



Neurologie

Rev Med Suisse 2013; 9: 62-5

V. Alvarez
A. O. Rossetti
P. Michel
T. Kuntzer
B. Nater
J.-F. Démonet
M. Schluep
R. Du Pasquier
F. Vingerhoets

2012: news in neurology

In 2012, intramuscular midazolam appears as effective as intravenous lorazepam for the first line treatment of convulsive status epilepticus. Perampanel, a new anti-epileptic drug, will be soon available. Two oral treatments are now available for stroke prevention in atrial fibrillation setting. The methylphenidate and the Tai Chi could increase the walk capacity of patients suffering from Parkinson disease. A comprehensive cardiac work-up is essential for some congenital myopathy. A new drug against migraine seems free from vasoconstrictive effect. Antioxidants are harmful in Alzheimer disease. Some oral medication will be available for multiple sclerosis.

En 2012, le midazolam intramusculaire est démontré aussi efficace que les benzodiazépines en intraveineuse pour le traitement de l'état de mal épileptique, et le perampanel est une nouvelle molécule antiépileptique bientôt disponible. Deux nouveaux anticoagulants oraux sont disponibles pour la prévention de l'AVC en cas de fibrillation auriculaire. Le méthylphénydate pourrait améliorer la marche des patientes souffrant d'une maladie de Parkinson tout comme des exercices soutenus et adaptés tels que le tai-chi. L'importance du bilan cardiaque est démontrée pour certaines myopathies congénitales. Une nouvelle molécule contre la crise migraineuse semble dénuée d'effet vasoconstricteur. Les antioxydants apparaissent délétères chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer. Plusieurs médicaments oraux vont bientôt être disponibles pour la sclérose en plaques (SEP).

ÉPILEPTOLOGIE

En 2012, les antiépileptiques restent le pilier principal du traitement de l'épilepsie. Ils sont parfois grevés d'effets indésirables, notamment lors de la grossesse. On a montré que le quotient intellectuel à l'âge de quatre ans et demi est significativement plus bas chez des enfants nés de mères exposées au valproate durant la grossesse.¹ Dans le même contexte, une étude² a analysé plus de 7300 grossesses sous antiépileptiques et confirme que la lamotrigine et le lévétiracétam sont les médicaments de choix si un antiépileptique s'avère nécessaire durant la grossesse. Par contre, le valproate est à éviter au maximum. Cela renforce l'importance de l'anticipation d'une grossesse chez les femmes souffrant d'épilepsie (adaptation de la médication et prise d'acide folique avant la conception et durant le premier trimestre).

tation de la médication et prise d'acide folique avant la conception et durant le premier trimestre).

Le perampanel est une substance au mécanisme d'action innovant: il s'agit d'un antagoniste sélectif, non compétitif et réversible des récepteurs au glutamate de type AMPA. Il a été démontré efficace comme traitement d'appoint, dans le cadre d'une épilepsie avec des crises focales.³ Cette molécule semble présenter une pharmacocinétique favorable permettant une prise unique quotidienne, un faible taux d'interactions médicamenteuses et une relative bonne tolérance. Il devrait être disponible en Suisse courant 2013.

Une étude rétrospective a pu montrer que l'on pouvait espérer une rémission (absence de crise sans traitement) d'une épilepsie myoclonique juvénile (EMJ),⁴ contrairement à l'idée que les épilepsies idiopathiques généralisées nécessitent un traitement au long cours.

Finalement, une alternative au traitement intraveineux en cas d'état de mal épileptique généralisé convulsif peut être envisagée. L'équivalence, voire même la supériorité du midazolam (10 mg) en intramusculaire par rapport au lorazepam (4 mg) intraveineux, a été démontrée.⁵ Cela permet une administration plus rapide de la médication anticonvulsivante en situation d'urgence.



MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES

En 2012, les nouveaux anticoagulants oraux pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) dans le cadre de la fibrillation auriculaire (FA), dont nous avons parlé l'année passée, sont disponibles à la prescription. Il s'agit du dabigatran (Pradaxa; 2 x 150 mg/jour ou 2 x 110 mg/jour)⁶ et du rivaroxaban (Xarelto; 1 x 20 mg/jour).⁷ Ces molécules ont l'avantage de ne pas nécessiter de monitoring par INR (*international normalized ratio*), d'être moins sensibles aux interactions nutritionnelles et médicamenteuses, et d'être plus efficaces, surtout le dabigatran à la dose supérieure, que les antivitamines K. Le risque de complication hémorragique totale semble identique que lors de l'utilisation des anciens anticoagulants oraux (sauf pour la dose de 110 mg de dabigatran où il est réduit). Par contre, le dabigatran et le rivaroxaban présentent moins d'hémorragies cérébrales. Vu l'expérience encore limitée concernant les effets secondaires et la compliance, ainsi que leur coût, ces traitements sont particulièrement indiqués chez les patients à haut risque d'AVC ischémique ou d'hémorragie intracrânienne.

Une méta-analyse a démontré l'effet bénéfique de l'éducation thérapeutique sur le style de vie après AVC.⁸

Concernant la prise en charge aiguë de l'AVC, une large étude randomisée confirme l'effet de la thrombolyse intraveineuse par rtPA (Alteplase) précoce (<3 heures).⁹ Elle montre également que les personnes âgées bénéficient tout autant de ce traitement que les patients jeunes. Une autre étude montre que la ténecteplase semble une molécule prometteuse pour le traitement intraveineux en phase aiguë de l'AVC ischémique¹⁰ chez des patients sélectionnés par CT de perfusion. Par contre, on démontre qu'il est inutile et même délétère de prescrire de l'aspirine dans les 24 heures après une thrombolyse intraveineuse.¹¹

Deux nouveaux «devices» pour la thrombectomie mécanique ont montré des résultats prometteurs dans des études non randomisées.^{12,13} Ces études montrent surtout l'importance d'un geste endovasculaire aigu chez les patients ne pouvant recevoir un thrombolytique par voie systémique. Dans le même contexte, il a été confirmé que l'IRM de perfusion en phase hyperaiguë d'un AVC pourrait être un outil important pour sélectionner les patients profitant le plus d'un traitement endovasculaire.¹⁴ Par contre, il manque toujours les preuves scientifiques pour l'efficacité d'un traitement combiné (thrombolyse endovasculaire suivie d'un geste endovasculaire aigu).

MOUVEMENTS ANORMAUX

En 2012, le traitement de la maladie de Parkinson reste symptomatique, sans molécule prouvée efficace contre la progression des phénomènes neurodégénératifs. Plusieurs études concernant les traitements symptomatiques, notamment des signes non moteurs ou «dopa-résistants», sont parues.

Une étude a montré un effet favorable du méthylphénidate sur la marche des patients souffrant d'une maladie de Parkinson avancée au bénéfice d'une stimulation cérébrale profonde.¹⁵ Toutefois, les auteurs n'ont pas étudié l'effet de cette molécule sur le risque de chute et le suivi

était de seulement trois mois. De plus, il n'est pas exclu que l'effet bénéfique soit en lien avec une augmentation de la concentration due à l'effet stimulant du méthylphénidate. Un effet bénéfique du tai-chi sur la marche¹⁶ a aussi été rapporté. Cette étude renforce l'importance du maintien de l'activité physique adaptée dans la maladie de Parkinson afin de conserver le plus longtemps possible une marche garantissant une certaine autonomie et d'éviter les chutes.

Une étude a montré une amélioration significative du moral chez les patients traités par de la paroxétine et de la valénafaxine.¹⁷ Cela souligne l'importance de dépister les troubles thymiques chez les patients souffrant de maladie de Parkinson et de leur proposer des traitements efficaces et bien tolérés.

L'approche palliative de la maladie de Parkinson a été étudiée chez des patients souffrant de multiples symptômes péjorant fortement leur qualité de vie (troubles cognitifs et thymiques, chutes ou surinfections).¹⁸ Un programme de soins palliatifs incluant un spécialiste en mouvements anormaux, un spécialiste en soins palliatifs, une infirmière spécialisée en plaie et un conseiller spirituel a permis l'amélioration de la dysphagie, la constipation, l'anxiété et la douleur. Cette étude souligne les bénéfices d'une approche palliative multidisciplinaire dans la maladie de Parkinson avancée en introduisant un score simple qui met en exergue les symptômes affectant la qualité de vie.

PATHOLOGIES NEUROMUSCULAIRES

Une étude québécoise a étudié le lien potentiel entre le vaccin de la grippe H1N1 et le risque relatif à l'apparition d'un syndrome de Guillain-Barré (SGB).¹⁹ On retrouve un risque relatif augmenté de 2,75 et 1,8, respectivement quatre et huit semaines après la vaccination. Le nombre estimé de SGB attribués à la vaccination est de l'ordre de un par million de cas vaccinés. Ce risque reste marginal par rapport au bénéfice escompté de la vaccination et ne doit pas décourager les patients à se faire vacciner contre la grippe. Contrairement au SGB, «sa forme chronique» ou polyradiculonévrite chronique répond aux corticoïdes tout comme aux immunoglobulines intraveineuses. Une étude randomisée n'a pas pu identifier une de ces deux alternatives thérapeutiques comme supérieure.²⁰

La dystrophie myotonique de type I (maladie de Steinert), maladie génétique autosomique dominante, est la dystrophie musculaire la plus fréquente chez l'adulte. La cardiomyopathie associée à cette maladie expose ces patients à un haut risque de mort subite. Un groupe a pu apporter des évidences à l'attitude du Collège américain de cardiologie jusque-là basée sur des avis d'experts.²¹ Il en découle que des ECG standards réguliers sont nécessaires. Une électrophysiologie invasive doit être programmée dès que l'intervalle PR, ou la durée du QRS, est en dessus des normes ou augmente. Un pacemaker doit être mis en place si le temps de conduction infrahisien excède 70 ms. Dans les myopathies myofibrillaires, on a également pu montrer la haute prévalence de morts subites et l'efficacité de la prévention par la pose systématique d'un défibrillateur.²²

Finalement, une étude a pu évaluer l'effet à long terme



du rituximab dans la myasthénie réfractaire au traitement habituel.²³ Les auteurs ont pu montrer que le rituximab devrait être envisagé rapidement chez ces patients, notamment ceux chez qui des anticorps anti-MuSK positifs sont mis en évidence.

CÉPHALÉES

En 2012, les triptans (agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}) restent un des piliers principaux des traitements de la crise migraineuse, mais sont contre-indiqués chez les patients présentant des antécédents vasculaires, en raison de leur effet vasoconstricteur. Le lasmiditan, un agoniste oral du récepteur à la sérotonine 5-HT_{1F}, est dénué d'effet vasoconstricteur et présente donc un intérêt particulier. Une étude de phase II²⁴ montre un effet significatif sur l'intensité de la céphalée. Le lasmiditan représentera peut-être à l'avenir une alternative aux triptans chez les patients souffrant de migraine et de troubles vasculaires.

Les bêtabloquants et les antiépileptiques, notamment le topiramate, sont des médicaments reconnus pour leur effet bénéfique dans la migraine chronique (> 10 épisodes/mois). Leur effet synergique n'était jusqu'à présent pas connu. Selon une étude,²⁵ il semblerait que l'ajout de propranolol en plus du topiramate n'apporte aucun effet bénéfique. L'étude a même été interrompue en cours de recrutement en raison de l'absence d'effet. Une méta-analyse confirme l'efficacité de la toxine botulinique A chez les patients souffrant de > 15 épisodes de migraine par mois.²⁶ Il est à relever que le bénéfice semble mineur et associé à de fréquents effets secondaires tels que ptoses, faiblesse et douleur nucale (dépendant du site d'injection). Ce traitement est également très coûteux. Pour ces raisons, il n'est pas remboursé en Suisse.

NEUROLOGIE DU COMPORTEMENT ET DÉMENCES

En 2012, il n'existe toujours pas de traitement permettant de ralentir l'évolution des pathologies neurodégénératives. Dans ce contexte, le rôle des antioxydants chez les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer²⁷ a été évalué. Non seulement les marqueurs de neurodégénération analysés dans le liquide céphalorachidien évoluent de la même manière avec ou sans antioxydant, mais le MMSE (*mini mental state examination*) semble baisser plus rapidement chez les patients traités. Les antioxydants semblent donc plutôt contre-indiqués.

Le rôle du traitement inhibiteur de l'acétylcholinestérase chez le patient dont la démence progresse a également été étudié.²⁸ Il semble justifié de poursuivre cette médication sans changement de dosage malgré la détérioration cognitive. De plus, le changement pour de la mémantine ou l'ajout de cette dernière n'apporte aucun bénéfice.

Contrairement à l'effet modéré du donépézil dans la maladie d'Alzheimer, une étude a confirmé l'intérêt de cette molécule dans la démence à corps de Lewy,²⁹ avec une stabilisation cognitive et une amélioration comportementale clairement mises en évidence après douze semaines de traitement.

On a pu démontrer que le risque d'infarctus du myocarde augmente dans le mois qui suit l'introduction d'un neuroleptique chez les patients souffrant de démence.³⁰ Cela renforce la prudence nécessaire quant à l'utilisation des neuroleptiques chez les patients souffrant de troubles cognitifs.

NEURO-IMMUNOLOGIE

Deux études de phase 3 testant le BG-12 (diméthyl fumarate)^{31,32} montrent une réduction relative du taux annuel de poussées par rapport au placebo de 50%. Sur une période de deux ans, le risque de progression du handicap neurologique est diminué respectivement d'environ 35% contre placebo ou glatiramer acétate. Les effets secondaires significatifs sont peu importants et connus puisque ce médicament est utilisé pour le psoriasis depuis 1990. Le BG-12 semble avoir des propriétés anti-inflammatoires et cytoprotectrices.

Le tériflunomide oral, un inhibiteur des bases pyrimidiques, présente une efficacité moindre que le BG-12,³³ avec une diminution du risque de poussées de 31% comparativement au placebo. Il vient d'être accepté par la Food and Drugs Administration et est en attente de décision en Europe et en Suisse.

L'alemtuzumab, également soumis pour homologation, est un anticorps monoclonal anti-CD52, présent à la surface des leucocytes. Ce médicament a un effet significatif sur la réduction du nombre de poussées et sur le score d'invalidité à douze et vingt-quatre mois, comparé au traitement sous-cutané d'interféron-bêta 1a.³⁴ Des effets secondaires auto-immuns majeurs risquent toutefois de limiter son emploi au traitement de la SEP très active.

Un antigène dirigé contre les canaux potassiques des cellules gliales, appelé anti-KIR4, a été mis en évidence chez près de la moitié d'une cohorte de 186 patients souffrant de SEP RR (SEP récurrente/rémittente).³⁵ Cela constitue peut-être un premier pas vers un marqueur biologique permettant une individualisation du traitement de la SEP en fonction du mécanisme immunopathologique sous-jacent.

Finalement, la neuromyéélite optique est souvent associée à un mauvais pronostic. Son traitement repose sur les immunosuppresseurs. Pour la première fois, un groupe a prouvé, sur un modèle animal, qu'il serait possible de traiter une maladie neurologique auto-immune en ciblant uniquement l'auto-anticorps responsable de la physiopathologie, à savoir les anticorps anti-aquaporine-4.³⁶ ■



Implications pratiques

- Le midazolam intramusculaire (10 mg) est efficace dans le traitement de l'état de mal épileptique généralisé convulsif et permet une administration plus rapide que les benzodiazépines en intraveineuse généralement utilisées
- Le dabigatran (Pradaxa; 2x 150 mg/jour ou 2x 110 mg/jour) et le rivaroxaban (Xarelto; 1x20 mg/jour) sont maintenant disponibles en Suisse pour la prévention de l'AVC en cas de fibrillation auriculaire
- L'exercice régulier et adapté à la personne âgé (tai-chi, par exemple) permet d'améliorer la marche des patients souffrant d'une maladie de Parkinson
- Le rituximab semble être une molécule à considérer dans la myasthénie grave réfractaire

Adresse

Drs Vincent Alvarez, Andrea O. Rossetti, Patrik Michel, Thierry Kuntzer, Bernard Nater, Jean-François Démonet, Myriam Schlupe et Renaud Du Pasquier
Pr François Vingerhoets
Service de neurologie
Département des neurosciences cliniques
CHUV, 1011 Lausanne
vincent.alvarez@chuv.ch
andrea.rossetti@chuv.ch
patrik.michel@chuv.ch
thierry.kuntzer@chuv.ch
bernard.nater@chuv.ch
jean-francois.demonet@chuv.ch
myriam.schlupe@chuv.ch
renaud.du-pasquier@chuv.ch
francois.vingerhoets@chuv.ch

Bibliographie

- 1 Meador KJ, Baker GA, Browning N, Bromley RL. Effects of fetal antiepileptic drug exposure. *Neurology* 2012;78:1207-14.
- 2 ** Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692-9.
- 3 Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78:1408-15.
- 4 Geithner J, Schneider F, Berneiser J, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25 – 63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012;53:1379-86.
- 5 ** Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366:591-600.
- 6 ** Diener H, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-63.
- 7 ** Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315-22.
- 8 Lawrence M, Kerr S, Mcvey C, Godwin J. The effectiveness of secondary prevention lifestyle interventions designed to change lifestyle behavior following stroke: Summary of a systematic review. *Int J Stroke* 2012;7:243-7.
- 9 The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): A randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-63.
- 10 Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012;366:1099-107.
- 11 * Zinkstok SM, Roos YB, Investigators on behalf of the A. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: A randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:731-7.
- 12 Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet* 2012; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61299-9
- 13 Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (SVFIFT): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61384-1
- 14 Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): A prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:860-7.
- 15 * Moreau C, Delval A, Dèfebvre L, et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: A multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:589-96.
- 16 ** Eckstrom E, Stock R, Galver J, Maddalozzo G, Batya SS. Tai Chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012;366:511-9.
- 17 Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012;78:1229-36.
- 18 Miyasaki JM, Long J, Mancini D, et al. Palliative care for advanced Parkinson disease: An interdisciplinary clinic and new scale, the ESAS-PD. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; epub ahead of print.
- 19 Wals PD, Deceuninck G, Toth E, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA* 2012;308:175-81.
- 20 Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:493-502.
- 21 * Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA* 2012;307:1292-301.
- 22 Wahbi K, Béhin A, Charron P, et al. High cardiovascular morbidity and mortality in myofibrillar myopathies due to DES gene mutations: A 10-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord* 2012;22:211-8.
- 23 * Diaz-Manera J, Martinez-Hernandez E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78:189-93.
- 24 Färkkilä M, Diener H, Géraud G, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: A phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012;11:405-13.
- 25 * Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012;78:976-84.
- 26 Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults. A meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1736-45.
- 27 Galasko DR, Peskind E, Clark CM, et al. Antioxidants for Alzheimer disease. A randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol* 2012;69:836-41.
- 28 Howard R, McShane R, Lindsay J, et al. Donepezil and Memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903.
- 29 * Mori E, Ikeda M, Kosaka K, Investigators on behalf of the D-DS. Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2012;72:41-52.
- 30 Pariente A, Fourrier-Réglat A, Ducruet T, et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med* 2012;172:648-53.
- 31 * Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107.
- 32 * Havrdova E, Kita M, Yang M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or Glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.
- 33 Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral Teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;365:1293-303.
- 34 Coles AJ, Fox E, Vlado A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012;78:1069-78.
- 35 Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:115-23.
- 36 Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, et al. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2012;71:314-22.

* à lire

** à lire absolument