



Hôpital Lariboisière  
Fernand-Widal  
AP-HP



Optimisation  
Thérapeutique  
en Neuropharmacologie

**Inserm**



Université  
Paris Cité



**RESALCOG**

Journée du réseau RESALCOG  
5 décembre 2025, Paris

# **Cinétique de biomarqueurs plasmatiques de souffrance cérébrale durant le sevrage en alcool**

**Virgile Clergue-Duval**

**Médecine Addictologique Lariboisière Fernand-Widal, GHU APHP. Nord-Université Paris Cité / UMRS 1144**

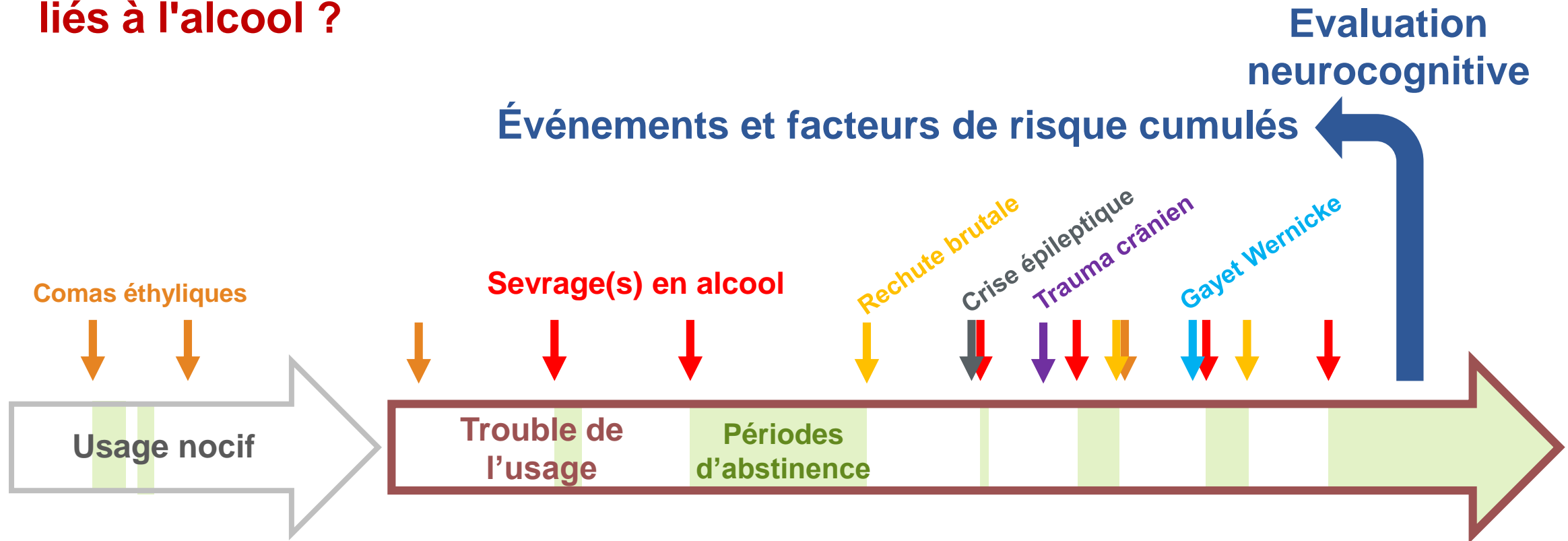
# Conflits d'intérêt

---

- ▶ Absence de conflit d'intérêt à déclarer
- ▶ Autres financements
  - ▶ Agence Nationale de la Recherche (ANR)
  - ▶ Institut pour la Recherche en Santé Publique (IRES-P)

# Introduction

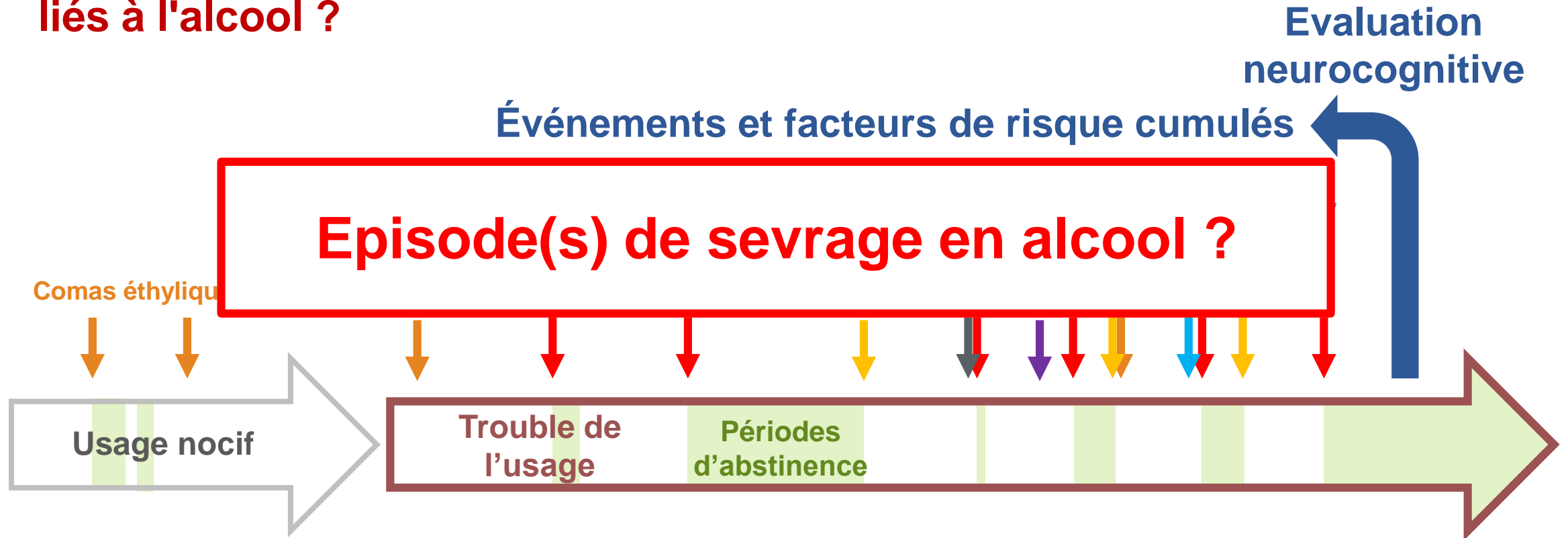
**Quels sont les mécanismes des troubles cognitifs liés à l'alcool ?**



# Introduction

---

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



# Hypothèses

---



- ▶ Toxicité cérébrale de l'épisode de sevrage en alcool
  - ▶ Y compris hors épisode de crise convulsive et *delirium tremens*
- ▶ Répétition des épisodes de sevrage dans le parcours du patient
- ▶ Neuroprogression
- ▶ Vers les troubles cognitifs liés à l'alcool sévères
- ▶ Analogie avec l'encéphalopathie traumatique chronique

(McKee AC, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain. 2013;136(Pt 1):43-64.  
doi:10.1093/brain/aws307)





# Besoin de nouveaux biomarqueurs cliniques

---

- ▶ Marqueurs actuels de la toxicité cérébrale
  - ▶ Complications sévères du sevrage, ou séquelles tardives
    - ▶ Cliniques (examen clinique, tests neuropsychologiques)
    - ▶ Imagerie par IRM cérébrale
- ▶ Besoin de nouveaux biomarqueurs
  - ▶ Diagnostiques
  - ▶ Pronostiques
  - ▶ Sensibles au changement
  - ▶ Marqueurs de réponse thérapeutique

# Emergences de biomarqueurs plasmatiques

---



- ▶ Biomarqueurs plasmatiques de souffrance cérébrale
  - ▶ **Neurofilament light chain (NFL)**
    - ▶ Souffrance axonale
  - ▶ **Glial fibrillary acidic protein (GFAP)**
    - ▶ Souffrance gliale / activité astrocytaire - astrogliosis
  - ▶ **Protéine Tau**
    - ▶ Souffrance neuronale
  - ▶ **Ubiquitin carboxyl terminal hydrolase L1 (UCHL1)**
    - ▶ Souffrance neuronale / activité du protéasome

Bavato F, et al. Introducing neurofilament light chain measure in psychiatry: current evidence, opportunities, and pitfalls. *Mol Psychiatry*. 2024;29(8):2543-2559. doi:10.1038/s41380-024-02524-6



# Etude exploratoire transversale (EPLAC)

---



- ▶ Dosage à J1 d'un sevrage en alcool (n=36)
- ▶ Dosage chez des patients AUD abstinentes (n=16)

✓ Faisabilité

✓ Variabilité

- ▶ NFL : patients en sevrage *versus* patients abstinentes
- ▶ Tau, UCHL1 : dose de diazepam / poids
- ▶ NFL, Tau, UCHL1 : signe neurologique de GW (n=9)

Voir diaporama de la journée Resalcog 2022.

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





# Etudes cliniques des NFL dans l'arrêt d'alcool

---

- ▶ Une seule étude publiée sur la cinétique (Huang et al. 2024)
  - ▶ Baisse de la concentration plasmatique des NFL après une semaine d'arrêt d'alcool (n=147)
    - ▶ chez les patients hospitalisés dépendants à l'alcool (DSM-IV-TR)
    - ▶ Mais aucune information la présence ou non de symptômes de sevrage et sur la prise en charge du sevrage
- ▶ Une étude avec un dosage prédictif de complication de sevrage (Hou et al. 2025)
  - ▶ Concentration plasmatique plus élevée des NFL à l'admission chez les patients qui feront un Delirium Tremens (n=25 / 224) (se 80.0%; spe 72.4%; AUD 0.84)

Huang MC, Tu HY, Chung RH, et al. Changes of neurofilament light chain in patients with alcohol dependence following withdrawal and the genetic effect from ALDH2 Polymorphism. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2024 Mar;274(2):423–32.

Hou YC, Bavato F, Liu TH, et al. Plasma neurofilament light chain levels are associated with delirium tremens in patients with alcohol use disorder. Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2025 Jan 10;136:111189.

---



# Objectifs

---



- ▶ Exploration de cinétique du dosage plasmatique des NFL, de la GFAP, de la Tau et de l'UCHL1 durant le sevrage en alcool
- ▶ Exploration de la variabilité de ces biomarqueurs en fonctions de la clinique du sevrage en alcool
  - ▶ Intensité du sevrage (dose de benzodiazépines/poids)
  - ▶ signe de complication neurologique évocatrice d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke



# Critères d'inclusion

---

- ▶ Trouble de l'usage de l'alcool
- ▶ Hospitalisation pour un sevrage en alcool (dernier usage <24h)
- ▶ Âge : 18-65 ans
- ▶ Aucun autre trouble de l'usage, excepté le tabac
- ▶ Pas de consommation dans les 30 derniers jours de substances autres qu'alcool et tabac
- ▶ Pas d'insuffisance hépatique ou rénale
- ▶ Pas de crise d'épilepsie, de trauma crânien ou d'AVC dans les trois derniers mois
- ▶ Pas de trouble cognitif sévère déjà diagnostiqué
- ▶ Pas d'infection par le VIH, l'hépatite C ou la syphilis
- ▶ Pas de grossesse ou allaitement
- ▶ Francophone
- ▶ En capacité de consentir ; pas sous mesure de protection (curatelle, tutelle, ...)





# Méthode

---

- ▶ Prise de sang veineuse périphérique, à trois temps
  - ▶ T1 = J1 ; lendemain matin de l'admission en hospitalisation
  - ▶ T2 = J3-J4
  - ▶ T3 = J13-J15 : à la fin de la prise en charge du sevrage en alcool
  
- ▶ Critère de jugement principal: variation entre T1 et T3
  - ▶ Hypothèse d'une augmentation des biomarqueurs sur les deux semaines
  
- ▶ Critère de jugement secondaire
  - ▶ Variation du dosage des biomarqueurs plasmatiques entre T1 et T2
  - ▶ Variation T1-T2 et T1-T3 en fonction de la clinique
    - ▶ Intensité du sevrage : dose de benzodiazépine / poids à J1
    - ▶ Présence d'au moins un signe neurologique évocateur d'EGW à J1





## RESULTATS

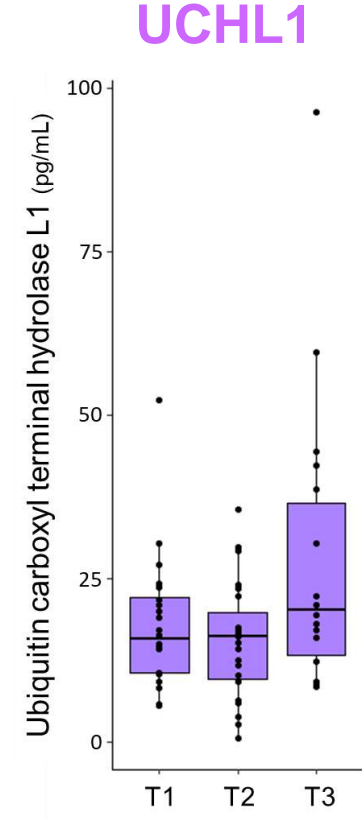
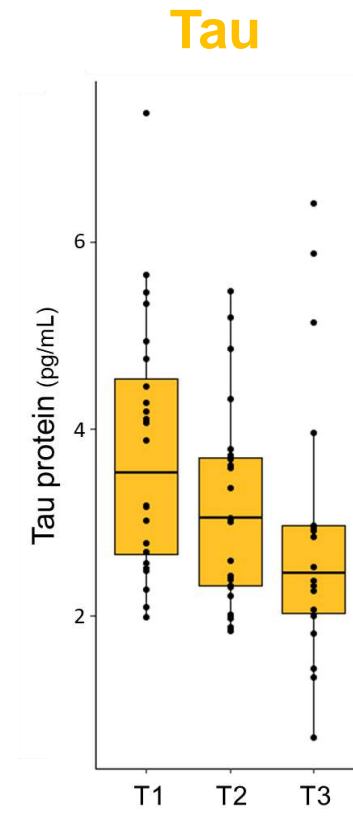
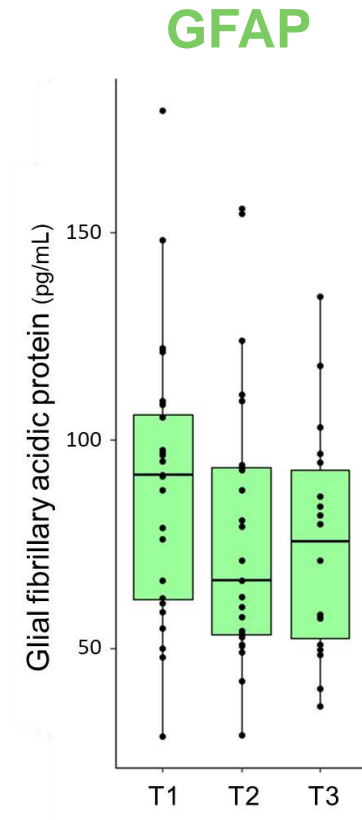
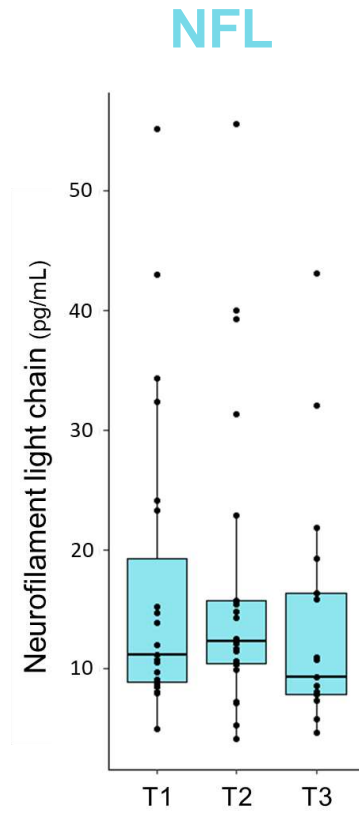
# Caractéristiques des sujets (n=24)

---

- ▶ 18 sujets T1-T3
- ▶ 24 sujets T1-T2
- ▶ hommes 83,3%
- ▶ Age moyen 47,4 ans (+/- 11,3)
- ▶ Durée du TUA : médiane 12,5 années (min 2 ; max 45)
- ▶ Consommation déclarée : médiane 215g/j (min 70g/j; max 660g/j)
- ▶ Intensité sévère du TUA
- ▶ Tabagisme actif : 21 /24 (87,5%)
- ▶ Diazepam à J1: médiane 0,81 mg/kg (min 0,42 mg/kg – max 2,55 mg/kg)



# Variation des biomarqueurs



Après transformation logarithmique et ajustement sur âge :

**NFL** T1-T3:  $p=0,097$   
T1-T2:  $p=0,045^*$

**GFAP** T1-T3:  $p=0,055$   
T1-T2:  $p=0,45$

**Tau** T1-T3:  $p=0,33$   
T1-T2:  $p=0,53$

**UCHL1** T1-T3:  $p=0,83$   
T1-T2:  $p=0,28$





# Résultats

---

- ▶ Chez les sujets avec sevrage les plus sévères (BZD en mg/kg)
  - ▶ NFL plus élevé sur les deux semaines (notamment J3-J4 et J13-J15)
  - ▶ Augmentation des NFL entre J1 et J3-J4 ( $p = 0,031$ )
    - L'augmentation des NFL n'est plus significative dans l'ensemble des sujets ( $p = 0,055$ )
  - ▶ GFAP ne baissant pas entre J1 et J3-J4 ( $p < 0,004$ ), dans un contexte de baisse dans l'ensemble des sujets ( $p = 0,047$ )
  - ▶ UCHL1 plus élevé à J13-J15







# Autres critères de variabilité clinique

---

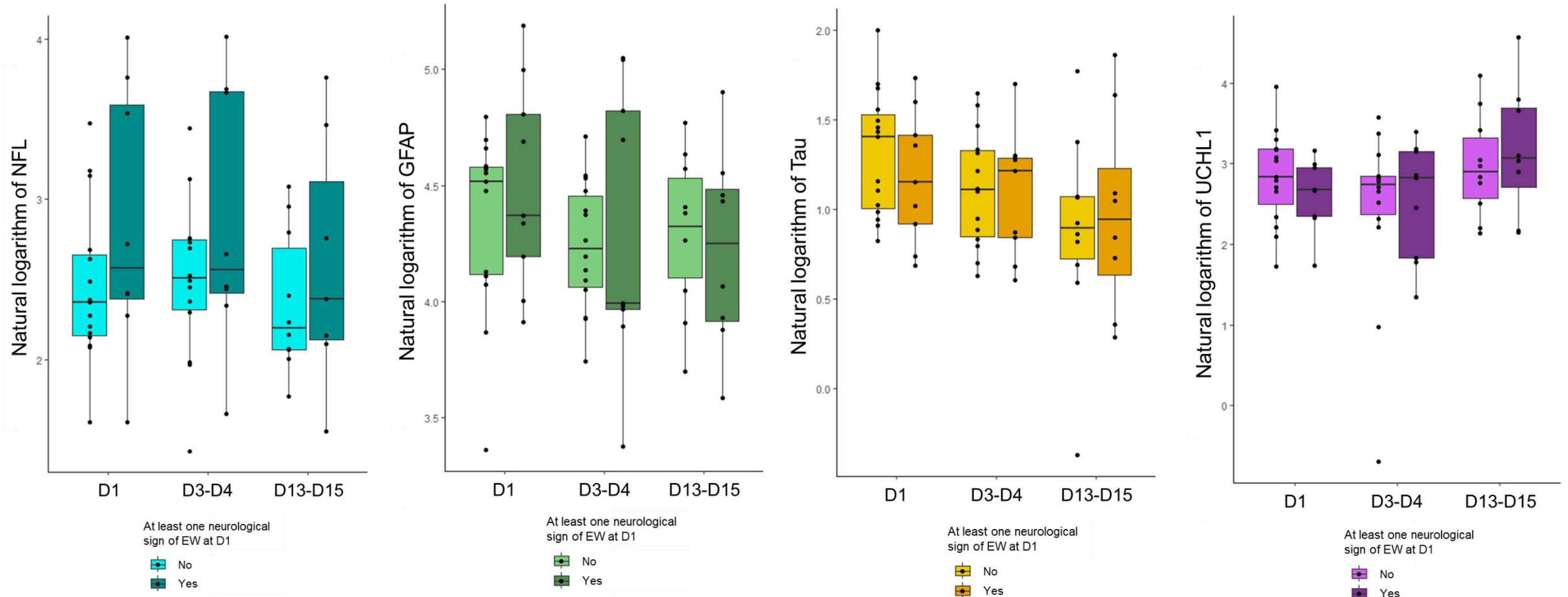
- ▶ Score de Cushman maximum atteint
  - ▶ Phase de décroissance de l'alcool et de titration des BZD
  - ▶ J0 ou J1 au réveil
  - ▶ Médiane 8 (min 1; 1<sup>e</sup> quart. 4,75; 3<sup>e</sup> quart. 10,0; max 13 );
    - ▶ Signes de sevrage modérée ( $\geq 7$ ) : 16 (66,7%)
  - ▶ Pas d'association observée avec les dosages des quatre biomarqueurs
  - ▶ Ne modifie pas l'association observé entre élévation T1-T2 des NFL et GFAP et la dose de BZD



# Au moins un signe neurologique évocateur d'EGW



Absence d'association significative observée, après transformation logarithmique et ajustement sur âge (avec  $p \geq 0,20$ )



# Discussion

---

- ▶ Dans l'ensemble de l'échantillon
  - ▶ Conclusions globales difficiles car interactions
  - ▶ NFL
    - ▶ Augmentation entre T1 et T2 ( $p=0,045$ ) puis tendance à la baisse à T3 ( $p=0,058$ )
  - ▶ GFAP
    - ▶ Tendance à la baisse entre T1 et T3 ( $p=0,055$ )
  - ▶ Tau et UCHL1
    - ▶ Pas de variation après ajustement sur l'âge



# Discussion

---

- ▶ Chez les sujets avec sevrage les plus sévères (BZD en mg/kg)
  - ▶ NFL plus élevé sur les deux semaines
  - ▶ Augmentation des NFL entre J1 et J3-J4 ( $p= 0,031$ )
  - ▶ GFAP ne baissant pas entre J1 et J3-J4 ( $p<0,004$ )
  - ▶ UCHL1 plus élevé à J13-J15 : récupération post-lésionnel ?



# Discussion

---

- ▶ Marqueurs de la souffrance cérébrale du sevrage en alcool
  - ▶ Les 48h premières heures pour les patients avec les sevrages les plus sévères
  - ▶ Malgré un traitement par benzodiazépines bien conduit (pas de DT ou CC, symptômes contrôlés)
- ▶ Marqueurs de souffrance préalable à l'hospitalisation
  - ▶ Consommation d'alcool chronique ?
  - ▶ Sevrages matinaux répétés tous les jours ?
- ▶ « Prolongation » de la souffrance cérébrale durant le sevrage ?
  - ▶ Récupération plus lente dans un contexte d'un état de santé physique plus dégradé ?
    - Séquelles ? Carence vitaminiques ?
- ▶ Mesurent deux phénomènes neurotoxiques distincts ?
  - ▶ alcoolisation chronique et sevrage en alcool ?



# Perspectives

---

- ▶ **Modèles précliniques chez l'animal**
  - ▶ NFL et essais médicamenteux
- ▶ **Modèles cliniques chez les patients**
  - ▶ Doser avant l'hospitalisation lors du bilan pré-hospitalisation ?
  - ▶ Doser dès l'entrée (J0) ?
    - ▶ Comment standardiser les prélèvements ?
  - ▶ Tester dès à présent le dosage à J3 comme marqueurs de réponse thérapeutique ?
    - ▶ NFL et GFAP
  - ▶ Tester le dosage à J13-J15 comme prédicteur d'évolution et de récupération ?
    - ▶ NFL et UCHL1 ?
  - ▶ Tester comme marqueurs de réponse thérapeutique lors de la poursuite de la consommation d'alcool ?
    - ▶ Traitement par vitamine B1
    - ▶ Réduction de la consommation d'alcool



# Perspectives

---

- ▶ Modèles précliniques chez l'animal
  - ▶ NFL et essais médicamenteux
- ▶ Modèles cliniques chez les patients
  - ▶ Doser avant l'hospitalisation lors du bilan pré-hospitalisation ?
  - ▶ Doser dès l'entrée (J0) ?
    - ▶ Comment standardiser les prélèvements ?
  - ▶ Tester dès à présent le dosage à J3 comme marqueurs de réponse thérapeutique ?
    - ▶ NFL et GFAP
  - ▶ Tester le dosage à J13-J15 comme prédicteur d'évolution et de récupération ?
    - ▶ NFL et UCHL1 ?
  - ▶ Tester comme marqueurs de réponse thérapeutique lors de la poursuite de la consommation d'alcool ?
    - ▶ **Traitement par vitamine B1: étude pilote / preuve de concept, financée par l'IRESP**
    - ▶ Réduction de la consommation d'alcool



# Remerciements

---

- ▶ Pr Florence Vorspan
- ▶ Dr Frank Questel
- ▶ Dr Julien Azuar
- ▶ Pr Vanessa Bloch
- ▶ Dr Margot Chouchana



- ▶ Pr Bellivier
- ▶ Dr Cynthia Marie-Claire
- ▶ Mme Ariane Tersac



- ▶ Pr Claire Paquet
- ▶ Dr François Mouton-Liger
- ▶ Dr Agathe Vrillon



- ▶ Pr Mickael Naassila
- ▶ Dr Jérôme Jeanblanc

