vouée à la diffusion du savoir concernant le système nerveux et ses maladies, à la promotion de la recherche sur les causes et les traitements de ces maladies, et à l'élaboration de politiques et de mesures visant à favoriser l'excellence de la formation en neurologie.

Le compte rendu qui suit rapporte d'importantes percées scientifiques et cliniques, abordées dans le contexte de la pratique actuelle et future. Il y est notamment question du rôle des cellules progénitrices dans la remyélinisation du système nerveux central, du fardeau de la maladie chez les enfants souffrant de sclérose en plaques et des résultats de l'étude ADAGIO, qui portait sur l'évaluation de la rasagiline en tant qu'agent modificateur de la maladie de Parkinson.

### LA SCLÉROSE EN PLAQUES: UN FARDEAU PLUS LOURD POUR LES ENFANTS

Bien que relativement rare, la sclérose en plaques (SP) de l'enfant est très probablement sous-diagnostiquée. Les phénotypes particuliers observés chez les enfants expliquent peut-être les omissions ou les erreurs de diagnostic. Par ailleurs, les enfants peuvent trouver normaux les légers fourmillements ou troubles visuels qu'ils éprouvent et ne pas ressentir le besoin d'en parler à leurs parents.

La D<sup>re</sup> Emanuelle Waubant, MD, Ph. D., de l'Université de la Californie à San Francisco, et ses collaborateurs ont récemment recueilli des données cliniques et des résultats d'IRM qui mettent en doute la notion que la SP de l'enfant serait une affection bénigne. Dans une cohorte de 80 enfants atteints de SP, les chercheurs ont en effet constaté que le rapport de cotes (*odds ratio*) relativement à l'apparition de la maladie modérée ou grave diminuait de 41 % avec chaque année d'âge; chez les très jeunes patients, l'installation de la maladie est plus souvent brutale.

Les cas de SP de l'enfant détectés par IRM ont jusqu'ici été l'objet d'une attention limitée et certains chercheurs prétendent

que les critères diagnostiques de McDonald appliqués aux adultes sont peu utiles en pédiatrie. La D<sup>re</sup> Waubant et ses collaborateurs ont réalisé une étude par IRM auprès d'enfants ayant reçu un diagnostic clair de SP cliniquement très active. Les chercheurs ont noté initialement chez leurs sujets des nombres similaires de lésions hyper intenses en T2, mais aussi que les patients les plus jeunes (moins de 11 ans) présentaient beaucoup de lésions aux pourtours mal définis, non ovoïdes. L'absence de lésions ovoïdes pourrait partiellement expliquer les erreurs de diagnostic en pédiatrie.

Afin d'étendre la portée des résultats obtenus, les chercheurs ont comparé les IRM initiales d'adultes et d'enfants atteints de SP. Comme le montre le tableau 1, les images ont révélé des différences importantes, notamment que les enfants étaient cinq fois plus nombreux à présenter des lésions de la fosse postérieure. Or, on sait que l'atteinte de la fosse postérieure est associée à un pronostic défavorable chez les adultes.

Ils ont aussi analysé les clichés IRM subséquents et observé que les enfants présentaient plus de nouvelles lésions et de lésions rehaussées par le gadolinium que les adultes. On notait toutefois une réduction marquée des lésions en T2 chez les enfants, mais pas chez les adultes.

Pris dans leur ensemble, ces résultats montrent qu'exception faite des lésions ovoïdes les critères de McDonald utilisés pour diagnostiquer la SP s'appliquent assez bien aux enfants. Ces données pourront par ailleurs mener à réaliser d'autres études sur les fondements biologiques qui font que les données cliniques et les IRM diffèrent selon qu'elles concernent les adultes ou les enfants atteints de SP. Ces études entraîneront une meilleure compréhension de l'évolution de la maladie et la recherche de traitements plus efficaces.

### UNE CARENCE EN VITAMINE D SERAIT UN FACTEUR DE RISQUE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Le risque de contracter la SP dépend de facteurs tant héréditaires qu'environnementaux. Le partage d'un même micro-environnement (p. ex., vivre avec des personnes atteintes de SP avec lesquelles on n'a aucun lien de parenté) n'accroît pas ce risque, mais le fait d'être biologiquement lié à une personne atteinte de la maladie l'augmente en proportion directe avec le degré de parenté. Sur le plan génétique, la prédisposition à la SP

*Le présent compte rendu est un article commandité visant à informer les médecins canadiens au sujet des plus récentes avancées et réflexions en matière de pratique clinique et thérapeutique. Avant de prescrire les médicaments dont il est question dans cet article, veuillez consulter la monographie des produits. Les informations et les opinions fournies ici ne reflètent pas nécessairement celles du commanditaire.*

*Rendu possible grâce à une subvention à visée éducative de Teva Neuroscience.*

**TABLEAU 1** DIFFÉRENCES ENTRE LES IRM D'ENFANTS ET D'ADULTES ATTEINTS DE SP

Élément de l'IRM	Image initiale	Image subséquente
Charge totale de lésions	3 à 4 fois plus élevée chez les enfants	Plus de nouvelles lésions chez les enfants
Lésions hyper intenses en T2	3 à 4 fois plus nombreuses chez les enfants	Réductions des lésions en T2 seulement chez les enfants
Grosses lésions hyper intenses en T2	Plus fréquentes chez les enfants	
Lésions rehaussées par le gadolinium	Plus fréquentes chez les enfants	Plus fréquentes chez les enfants
Atteinte cérébelleuse	Plus fréquente chez les enfants	
Lésions dans la fosse postérieure	Plus fréquentes chez les enfants (rapport de cotes de 4,98)	
Lésions ovoïdes	Moins fréquentes chez les enfants	

est sans équivoque associée à des variantes précises dans la région HLA de classe II. On sait également que la SP est plus fréquente dans les régions du monde où l'ensoleillement est moins abondant. En France, on a observé une corrélation inverse entre la durée de l'ensoleillement à la fin du mois de février et le risque de SP.

Le médiateur le plus probable de cet effet lié au manque d'ensoleillement est la vitamine D. À partir de cette idée, le Dr George Ebers, MD, FRCP, professeur de recherche en neurologie à l'Université d'Oxford, et ses collaborateurs ont cherché à déterminer si la région génétique associée à la SP pouvait interagir avec la vitamine D et, le cas échéant, de quelle façon. Faisant appel à la bio-informatique, ils ont repéré la séquence d'ADN apparentée à un élément de réponse à la vitamine D (VDRE) dans la région génétique en question. D'autres expériences ont montré que ce présumé VDRE se lie à la vitamine D tant *in vitro* qu'*in vivo* et qu'il influence l'expression génique.

Par conséquent, ces résultats indiquent de manière probante que la carence en vitamine D est un facteur de risque environnemental de la SP.

### UN TRAITEMENT PRÉCOCE PAR LA RASAGILINE RALENTIT L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE DE PARKINSON : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ADAGIO

#### ■ Contexte

La maladie de Parkinson est une maladie évolutive chronique qui touche environ 1 % des personnes de plus de 60 ans, ce qui en fait la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Les quatre symptômes cardinaux de la maladie sont les tremblements, la rigidité, la bradykinésie et l'instabilité posturale. Du fait de cette symptomatologie, une neuroprotection efficace est considérée comme le Graal du traitement de la maladie de Parkinson.

La lévodopa procure des bienfaits considérables aux patients parkinsoniens, mais ce traitement est généralement réservé aux stades avancés de la maladie en raison des risques de complications motrices qu'il comporte. Trouver un agent neuroprotecteur efficace dont l'effet serait

complémentaire à celui de la lévodopa demeure un besoin non satisfait.

Les résultats préliminaires de récentes études montrent néanmoins qu'un traitement précoce de la maladie de Parkinson pourrait non seulement en atténuer les symptômes, mais également modifier l'évolution de la maladie. C'est pour en apprendre davantage à ce sujet que l'étude ADAGIO (Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once-daily) a été entreprise.

#### ■ Étude ADAGIO : but visé et méthodologie

Le Dr Warren Olanow, MD, FRCP, professeur et président du département de neurologie de la faculté de médecine Mount Sinai de New York ainsi que cochercheur principal de l'étude ADAGIO, a expliqué que le but de cette étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo était d'évaluer la rasagiline (Azilect), un inhibiteur de la monoamine oxydase B, en tant qu'éventuel médicament modificateur de la maladie de Parkinson de stade précoce. En laboratoire, la rasagiline s'est révélée aussi efficace dans les modèles *in vitro* que dans les modèles *in vivo*.

L'étude ADAGIO est la première à évaluer prospectivement un agent neuroprotecteur pour le traitement de la maladie de Parkinson à l'aide de la méthode du traitement différé, mise au point pour permettre de faire la distinction entre l'atténuation des symptômes et une réelle modification de l'évolution de la maladie. Ce type d'étude comporte deux phases : dans la première, les sujets sont répartis au hasard en deux groupes, l'un recevant le traitement actif et l'autre le placebo; dans la seconde phase, les deux groupes reçoivent le traitement actif.

L'étude multicentrique ADAGIO, qui est une des plus vastes études sur la maladie de Parkinson, s'est poursuivie sur 72 semaines, les deux phases durant chacune 36 semaines. Les 1 176 sujets avaient reçu leur diagnostic dans les 18 mois précédant l'admission à l'étude et ne suivaient pas de traitement antiparkinsonien. Ils ont été répartis au hasard en deux groupes, l'un traité dès le début (18 mois de traitement actif) et l'autre en mode différé (9 mois de traitement pla-

cebo, puis 9 mois de traitement actif). Les deux groupes ont de nouveau été divisés en deux, chaque sous-groupe recevant soit 1 mg, soit 2 mg de rasagiline durant la période de traitement actif.

Les critères d'évaluation de cette étude, établis de concert avec la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, ont été conçus de façon à permettre de distinguer les effets modifiant l'évolution de la maladie des simples effets symptomatiques. À cette fin, trois critères d'évaluation devaient être atteints de façon séquentielle :

- *Courbe supérieure (ralentissement de l'aggravation) entre la 12<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> semaine dans le groupe de traitement immédiat, comparativement au groupe de traitement différé.*
- *Au terme de l'étude, scores supérieurs à l'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (UPDRS–Unified Parkinson Disease Rating Scale) dans le groupe de traitement immédiat, comparativement au groupe de traitement différé.*
- *Courbe non inférieure entre la 48<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> semaine dans le groupe de traitement immédiat, comparativement au groupe de traitement différé, afin d'écarter la possibilité d'un effet de rattrapage dans le groupe de traitement différé (ce qui signifierait que le traitement a un effet symptomatique plutôt qu'un effet neuroprotecteur).*

#### ■ Résultats

Chez les patients qui ont reçu la dose de 1 mg de rasagiline, les résultats corroboraient presque parfaitement le modèle hypothétique. À la fin de la phase I, la vitesse d'aggravation (courbe) était significativement moindre dans le groupe de traitement que dans le groupe placebo. Au terme de la phase II, le groupe de traitement différé a obtenu des scores UPDRS inférieurs à ceux du groupe de traitement immédiat. Enfin, les deux groupes ont affiché des vitesses de progression de la maladie similaires durant la phase II. Ainsi, le groupe ayant reçu dès le début le traitement par 1 mg de rasagiline a atteint les trois critères d'évaluation principaux de l'étude ADAGIO (tableau 2).

Dans le groupe qui a reçu 2 mg de rasagiline, le traitement immédiat a été supérieur au placebo, comme le montrent la courbe supérieure et le score UPDRS plus élevé au terme de la période de neuf mois. Toutefois, à la fin de la phase II, on n'a pas noté de différence significative dans les scores UPDRS entre les groupes de traitement immédiat et différé. Par conséquent, le traitement à l'aide de 2 mg de rasagiline n'a pas satisfait aux trois critères d'évaluation principaux de l'étude.

On n'a pas observé d'effets secondaires notables associés à la rasagiline 1 mg ou 2 mg. Aucun des sujets n'a présenté de syndrome sérotoninergique, même si beaucoup d'entre eux prenaient des antidépresseurs. De même, il ne s'est produit aucune interaction avec la tyramine, bien qu'aucune restriction sur l'ingestion de tyramine alimentaire n'ait été prévue dans la méthodologie de l'étude.

#### ■ Répercussions cliniques

Dans l'étude ADAGIO, la rasagiline (tant à la dose de 1 mg que de 2 mg) s'est révélée supérieure au placebo après 36 semaines, résultat qui concorde avec ceux des études de référence sur ce médicament. Aspect très important, la rasagiline à la dose de 1 mg a satisfait aux trois critères d'évaluation principaux de l'étude, amenant les chercheurs à conclure que le traitement immédiat à l'aide de 1 mg de rasagiline procure des bienfaits qui ne peuvent pas être obtenus par la prise différée du même médicament.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ce résultat : comme on a pu l'observer dans les études en laboratoire, la rasagiline a peut-être à la fois un effet modificateur de la maladie et un effet neuroprotecteur; il est possible que le traitement symptomatique immédiat de la maladie de Parkinson favorise le déclenchement d'un mécanisme compensatoire qui ne se présente pas quand le traitement est amorcé plus tard; peut-être que le placebo induit une réaction de compensation inadéquate, absente si on amorce immédiatement le traitement symptomatique; et enfin, l'effet symptomatique cumulatif du traitement pourrait prendre plus de neuf mois à se faire sentir, explication peu convaincante toutefois aux yeux des chercheurs de l'étude ADAGIO.

Comment expliquer le fait que la dose de 1 mg de rasagiline a permis de satisfaire aux critères d'évaluation principaux de l'étude alors que cela n'a pas été le cas avec la dose de 2 mg? Il est possible que les effets symptomatiques plus marqués obtenus avec la dose de 2 mg aient masqué les bienfaits neuroprotecteurs du médicament du fait de la durée de mesure relativement courte de l'analyse et que si l'on continuait à tracer la courbe de progression durant un nombre plus élevé de mois ou d'années, l'écart entre le groupe de traitement immédiat et le groupe de traitement différé réapparaîtrait.

Les résultats de l'étude ADAGIO susciteront sans doute de nombreuses questions et discussions dans les mois à venir. Pour l'instant, ils semblent toutefois justifier l'emploi de la rasagiline en pratique clinique pour le traitement de la maladie de Parkinson de stade précoce.

### LA RÉGULATION DE LA LAMINE B1 EST ESSENTIELLE À LA FORMATION NORMALE DES OLIGODENDROCYTES ET DE LA MYÉLINE

La leucodystrophie autosomique dominante de l'adulte (LADA) est une maladie neurologique d'évolution lente caractérisée par une démyélinisation étendue du système nerveux central (SNC) et par des symptômes tels que le dysfonctionnement du système nerveux autonome et un trouble de la démarche.

Comme la démyélinisation du SNC est une caractéristique déterminante de la LADA, les patients sont souvent erronément diagnostiqués comme étant atteints de sclérose en plaques (SP) chronique progressive. Pourtant, la LADA diffère de la SP et d'autres maladies démyélinisantes : des études en neuropathologie ont montré

une préservation de l'oligodendrogliose et de l'absence d'astrogliose dans les cas de LADA. De plus, l'IRM révèle une démyélinisation symétrique chez les patients atteints de LADA, tandis que la SP produit une démyélinisation asymétrique. Enfin, l'atteinte du système nerveux autonome survient beaucoup plus tôt dans les cas de LADA.

Dans des études antérieures, la D<sup>re</sup> Ying-Hui Fu, Ph. D., professeure agrégée de neurologie à l'Université de la Californie à San Francisco, et son équipe ont réussi à relier la LADA diagnostiquée dans deux familles à une région chromosomique précise, puis à identifier la séquence d'ADN responsable comme étant le gène de la lamine B1, une protéine de l'enveloppe nucléaire. (La lamine nucléaire, constituée en grande partie d'un polymère de protéines lamines, charpente l'enveloppe nucléaire et régule différentes fonctions cellulaires.) Chez les personnes atteintes de LADA, ce gène est dupliqué, ce qui se traduit par une surexpression de lamine B1 dans le cerveau.

Les chercheurs ont montré que la surexpression de lamine B1 peut causer une anomalie de l'exportation nucléaire, ce qui modifie la quantité et la distribution de certaines protéines de la membrane du noyau. Plus récemment, ils ont constaté que la surexpression de lamine B1 réduit considérablement la synthèse de trois promoteurs constitutifs de la myéline tout en inhibant la différenciation des oligodendrocytes. Les données recueillies à ce jour indiquent que la lamine B1 a un effet direct sur les oligodendrocytes, surtout aux derniers stades de leur développement.

## Résumé

- La LADA est liée à une anomalie du gène codant pour la lamine B1.
- La surexpression de lamine B1 peut entraîner une modification de la quantité et de la distribution de protéines nucléaires, et affecter l'expression génique.
- La surexpression de lamine B1 entrave le processus de développement des oligodendrocytes, en particulier aux derniers stades

## L'ANALYSE PROTÉOMIQUE DES LÉSIONS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES RÉVÈLE DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES

La sclérose en plaques (SP) est une maladie inflammatoire dégénérative du système nerveux central (SNC) qui présente des caractéristiques cliniques et histopathologiques diverses. Les lésions, ou plaques, observées dans le SNC des patients atteints de SP diffèrent selon le degré d'activité de la maladie.

Les traitements immunomodulateurs permettent de limiter les récives chez certains sujets, mais une certaine proportion de patients ne répond pas à ces traitements ou les tolère très mal. Il est donc important de comprendre les fondements biologiques de la maladie dans les différents sous-groupes touchés et d'établir des cibles thérapeutiques en conséquence.

À cette fin, la D<sup>re</sup> May Han, MD, boursière de recherches postdoctorales au département de neurologie et des neurosciences de l'Université Stanford, et ses collaborateurs ont analysé des échantillons de tissus cérébraux prélevés post-mortem chez six sujets atteints de SP et chez deux sujets témoins, hommes et femmes. Les tissus représentaient des cas de SP au stade initial, de SP rémittente et de SP progressive secondaire. Aucun des patients n'avait été traité à l'aide d'agents modificateurs de la maladie.

Analysant les taches pour mieux définir deux caractéristiques de la maladie – l'inflammation et la démyélinisation –, les chercheurs ont réparti les lésions en trois catégories: plaques aiguës, plaques chroniques actives et plaques chroniques (tableau 3).

Ils ont utilisé la spectrométrie de masse, puis l'analyse protéomique (à l'aide d'un logiciel spécialisé) pour identifier les centaines de protéines propres à chaque type de lésion.

La présence du facteur tissulaire et de l'inhibiteur de la protéine C dans les plaques chroniques actives, deux éléments importants de la coagulation, a capté l'attention des chercheurs. On sait que l'expression du facteur tissulaire favorise la formation de thrombine pro-inflammatoire. Quant à la protéine C, elle agit comme une molécule anti-inflammatoire.

Les chercheurs ont formulé l'hypothèse que, durant la phase active d'inflammation, la voie pro-inflammatoire du facteur tissulaire est activée et la voie anti-inflammatoire de la protéine C est inhibée à la suite de la surexpression de l'inhibiteur de la protéine C.

Pour vérifier cette hypothèse in vivo, ils ont administré la protéine C activée à des souris atteintes d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, une affection présentant beaucoup de similarités avec la SP. L'administration par voie exogène de protéine C à ces souris a inversé l'effet de l'inhibiteur de la protéine C. On a observé que la maladie était moins prononcée chez les souris traitées et qu'elle était accompagnée d'une baisse de la prolifération des cellules immunes, de la production de cytokines inflammatoires et de la neuro-inflammation dans leur cerveau.

Ces expériences pourront servir de modèles pour déterminer les prochaines cibles du traitement de la SP grâce à la protéomique. Si un sous-groupe de patients atteints de SP surexprime le facteur tissulaire ou l'inhibiteur de la protéine C, il est possible qu'il puisse bénéficier d'un traitement à l'aide d'une molécule qui contrerait cette surexpression.

## LES CELLULES GLIALES PROGÉNITRICES PEUVENT REMYÉLINISER LE SNC

Le comportement des cellules gliales progénitrices s'est avéré si prometteur au regard de la démyélinisation chez l'adulte que le D<sup>r</sup> Steven Goldman, MD, Ph. D., chef de la division des thérapies cellulaires et géniques du centre médical de l'Université de Rochester, et son équipe

**TABEAU 2** RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ADAGIO – DOSE DE 1MG

Critère d'évaluation	Différence
N° 1 : Courbe supérieure dans le groupe de traitement durant la période de contrôle par placebo	- 0,05 (p = 0,0133)
N° 2 : Écart entre les groupes de traitement immédiat et différé dans les scores UPDRS à la fin de l'étude	1,7 points (p = 0,025)
N° 3 : Courbe non inférieure dans le groupe de traitement immédiat durant la phase II de l'étude	0,0 (IC à 90 %: -0,04–0,04)

**TABEAU 3** CARACTÉRISTIQUES DES TROIS CATÉGORIES DE PLAQUES

- *Aiguës*: inflammation floride et présence en abondance de cellules inflammatoires dans les vaisseaux sanguins; lésions évocatrices des premières phases de la démyélinisation.
- *Actives chroniques*: zones de démyélinisation à pourtours francs, perte de myéline, inflammation aux abords des plaques; abondance de macrophages.
- *Chroniques*: lésions hypocellulaires, fibreuses et à pourtours francs, absence d'inflammation, mais formation abondante de cicatrices gliales ou astrogliose.

ont tenté de déterminer leur utilité potentielle pour la remyélinisation d'un système nerveux congénitalement hypomyélinisé. Les chercheurs ont mis au point une méthode robuste d'extraction et de purification de cellules gliales progénitrices fœtales, puis ils ont transplanté ces cellules dans des souris dites « tremblantes ». Ces souris tremblantes sont porteuses d'une mutation génétique causant un syndrome d'hypomyélinisation congénitale. L'absence de myéline entraîne des troubles graves chez la souris (convulsions, perte des fonctions motrices et visuelles), puis la mort à 20 ou 21 semaines.

Dans les mois suivant l'implantation, les cellules gliales progénitrices humaines transplantées dans les souris se sont différenciées en oligodendrocytes et ont acquis une gaine de myéline normale ayant les caractéristiques de la myéline humaine. Toutefois, ces changements neuronaux ne se sont pas traduits par une amélioration du phénotype – les souris mouraient quand même.

Pour favoriser une prise de greffe plus étendue des cellules transplantées, les chercheurs ont eu recours à une nouvelle stratégie d'implantation prévoyant l'injection des cellules à cinq endroits différents et ils ont utilisé pour l'expérience des souris tremblantes immunodéficientes afin de réduire le risque de rejet. La nouvelle méthode de transplantation a entraîné une myélinisation progressive et fonctionnelle. On a observé chez bon nombre de souris une amélioration graduelle des fonctions neurologiques, le tiers d'entre elles échappant en fait à la mort précoce prévue; elles ont en effet eu une longévité normale. Par contre, toutes les souris témoins non traitées sont mortes en l'espace de cinq mois.

Ces résultats représentent le premier exemple de rétablissement d'un syndrome d'hypomyélinisation congénitale et s'annoncent prometteurs quant à l'utilisation de cellules souches pour le traitement de diverses maladies de la myéline tant chez les enfants que chez les adultes.

#### Résumé

- *Les cellules gliales progénitrices humaines purifiées peuvent remyéliniser le système nerveux de souris tremblantes atteintes du syndrome d'hypomyélinisation congénitale.*
- *Une nouvelle méthode de transplantation a permis d'améliorer les fonctions neurologiques de ces souris tremblantes, conférant une longévité normale à près du tiers d'entre elles.*
- *Ces résultats montrent que les cellules souches pourraient être utilisées pour traiter un large éventail de maladies de la myéline.*

#### LA DÉMENCE DANS LA MALADIE DE PARKINSON AU STADE INITIAL : NOUVELLES DONNÉES TIRÉES DE L'ÉTUDE DATATOP

L'apparition de la démence est un jalon important dans l'évolution de la maladie de Parkinson. Souvent à l'origine de l'institutionnalisation, la démence annonce également le décès prochain du patient, qui survient habituellement dans les trois à quatre années suivantes. Seule une meilleure connaissance des facteurs de risque de la démence associée à la maladie de Parkinson permettra de mettre au point des traitements ciblés pour les sous-groupes à risque.

Dans cette optique, le Dr Ergun Uc, MD, professeur agrégé à la division des troubles moteurs du département de neurologie de l'Université de l'Iowa, et ses collègues ont effectué une analyse secondaire des données de l'étude DATATOP (Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism).

Au départ, l'étude DATATOP, l'une des plus importantes sur la maladie de Parkinson peu avancée, a révélé que la sélégiline (Deprenyl) procurait des bienfaits cliniques et qu'elle pourrait retarder l'instauration de la dopathérapie. Sur une période de huit ans, les chercheurs ont soumis les sujets à une série de tests évaluant leurs fonctions cognitives et non cognitives, au début de l'étude et au cours de la période de suivi.

Pour l'analyse secondaire, l'équipe de recherche a utilisé des critères d'évaluation modifiés afin de déterminer le taux d'incidence cumulatif de la démence chez les 740 sujets de l'étude. À l'aide de ces critères modifiés, elle a observé une démence chez 2,4 % des sujets après deux ans, la proportion passant à 5,8 % après cinq ans. Ces taux sont plus élevés que ceux qu'on observe dans la population générale, mais inférieurs à ceux d'autres études de cohorte publiées.

Les sujets ont été répartis en deux groupes en fonction des scores qu'ils avaient obtenus à l'égard de divers fac-

teurs au début de l'étude et au cours du traitement : ceux qui allaient probablement souffrir de démence et ceux qui avaient conservé leurs fonctions cognitives au cours de l'étude.

Certains facteurs reflètent la variabilité considérable du déclin cognitif. Une partie de ces facteurs étaient déjà connue, comme l'âge avancé, le sexe masculin, la bilatéralité de l'atteinte et les troubles de la posture et de la démarche (TPD), par exemple. Les chercheurs ont cependant relevé de nouveaux prédictors, inconnus jusqu'ici : atteinte bulbaire (troubles d'élocution et de la déglutition), dyspraxie (difficulté à manier des objets tels qu'un stylo ou une fourchette) et dysfonctionnement du système nerveux autonome innervant les appareils digestif et urinaire.

L'atteinte bulbaire et la dyspraxie sont ressorties comme étant des prédictors de la démence associée à la maladie de Parkinson encore plus robustes que les TPD, jusque-là considérés comme les troubles moteurs prédictors les plus importants. Ces nouveaux prédictors ont conservé leur puissance prédictive lorsqu'ils ont été évalués longitudinalement tout au long de l'étude.

Le cadre conceptuel pouvant expliquer ces résultats tient au fait que la démence parkinsonienne reflète la dégénérescence des voies dopaminergiques et cholinergiques. Certains prédictors de la démence parkinsonienne répondent à un traitement dopaminergique (comme l'atteinte bulbaire et les TPD), d'autres non (par exemple les hallucinations visuelles et la dysautonomie gastro-intestinale). Quelques-unes de ces fonctions semblent dépendre des voies cholinergiques et pourraient répondre à un traitement ciblant le déficit cholinergique.

#### Résumé

- *L'analyse secondaire des données de l'étude DATATOP a confirmé les prédictors de la démence parkinsonienne, tels que l'âge, le sexe masculin, la symétrie de la maladie et les TPD.*
- *L'analyse a aussi permis de cerner de nouveaux prédictors, notamment l'atteinte bulbaire, la dyspraxie et le dysfonctionnement du système nerveux autonome innervant les appareils digestif et urinaire.*
- *La démence parkinsonienne refléterait la dégénérescence des voies cholinergiques et dopaminergiques, et certaines fonctions pourraient répondre à des médicaments ciblant l'une ou l'autre de ces voies.*

## FAITS SAILLANTS DE NOUVELLES ÉTUDES

#### L'EXPOSITION AU FROID ACCÉLÈRE LA SURVENUE DE LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE.

Lora J. Kasselmann et coll., Faculté de médecine de l'Université Harvard, Boston (MA)

Les mécanismes qui sous-tendent la polyneuropathie diabétique (PND) sont aussi en cause dans la survenue des lésions nerveuses causées par le froid.

Pour déterminer si l'exposition au froid peut accélérer la survenue d'une PND, on a induit un diabète chez des rats qu'on a ensuite exposés, trois heures par jour, soit à une surface froide (environ 10 °C), soit à une surface à la température ambiante (environ 23 °C). Un groupe de rats non diabétiques a été exposé aux mêmes conditions. Des mesures électrophysiologiques ont été effectuées chaque semaine afin de vérifier l'apparition d'une PND.

Au bout de 11 semaines, les rats diabétiques exposés au froid présentaient les premiers signes d'une PND, notamment un ralentissement de la conduction nerveuse motrice et sensitive, et une augmentation des latences du réflexe H.

*Conclusion : L'exposition au froid pourrait accélérer la survenue de la neuropathie diabétique chez les personnes diabétiques.*

#### L'HYPERGLYCÉMIE COMME PRÉDICTEUR DE DÉCÈS CHEZ LES PATIENTS SANS ANTÉCÉDENTS DE DIABÈTE QUI SUBISSENT UN ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE

M. Fernanda Bellolio et coll., Faculté de médecine de la Clinique Mayo, Rochester (MN)

Cette étude visait à examiner l'effet de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques et non diabétiques qui se présentaient à l'urgence pour cause d'accident ischémique transitoire (AIT). Une cohorte prospective de plus de 300 patients admis à l'urgence pour cause d'AIT a subi à cette occasion un test de glycémie.

On a observé une hyperglycémie chez 24 % des sujets. Au total, 25 décès sont survenus dans l'année suivant l'AIT et le taux de mortalité après 90 jours a été de 2,9 %. Les décès chez les patients souffrant d'hyperglycémie ont été 3,3 fois plus nombreux que chez les personnes normoglycémiques ( $p < 0,004$ ). De plus, la mortalité à un an a été 5,1 fois plus élevée chez les sujets hyperglycémiques sans antécédents de diabète que chez les sujets hyperglycémiques souffrant de diabète.

*Conclusion : Après un AIT, le pronostic pourrait être particulièrement défavorable chez les patients sans antécédents de diabète souffrant d'hyperglycémie.*

#### ÉTUDE CROISÉE SUR L'EMPLOI DE L'OXYGÈNE POUR LE TRAITEMENT DES CRISES AIGUËS D'ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE

Anna S. Cohen et Peter J. Goadsby, Institut de neurologie de Londres (R-U), et Université de la Californie à San Francisco

On a habituellement recours à l'inhalation d'oxygène à forte dose pour traiter l'algie vasculaire de la face sans toutefois disposer de données probantes à cet égard. Dans une étude croisée regroupant 109 adultes, les sujets ont reçu deux doses d'oxygène à fort débit (100 %, 12 L/min pendant 15 minutes) et deux doses placebo d'air à fort débit, administrées en alternance pour traiter quatre crises (selon un ordre aléatoire des traitements actif et placebo). Le critère d'évaluation principal de l'étude était l'absence de douleur après 15 minutes. Dans 78 % des cas, le traitement à l'aide d'oxygène a permis d'atteindre le critère d'évaluation principal de l'étude, comparativement à seulement 20 % avec le traitement placebo, ce qui constitue une différence significative ( $p < 0,001$ ).

*Conclusion : L'oxygène est significativement supérieur au placebo pour le traitement des crises aiguës d'algie vasculaire de la face.*

#### MALADIE D'ALZHEIMER : RELATION ENTRE LA COGNITION ET LA CONDUITE AUTOMOBILE

Jeffrey D. Dawson et coll., Université de l'Iowa, Iowa City (IA)

Après avoir subi une série de tests évaluant leurs fonctions cognitives, visuelles et motrices, 40 automobilistes atteints de la maladie d'Alzheimer (âge moyen de 75,1 ans) et 115 sujets témoins (âge moyen de 69,4 ans) ont conduit un véhicule équipé d'instruments de mesure sur un trajet standard en milieu urbain et rural (sur une distance totale d'environ 50 kilomètres). Un spécialiste de la conduite automobile a noté les erreurs des chauffeurs en examinant ultérieurement les bandes vidéo. Les conducteurs atteints de la maladie ont commis plus d'erreurs que les sujets témoins ( $p < 0,0001$ ), la déviation de la voie de roulement étant la plus fréquente. En plus de l'âge, les scores médiocres au Complex Figure Test-Copy, au Benton Visual Retention Test et au Trail Making Subtest-A ont été des prédictors d'erreurs importants. Chez les témoins, les résultats aux tests cognitifs n'ont pas permis de prédire les erreurs de conduite.

*Conclusion : Au-delà du seul diagnostic, les tests évaluant les aptitudes visuelles et la mémoire permettent de prédire le comportement au volant des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.*

Éditrice : CATHERINE CHOQUETTE  
Responsable des ventes : NEDJMA ZIDANE  
Révision scientifique : BLANDINE JARDON, Ph. D.  
Révision linguistique : GILLES GIRAUD  
Directeur artistique : PASCAL GORNICK  
Photo : © BILL FRYMIRE/MASTERFILE

Ce supplément est publié par : Le Groupe des publications d'affaires et professionnelles, 1200, avenue McGill College, bureau 800, Montréal (Québec) H3B 4G7  
Tél. : 514 845-5141 / Téléc. : 514 843-2183

Cette publication ne peut être reproduite, en tout ou en partie, sans le consentement écrit de l'éditeur.  
Tous droits réservés. © 2008