



Neurologie

Rev Med Suisse 2010; 6: 37-45

V. Rey Bataillard
A. Rossetti
B. Nater
P. Michel
J. Ghika
M. Schluep
F. Vingerhoets

News about therapeutics in neurology in 2009

This article summarizes principal news about treatments in the different specialties in neurology. We don't pretend to be exhaustive and to make a detailed analysis of all treatments, and preferred to present pertinent therapeutic advances, with an evidence-based point of view. We also mentioned some negative studies, to balance our purpose.

Cet article de revue résume les principales nouveautés thérapeutiques concernant les maladies neurologiques au cours de l'année écoulée dans les sous-spécialités de la neurologie. Son but n'est pas de prétendre à une analyse détaillée et exhaustive de tous les traitements, mais plutôt de présenter les avancées thérapeutiques considérées comme pertinentes pour la pratique clinique, de manière «evidence-based». Afin de nuancer notre propos, nous mentionnons également quelques études négatives.

MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES

Traitement de la phase aiguë

Depuis la publication d'ECASS 3 en 2008,¹ la fenêtre thérapeutique de la thrombolyse intraveineuse a été étendue de trois heures à quatre heures et demie. Un âge supérieur à 80 ans n'est plus une contre-indication formelle au rtPA. Lors de la dernière réunion de l'Académie américaine de neurologie (AAN), Shirma et coll. ont montré un taux de mortalité identique chez 33 patients d'âge moyen 87 ans et 66 patients d'âge moyen 61 ans. L'indication du traitement dépend avant tout de l'âge physiologique (patient sans dépendance ni comorbidités importantes, échelle de Rankin préhospitalière en général < 3).

Les critères d'inclusion actuels sont donc un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique traitable dans les quatre heures et demie après la dernière preuve de bonne santé, avec un déficit handicapant et un âge minimum de dix-huit ans (à discuter de cas en cas). Des données récentes d'un grand registre européen confirment le risque acceptable d'hémorragies cérébrales post-thrombolyse.²

Une thrombolyse intra-artérielle est à considérer dans les six heures qui suivent le début des symptômes, en présence d'un AVC au moins modérément grave, chez un patient de 18 à 75 ans, où l'imagerie (CT/IRM) démontre une pénombre importante ainsi que la présence d'une occlusion artérielle accessible par voie endovasculaire. Il y a des preuves préliminaires qu'un traitement intra-artériel pourrait être plus efficace qu'un traitement intraveineux en cas d'occlusion proximale.^{3,4} L'utilité de la sélection des patients par IRM de perfusion-diffusion n'a par contre pas encore été confirmée (étude DIAS-2).⁵ L'étude randomisée IMS III, actuellement en cours, répondra de manière plus précise à la question de combiner la thrombolyse intraveineuse avec une intervention endovasculaire.

Prévention

L'étude PROFESS a montré l'équivalence de la combinaison acide acétylsalicylique (AAS)-dipyridamole (Asasantine) par rapport au clopidogrel (Plavix).⁶ Dès lors, ces deux traitements peuvent être prescrits quelques jours après le début du traitement par aspirine 100 mg pour l'AVC d'origine non cardio-embolique. Concernant le clopidogrel, il n'y a pas encore de donnée concernant l'intérêt d'une charge (300 mg PO), comme cela se pratique en cardiologie.

L'indication aux antivitamines K pour les patients âgés avec une fibrillation a été confirmée.⁷ La combinaison aspirine et clopidogrel pour la fibrillation n'est pas



une bonne alternative, car une légère diminution des AVC par rapport à l'aspirine seule est compensée par l'augmentation d'hémorragies (étude ACTIVE A).⁸ Par contre, l'inhibiteur de la thrombine dabigatran, qui ne nécessite pas de suivi de l'INR, s'est montré équivalent, voire légèrement supérieur à une anticoagulation par antivitamines K.⁹ Ce médicament sera probablement introduit sur le marché suisse en 2010 et aura dans un premier temps une indication surtout pour des patients fragiles (haut risque d'hémorragie avec indication pour une dose mineure de dabigatran, ou très haut risque d'ischémie, dose supérieure de dabigatran). Il est important de ne pas écarter un traitement d'antivitamines K en raison de l'âge du patient,⁷ car le bénéfice est toujours important si le risque de chute n'est pas majeur (c'est-à-dire moins d'une fois par jour).

La prévention secondaire après AVC par une haute dose de statine (atorvastatine 80 mg, Sortis) avait montré une réduction significative des récurrences d'AVC (étude SPARCL).¹⁰ Une analyse complémentaire montre une efficacité similaire quels que soient l'étiologie de l'AVC¹¹ et l'âge du patient.¹² Il est à relever la présence d'une légère augmentation des risques d'hémorragie cérébrale¹³ avec ce traitement. En raison de cette incidence élevée, la précaution est de mise concernant le traitement de statine chez les patients ayant souffert préalablement d'une hémorragie cérébrale. Chez ces patients, une statine ne devrait être prescrite que lors d'un risque coronarien ou d'autres événements athérotrombotiques majeurs, et ne devrait pas viser une diminution agressive du taux de cholestérol.¹⁴ Comme après les AVC ischémiques aigus, les statines peuvent avoir un effet protecteur dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA).¹⁵ De manière générale, chaque réduction de la fraction LDL du cholestérol de 10% diminue le risque d'AVC ischémique de 7,5%.¹⁴

La place du stent par rapport à l'endartérectomie pour les sténoses carotidiennes a déjà été abordée à de nombreuses reprises.¹⁶ Les rapports préliminaires de l'étude ICSS présentés à l'European Stroke Conference montrent une supériorité de la chirurgie à 30 jours de la procédure, pour les cas de sténoses symptomatiques d'au moins 50%, confirmant les résultats de l'étude EVA-3S. Préalablement, les études CAVATAS, SAPHIRE et SPACE n'avaient pas montré de différence significative entre les deux interventions. Le *follow-up* à plus long terme des autres études (SPACE, EVA-3S,¹⁷ présentées lors de la même conférence), montrait un taux d'AVC ipsilatéraux faible et similaire entre les deux collectifs, après deux et quatre ans de suivi. Le stent reste donc plutôt réservé à des situations spécifiques telles qu'un haut risque opératoire, une sténose postactinique, une resténose après endartérectomie, ou un accès chirurgical difficile. L'intervention, quelle qu'elle soit, doit être effectuée dans un centre expérimenté qui devrait mettre à disposition ses taux annuels de complications. Concernant la sécurité opératoire, il n'y a pas de différence entre une anesthésie générale ou une anesthésie locale.¹⁸

Pour l'hémorragie intracérébrale aiguë, l'étude FAST II ne confirmait pas l'effet hémostatique significatif du facteur VII (rFVIIa) sur le plan clinique, malgré une limitation de la croissance radiologique de l'hématome. INTERACT, étude pilote, montrait une diminution significative de la taille de

l'hématome chez des patients ayant bénéficié d'un contrôle intensif de la tension artérielle (TAS 140 mmHg) au stade aigu de l'hémorragie intracérébrale. Une étude confirmatoire est en cours.

SCLÉROSE EN PLAQUES (SEP)

Plusieurs essais thérapeutiques ont récemment comparé prospectivement des immunomodulateurs déjà homologués. C'est le cas de l'étude REGARD¹⁹ qui compare l'acétate de glatiramère (Copaxone 20 mg/jour) à l'interféron bêta-1a (Rebif 3x44 ug/semaine) dans les cas de SEP de forme poussées-rémissions chez 764 patients durant deux ans et qui n'a pas montré de différence significative par rapport au délai d'apparition d'une nouvelle poussée, à la fréquence annuelle des poussées et au nombre et volume des lésions IRM en T2. A relever que les patients sélectionnés avaient pour la plupart une faible activité de la maladie.

Les traitements reconnus pour les formes poussées-rémissions restent les interférons bêta (Betaferon, Avonex, Rebif) et l'acétate de glatiramère (Copaxone).²⁰ Les IFN bêta à haute dose et la mitoxantrone ont montré une efficacité dans la SEP secondairement progressive chez les patients pouvant encore marcher.²¹ Dans les formes secondairement progressives, l'interféron garde une indication en cas de rémissions intermittentes. Aucun traitement n'est actuellement reconnu comme efficace pour la SEP primaire progressive. Le natalizumab (Tysabri) est utilisé en monothérapie en traitement de deuxième intention ou lors de SEP RR très agressive, comme alternative à la mitoxantrone.²² Son utilisation a été limitée en raison de la survenue rare d'un effet secondaire majeur, la PML (leucoencéphalopathie multifocale progressive).²³ Il s'agit d'une maladie rare atteignant la substance blanche, due au virus JC (papovavirus), très fréquent de manière asymptomatique chez les immunocompétents, et qui se réactive en général dans le contexte d'une immunosuppression. Le risque exact de PML au cours d'un traitement de natalizumab n'est à ce jour pas connu. On l'estime à environ 1/1000, sans savoir s'il existe certains facteurs prédisposants. La recherche de marqueurs permettant la détection des patients à risque est une priorité de plusieurs grands groupes de recherche.

La cladribine, qui est administrée par voie orale, est une purine agissant sur la division des lymphocytes. Les premiers résultats en voie de publication de l'étude CLARITY, une phase III concernant des formes poussées-rémissions de SEP, ont été présentés (Giovannoni et coll., étude multicentrique européenne et nord-américaine). A deux ans, on a remarqué une diminution d'environ 55% des poussées, une diminution importante des lésions T2 et actives et un possible effet sur l'évolution du handicap neurologique à court terme, avec comme effet secondaire notable une lymphopénie. Le recul de deux ans est encore trop court pour conclure, mais une prochaine demande d'homologation sera déposée. Le fingolimod (FTY720) a montré une efficacité dans des études de phase II avec une diminution significative du nombre de lésions et du taux de récurrences annuels.²⁴ Cette substance induit l'internalisation et la séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques, empêchant la circulation des cellules T autoréactives.²⁵



Les résultats préliminaires de la phase III (TRANSFORMS) semblent montrer une réduction du taux de récurrences annuel plus important que l'Avonex.²⁶ Des effets secondaires mineurs respiratoires sont rapportés, mais également un cas de leucoencéphalopathie postérieure réversible, deux cas d'encéphalite herpétique d'évolution fatale (diagnostic retardé) et sept cas de cancers de la peau ont été reportés jusqu'à présent. Une étude de phase III contre placebo vient de se conclure et les résultats sont en cours d'analyse.

Plusieurs autres substances sont à l'étude (phase I à III), avec différentes cibles, afin d'explorer les différents mécanismes pathophysiologiques supposés dans la SEP, comme les antigènes spécifiques (MPB8298), les cellules T effectrices (daclizumab, études CHOICE et SELECT), cellules T régulatrices (rapamycine), cellules B (rituximab), cibles mixtes (alemtuzumab anti-CD52 dans l'étude CAMMS223, tériflunomide, mycophénolate mofétil (Cellcept)). Des médicaments neuroprotecteurs sont également en cours d'évaluation (riluzole dans une petite étude chez les patients avec une SEP primaire progressive, minocycline). Les études animales concernant la transplantation de cellules souches neurales sont prometteuses. Les cellules souches hématopoïétiques ont montré un effet chez l'animal. Jusqu'à présent, près de 400 cas sont rapportés dans la base de données européenne, plusieurs avec une évolution favorable, mais il n'y a pas encore d'étude randomisée.²⁷

MOUVEMENTS ANORMAUX

Maladie de Parkinson (MP)

Les recommandations actuelles de traitement concernant la maladie de Parkinson ont été publiées par la Société suisse de neurologie en 2008.²⁸ Une revue récente a été publiée, il y a quelques mois, dans la *Revue médicale suisse*, résumant les guidelines thérapeutiques.²⁹ Chez les patients de moins de 65 ans, un agoniste dopaminergique est indiqué en première intention, associé à la lévodopa et à un inhibiteur de la décarboxylase en cas d'effet insuffisant.

La recherche est principalement ciblée sur la diminution des fluctuations des taux de dopamine.³⁰ Il est en effet démontré que l'administration discontinuée de lévodopa induit des changements moléculaires dans les neurones striataux, et des changements neurophysiologiques dans les neurones pallidaux, induisant les complications motrices.³¹ La lévodopa a une demi-vie relativement courte (60-90 min) et des doses intermittentes produisent des fluctuations des taux plasmatiques, ce qui conduit à une variabilité des niveaux dopaminergiques dans le striatum et dans les synapses, et ainsi des taux tantôt trop élevés tantôt trop bas.³² Des recherches sur des formes d'administration continue de lévodopa ont mené au développement de perfusions intraduodénales (Duodopa), avec une réduction significative des phases *OFF* et des dyskinésies comparées aux formes orales.³³ Cependant, ce système nécessite la pose d'une *percutaneous endoscopic gastrostomy* (PEG), avec un coût élevé. Le système Duodopa utilise un gel de méthylcellulose qui contient 20 mg de lévodopa et 5 mg de carbidopa par ml, de façon à limiter le volume de l'infusate.³⁴ Contrairement à ce qui était attendu, l'ajout d'entacapone (Stalevo) dès le début du traitement ne s'est pas démontré efficace pour

réduire l'apparition de dyskinésies, amenant même à une aggravation de ces dernières (étude STRIDE, présentée lors de la réunion annuelle Movement Disorders à Paris, en mai 2009). Dans l'étude CALM-PD concernant des formes précoces de MP, une efficacité similaire à la lévodopa a été rapportée à six ans pour le pramipexole (Sifrol) avec moins d'effets secondaires moteurs en faveur de l'agoniste.³⁵

Les patchs transdermiques d'agonistes dopaminergiques (Neupro) sont déjà disponibles et efficaces,³⁶ mais leur tolérabilité à long terme doit encore être étudiée. Le ropinirole en forme retard (Requip-Modutab) est efficace et bien toléré chez les patients et a montré une diminution des phases *OFF* par rapport à la formulation standard.³⁷ Les patchs de lévodopa ne sont pas disponibles, leur développement étant rendu difficile au vu du besoin de maintenir la substance dans un milieu acide afin de garantir sa stabilité.

De nouvelles cibles thérapeutiques sont à l'étude, par exemple les antagonistes alpha 2 comme l'istradefylline, montrant des réductions de la phase *OFF* sans nette augmentation des dyskinésies.³⁸ L'aripirazole, agoniste partiel des récepteurs D2 et 5-HT1A et antagoniste 5-HT2A, à petites doses, a diminué les dyskinésies dans une étude pilote concernant dix patients qui n'avaient pas été améliorés par l'amantadine ou la mirtazapine.³⁹

Les thérapies cellulaires par implantation de cellules fœtales avaient montré une certaine efficacité dans plusieurs études ouvertes depuis les années 80. Plus récemment, une analyse post-mortem de cinq sujets avec maladie de Parkinson après implantation de cellules mésencéphaliques a montré une survie des greffons après neuf à quatorze ans postimplantation.⁴⁰ Cependant, deux études en double aveugle n'ont pas montré de bénéfice^{41,42} comparées au placebo, et ont décrit l'apparition de dyskinésies persistant après l'arrêt de la lévodopa. Aucune publication récente n'a apporté de nouveaux éléments.

L'utilisation de vecteurs viraux pour délivrer l'*aromatic amino acid decarboxylase* (AADC) *6-tyrosine hydroxylase* (substance qui participe à la conversion de la lévodopa orale en dopamine) avait montré des résultats positifs chez les singes MPTP,⁴³ et une étude récente sur douze patients a montré une amélioration significative de l'UPDRS moteur. Une étude en double aveugle est en cours.⁴⁴

Symptômes non moteurs

L'atomoxétine (Strattera), utilisée habituellement pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, a été étudiée chez les parkinsoniens et a montré une légère amélioration des dysfonctions exécutives dans une étude préliminaire,⁴⁵ mais pas d'effet significatif dans une étude visant à améliorer le *freezing*;⁴⁶ des études à plus grande échelle devraient voir le jour. Le pramipexole (Sifrol) aurait un effet positif sur l'humeur et la motivation chez les patients parkinsoniens ne correspondant pas aux critères diagnostiques d'un état dépressif.⁴⁷

Neuroprotection et modification du cours de la maladie de Parkinson

La rasagiline (Azilect) 1 mg/j a été testée à raison de 1 mg/j et 2 mg/j, et n'a pas pu confirmer d'effet neuroprotecteur



(étude ADAGIO),⁴⁸ et ce malgré la mise en évidence préalable *in vitro* d'un effet anti-apoptotique.⁴⁹ L'évaluation des effets à long terme de cette substance est en cours. La Coenzyme Q10 et la créatine ont été étudiées en combinaison dans la MP, car elles montraient un effet neuroprotecteur chez la souris MPTP avec une diminution significative de la peroxydation des lipides et de l'accumulation d'alpha-synucléine.⁵⁰

Traitement chirurgical

La chirurgie reste un traitement de choix pour les MP avancées avec fluctuations motrices et dyskinésies. Une étude randomisée⁵¹ a montré une supériorité du traitement chirurgical par rapport au meilleur traitement médicamenteux à six mois sur le plan de la qualité de vie et des dyskinésies, même chez des patients âgés de plus de 70 ans, au prix cependant de complications plus importantes.

Les effets secondaires neurocomportementaux étaient plus importants dans le bras chirurgical, avec surtout des dépressions, états confusionnels, anxiété, correspondant à d'autres résultats déjà publiés préalablement.⁵² L'étude COMPARE n'a pas montré de différence concernant l'humeur et les troubles cognitifs dans les deux cibles chirurgicales habituellement utilisées (noyau sous-thalamique, globus pallidus interne).⁵³

Chorée de Huntington (CH)

La tétrabénazine (Xenazine), dépléteur des monoamines utilisé comme traitement symptomatique des mouvements hyperkinétiques dans la CH, est actuellement disponible en Suisse. Cependant, on note des effets secondaires fréquents sur le plan thymique sous forme d'un état dépressif, pouvant contre-indiquer fréquemment son utilisation.

La Coenzyme Q10 et la créatine ont également été étudiées en combinaison dans des modèles animaux de CH, avec un effet neuroprotecteur et une diminution des dommages oxydatifs de l'ADN dans le striatum.⁵⁰ Des études chez l'homme sont en cours. D'autres cibles thérapeutiques sont également en cours d'investigation (stabilisateurs dopaminergiques, inhibiteurs glutamatergiques, anti-apoptose, antioxydants, chélateurs du cuivre, inhibiteur de la caspase-6, etc.).⁵⁴

Parkinson plus

L'étude NNIPPS sur le riluzole chez des patients atteints d'atrophie multisystémique ou de paralysie supranucloéaire progressive n'a pas montré d'efficacité concernant le taux de progression de la maladie.⁵⁵

Syndromes hyperkinétiques divers

Les traitements habituellement recommandés pour la dystonie sont les anticholinergiques, le baclofène, la toxine botulique en injection locale, mais également la chirurgie par stimulation du globus pallidus interne. Pour le tremor essentiel, les traitements recommandés sont le propranolol (Inderal), la primidone (Mysoline), le topiramate (Topamax), ainsi que la chirurgie chez les cas résistants et invalidants (stimulation du noyau ventral intermédiaire).

ÉPILEPSIE

De nouvelles molécules prometteuses sont en cours d'évaluation, et on assiste à une véritable accélération de leur mise sur le marché. Le rufinamide a été accepté en Suisse comme traitement adjuvant du syndrome de Lennox-Gastaut et pourrait représenter une intéressante alternative au felbamate de par son profil de sécurité qui semble meilleur; son efficacité et sa bonne tolérance pour les crises partielles réfractaires ont aussi été démontrées à un dosage allant jusqu'à 3200 mg/jour chez les adultes.⁵⁶ Le lacosamide a obtenu son homologation en Suisse à la fin de l'année 2009 (avec des formes galéniques permettant une administration PO et IV); il agit en modulant l'inactivation lente du canal sodique voltage dépendant, et possiblement en interférant avec la collapsine, une protéine qui pourrait être impliquée dans le développement neuronal; de ce fait l'utilisation chez l'enfant n'est pas encore conseillée. Il est indiqué dans les épilepsies partielles, à une dose de 200 à 400 mg/j.⁵⁷ L'acétate eslicarbazépine agit en inhibant les canaux sodiques voltages-dépendants (comme la carbamazépine et l'oxcarbazépine, mais probablement avec moins d'effets indésirables que la carbamazépine), et a prouvé son efficacité comme adjuvant dans le traitement des patients avec crises à départ focal.^{58,59} Sa mise sur le marché est prévue pour 2010, possiblement avec une forme IV. La rétigabine diminue l'hyperexcitabilité neuronale par activation directe du canal potassique. L'étude RESTORE a montré son efficacité-sécurité, sans interaction notée avec les anticonceptionnels oraux.⁶⁰ D'autres nombreuses molécules sont encore à l'essai, ainsi que d'autres voies d'abord thérapeutique.

Le lévétiracétam est testé actuellement dans une forme retard, potentiellement utile lorsque la compliance fait partiellement défaut.⁶¹

Concernant l'épilepsie et la grossesse, des revues récentes recommandent l'éviction si possible du valproate ou d'une polythérapie durant le premier trimestre pour diminuer le risque de malformations,⁶² ainsi que l'éviction durant toute la grossesse pour prévenir des éventuels troubles cognitifs.⁶³ Il n'y a pas de preuve pour un risque augmenté de césarienne ou de saignement tardif durant la grossesse avec l'utilisation des antiépileptiques, sauf lors d'un tabagisme actif de la mère. L'absence de crises dans les neuf mois précédant la grossesse est associée avec une grande probabilité d'absence de crises durant la grossesse.⁶⁴ La supplémentation préconceptionnelle en acide folique peut être considérée, sans qu'une preuve absolue soit apportée (niveau d'évidence C). Le monitoring des doses de lamotrigine, carbamazépine et phénytoïne durant la grossesse est proposé, et le monitoring du lévétiracétam et de l'oxcarbazépine⁶⁵ est évoqué malgré l'absence de preuves nettes (niveau d'évidence C).^{66,67}

L'utilisation conjointe d'un antidépresseur à un sujet épileptique déprimé abaisse théoriquement le seuil épileptogène. Une étude de Gilliam, présentée à l'AAN, a réparti des épileptiques déprimés entre un traitement de sertraline et une thérapie cognitivo-comportementale. Les deux modalités thérapeutiques ont été efficaces pour guérir la dépression et il n'y a pas eu de déclenchement de crise généralisée. Cet essai ne peut qu'inciter à traiter ces patients,



d'autant plus que la qualité de vie est significativement augmentée.

La chirurgie reste une alternative importante lors d'épilepsie réfractaire où un foyer est clairement identifiable. Des résultats préliminaires concernant la stimulation profonde du noyau antérieur du thalamus (SANTE) ont été présentés à la réunion américaine d'épilepsie, en conjonction avec un traitement médicamenteux, montrant une diminution significative de la fréquence des crises. Ceci pourrait amener un nouvel espoir pour les 30% de patients avec épilepsie souffrant d'une pharmacorésistance, mais les résultats définitifs sont encore attendus.

CÉPHALÉES

Prophylaxie

De nouvelles méthodes et de nouvelles molécules sont en investigation.⁶⁸ La stimulation du nerf occipital est actuellement à l'étude en phase III. Certains nouveaux anti-épileptiques en investigation ont également été testés sur la migraine, malheureusement pour le carisbamate et le lacosamide sans effet notable.⁶⁹ La mémantine, utilisée seule ou en association avec le topiramate, pourrait être efficace en modulant le système glutamatergique.⁷⁰ Des études en double aveugle sont attendues. Le topiramate a également été testé par rapport à l'amitriptyline, et est aussi efficace, avec un impact plus favorable sur la qualité de vie.⁷¹ La toxine botulique n'a pas amélioré la prévention des migraines épisodiques,⁷² mais les résultats étaient moins clairs concernant les céphalées de tension.⁷³ Le telmisartan 80 mg (Micardis) en prophylaxie est efficace (étude randomisée contre placebo).⁷⁴ D'autres cibles sont à l'étude (antagoniste du récepteur glutamatergique NMDA, autres sartans).⁷⁵ Le tonabersat est efficace sur la migraine avec aura mais pas sur la migraine sans aura, puisque cette substance inhibe la *Cortical spreading depression*, et que ce mécanisme n'est pas supposé être responsable des céphalées dans les migraines sans aura.⁷⁶

Traitement de la phase aiguë

Une étude comparant l'almotriptan (Almogran) au rizatriptan (Maxalt) a montré un délai d'action plus court pour ce dernier, en parallèle à une satisfaction plus grande des patients.⁷⁷ Les antagonistes du récepteur du CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) sont testés actuellement avec un certain succès et prétendent être aussi efficaces que les triptans. Leur avantage principal réside en l'absence de vasoconstriction. Cependant, le telcagepant PO provoquerait des perturbations des tests hépatiques et doit être davantage testé.^{78,79} L'olcégéant n'existe qu'en forme IV. Les antagonistes du récepteur PGE4, via l'inhibition de la vasodilatation cérébrale, sont en cours de développement.⁸⁰ Les anesthésiques, tels que la lidocaïne⁸¹ et la mexilétine (forme PO),⁸² ont montré une certaine efficacité dans le traitement des céphalées réfractaires et doivent être davantage examinés.

Une nouvelle formulation en patch du sumatriptan (Imigran) a été étudiée, avec la même efficacité que l'injection.⁸³

La stimulation magnétique transcrânienne pourrait con-

trôler partiellement la *Cortical spreading depression* chez l'animal, corrélat expérimental de l'aura (Holland et coll., présenté à l'AAN en avril 2009). Une étude en double aveugle chez l'homme avait montré des résultats encourageants en 2008.⁸⁴

MALADIES NEUROMUSCULAIRES

Sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Le riluzole reste le seul traitement médical reconnu pour ralentir l'évolution de la SLA. Le traitement combiné riluzole et vitamine E n'a pas été démontré plus efficace que le riluzole seul.⁸¹ L'efficacité de sels de lithium a été discutée mais n'a pas été retenue cliniquement utile. L'IGF-1 (*insulin-like growth factor*), démontrée efficace dans la survie neuronale dans d'autres maladies dégénératives, est actuellement étudié pour la SLA,⁸² et des modulateurs des récepteurs AMPA (*association riluzole pramipexole*) vont être testés cliniquement.⁸³ Dans des modèles animaux de SLA, on cible l'expression des gènes *SMN* (*survival motoneuron*) et *SOD* (*superoxide dismutase*), mutés dans de rares formes familiales, sans qu'une transposition humaine ne soit actuellement disponible.

Neuropathie diabétique

Il n'y a pas de nouveautés dans la thérapie causale, mais des progrès ont été démontrés dans la prise en charge des formes douloureuses par la prescription orale d'antiépileptiques, d'antidépresseurs et de morphiniques.⁸⁵ La toxine botulique s'est révélée pouvoir améliorer les scores douloureux en injection intradermique avec persistance de l'amélioration après injection unique,⁸⁴ et une étude d'injection IM de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) a aussi démontré une amélioration des symptômes douloureux.⁸⁵

Paralysie faciale périphérique

Une étude randomisée a clairement démontré le rôle favorable de la prednisone orale (60 mg/j pendant cinq jours puis dose dégressive de 10 mg/j, total dix jours) mais il n'a pas été démontré de bénéfice supplémentaire à la prescription d'antiviral (valacyclovir 1000 3x/j pendant sept jours).⁸⁶

Neuropathies inflammatoires

Une revue Cochrane⁸⁶ permet de faire le point sur les traitements immunosuppresseurs et modulateurs dans la prise en charge des neuropathies démyélinisantes inflammatoires chroniques (CIDP); elle confirme l'utilité des perfusions d'immunoglobulines intraveineuses humaines (Ivlg), en améliorant les scores de handicap par rapport au placebo. Il en est de même des échanges plasmatiques et de la prednisone orale. Pour les autres immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, interférons), le débat de leur efficacité reste ouvert en l'absence d'études randomisées et de leur utilité démontrée uniquement lors d'études observationnelles.⁸⁷ Une étude randomisée avec le méthotrexate a mis en évidence l'absence de bénéfice de ce traitement, avec cependant un biais de sélection du groupe placebo.⁸⁸ Il est à relever que certaines nouvelles molécules (anti-TNF alpha)



peuvent elles-mêmes induire une neuropathie inflammatoire, aiguë ou chronique.

Myasthénie grave (MG)

La pyridostigmine (Mestinon) reste le médicament de première intention dans le traitement de la MG, les échanges plasmatiques et les IVIg étant utilisés lors d'exacerbations ou de dysphagie.⁸⁹ La prednisone est le traitement immunomodulateur de toutes les formes de MG, avec un relai précoce par azathioprine, mycophénolate mofétil, ou ciclosporine.^{89,90} Les effets secondaires des traitements et le sous-dosage des immunomodulateurs sont les causes habituelles d'échecs à la prise en charge, comme démontré récemment dans une étude lausannoise.⁹¹ Dans les MG réfractaires, un nouvel immunosuppresseur, le rituximab, médicament perfusé en deux cures, ciblant les lymphocytes CD20 producteurs d'anticorps, permet d'obtenir des résultats très positifs et en fait, actuellement, le traitement de choix dans ces formes difficiles.

Dans les autres maladies de la jonction, le rôle bénéfique de l'éphédrine⁹² apparaît démontré et le puzzle des protéines régulant la jonction neuromusculaire est progressivement construit.⁹³

Myopathies inflammatoires

Parmi les myosites (PM, polymyosite; DERM, dermatomyosite; MIA, myosite à inclusions), la PM est la maladie ayant le meilleur pronostic au traitement classique de prednisone avec un relai précoce par immunosuppresseurs oraux (azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, ciclosporine). La DERM nécessite un traitement immunosuppresseur plus incisif et de nouveaux traitements se révèlent utiles, notamment ceux ayant une activité anti-TNF alpha. Les MIA restent des maladies considérées comme dégénératives avec un infiltrat inflammatoire.⁹⁴

Dystrophies musculaires et autres myopathies héréditaires

Un nouvel outil de communication, favorisant un partage des connaissances et des informations concernant ces maladies diverses, est disponible en français depuis octobre 2009 (*Les Cahiers de myologie: prévention des atteintes cardiaques, utilité des prises en charges physio- et ergothérapeutiques, mises au point, présentation de cas*).

Des nouveautés sont disponibles dans les thérapies cellulaires et géniques. Pour l'essai mené dans la dystrophie musculaire occulo-pharyngée, douze malades ont été inclus et ont reçu la greffe de leurs propres myoblastes – des cellules du muscle prélevées dans des zones qui ne présentent pas de symptômes de la maladie – au niveau du pharynx. Même si le suivi n'est pas terminé pour tous, les premiers résultats indiquent une amélioration. De fait, l'équipe prépare un nouvel essai avec une dose supérieure de myoblastes. En matière de thérapie génique, la société hollandaise Prosenza a indiqué que l'injection sous-cutanée d'oligonucléotides, destinés à favoriser le saut d'exon, est en cours chez douze malades atteints de myopathie de Duchenne. Le traitement envisagé actuellement se base sur l'injection intramusculaire de substances, afin de cibler le muscle strié. Les méthodes utilisent le transfert

de gène, la réparation de gènes, en utilisant des vecteurs viraux (adéno- ou lentivirus) ou non viraux (plasmides). L'utilisation de cellules souches mésenchymateuses est également évoquée.⁹⁵

Le traitement causal de la maladie de Pompe (glycogénose de type II) est d'actualité: le diagnostic précoce permet de mettre en place une prise en charge avec perfusion d'une enzyme recombinante (alpha-glucosidase alpha), efficace dans les formes infantile et adulte. Dans la maladie de McArdle (glycogénose de type V), des études ont montré l'amélioration de la tolérance à l'effort après l'ingestion de saccharose.⁹⁶

DÉMENCES

Maladie d'Alzheimer (MA)

La méta-analyse publiée en 2006 concernant les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACE) n'a pas été remise en cause.⁹⁷ Ces médicaments (donépézil, rivastigmine, galantamine), réduisent, au cours d'une période de six mois à une année, la progression du déficit cognitif dans les cas de MA de sévérité légère et modérée (définie par un score au MMSE (Mini mental state examination) compris entre 24 et 10). La rivastigmine a été réévaluée dans ce même registre en 2009, et montre un bénéfice pour les atteintes légères à modérées de la MA.⁹⁸ Une méta-analyse de trois études confirme l'efficacité du donépézil pour les patients avec une MA avancée.⁹⁹ La galantamine (Reminyl) a été considérée comme sûre et efficace dans l'étude SERAD,¹⁰⁰ avec une action plus particulière sur la mémoire, les praxies et les capacités visuo-spatiales, sans nette efficacité sur les activités de la vie quotidienne (AVQ). L'ajout d'atomoxétine (Strattera) n'a pas montré d'efficacité en adjonction d'un traitement d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase.¹⁰¹

De multiples substances ont été testées en phase III, mais malheureusement la plupart d'entre elles se sont révélées peu efficaces, comme les statines, le ginkgo, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le tramiprosate.¹⁰² Des études sont en cours avec le bapineuzumab, anticorps monoclonal dirigé contre une fraction de la protéine Aβ qui permettrait une immunisation passive contre Aβ. Plusieurs communications ont été présentées à l'AAN concernant cette molécule. Le principal effet secondaire sérieux noté était un œdème vasogénique, apparu chez 9,7% dans une série (Sperling), dépendant de la dose et du statut ApoE4 du patient. L'efficacité était également plus nette chez les patients non ApoE4 (Salloway). Des études de phase II montrent un résultat encourageant pour l'huperzine A, dérivé d'une herbe chinoise inhibant spécifiquement l'acétylcholinestérase ainsi que sur les immunoglobulines et sur un dérivé du bleu de méthylène (TRx0014). Ce dernier interfère avec l'agrégation de la protéine tau et pourrait dissoudre les neurofibrilles. Le PBT2 est un composé métallique affectant l'oligomérisation de la protéine Aβ via une interaction avec le cuivre et le zinc. Une étude randomisée a montré un effet dose-dépendant sur le taux de Aβ dans le LCR avec une amélioration des fonctions exécutives.^{103,104} Le dimebon, antihistaminique non sélectif, pourrait améliorer la cognition ainsi que les AVQ à douze mois avec peu d'effets secondaires.¹⁰⁵



A relever que les études de prévention mettent en évidence le rôle du traitement de l'hypertension.¹⁰⁶ Le rôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire est en cours d'évaluation.

Démence à corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson

Le seul traitement actuellement reconnu pour la démence associée à la maladie de Parkinson est la rivastigmine,^{107,108} et il n'y a aucun traitement reconnu pour la démence à corps de Lewy. La mémantine¹⁰⁹ a été évaluée dans une petite cohorte de patients, avec une sécurité satisfaisante et une certaine efficacité clinique. L'outcome testé consistant en un score global de changement clinique (*Clinical global impression of change*), de plus grandes études sont souhaitables.

Démence fronto-temporale

La mémantine a également été essayée à raison de 20 mg/j pendant un an sur une population de 49 patients présentant une démence fronto-temporale, dans une communication de Verclletto présentée à l'AAN. L'effet global n'était pas significatif, mais davantage de patients sous placebo s'étaient aggravés. Une étude sur un plus grand collectif pourrait montrer un effet positif de la mémantine.

Les stratégies de recherche se dirigent sur l'inhibition des tau kinases, sur l'inhibition de l'agrégation des tau et, notamment, la réduction de leur expression. Des mutations de la progranuline liées à la démence fronto-temporale ont été identifiées. La protéine mutée a un effet pro-inflammatoire et des études sont en cours afin de cibler spécifiquement cette anomalie.¹¹⁰

Implications pratiques

- > Dans les maladies cérébrovasculaires, le délai pour une thrombolyse intraveineuse a été élargi à quatre heures et demie. L'importance de l'anti-agrégation ou anticoagulation selon l'étiologie a été confirmée, même chez les sujets âgés
- > La tétrabénazine a été mise sur le marché pour les patients atteints d'une chorée de Huntington, avec cependant des effets secondaires importants à considérer
- > Deux nouveaux antiépileptiques ont élargi l'arsenal thérapeutique comme traitement adjuvant dans le syndrome de Lennox-Gastaut (rufinamide) ou dans les crises partielles à départ focal (lacosamide). D'autres substances sont à l'étude

Adresses

Drs Vincianne Rey Bataillard, Andrea Rossetti, Patrik Michel et Myriam Schluep
Pr François Vingerhoets
 Service de neurologie, CHUV, 1011 Lausanne
 vincianne.rey@chuv.ch
 andrea.rossetti@chuv.ch
 patrik.michel@chuv.ch
 myriam.schluep@chuv.ch
 francois.vingerhoets@chuv.ch

Dr Bernard Nater
 Chemin des Croix-Rouges 2, 1007 Lausanne
 bernardnater@bluewin.ch

Dr Joseph Ghika
 Service de neurologie
 Hôpital de Sion, 1950 Sion
 joseph.ghika@rsv-gnw.ch

Bibliographie

- 1 ** Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
- 2 Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3316-22.
- 3 Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 2008;39:379-83.
- 4 Ciccone A, Valvassori L, Boccardi E, et al. Intra-arterial versus intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl. 6):17.
- 5 Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009;8:141-50.
- 6 Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.
- 7 Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
- 8 Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
- 9 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 10 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
- 11 Welch KM. Review of the SPARCL trial and its subanalyses. *Curr Atheroscler Rep* 2009;11:315-21.
- 12 Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A, et al. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack. *Neurology* 2009;72:688-94.
- 13 Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2009;72:1448;author reply -9.
- 14 Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: Review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-63.
- 15 Risselada R, Straatman H, van Kooten F, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009;40:2887-92.
- 16 Morier J, Du Pasquier R, Kuntzer T, et al. Therapeutic advances in neurology. *Rev Med Suisse* 2009;5:39-44;6-8.
- 17 Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial: Results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:885-92.
- 18 Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, et al. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2132-42.
- 19 Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study): A multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:903-14.
- 20 Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449-63.
- 21 Le Page E, Leray E, Taurin G, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: Treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:52-6.
- 22 Putzki N, Yaldizli O, Maurer M, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from a multi-center study in German speaking countries. *Eur J Neurol* 2009; epub ahead of print.
- 23 Major EO. Reemergence of PML in natalizumab-treated patients--new cases, same concerns. *N Engl J Med* 2009;361:1041-3.
- 24 Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124-40.
- 25 Lopez-Diego RS, Weiner HL. Novel therapeutic



- strategies for multiple sclerosis—a multifaceted adversary. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:909-25.
- 26 Giacomini PS, Darlington PJ, Bar-Or A. Emerging multiple sclerosis disease-modifying therapies. *Curr Opin Neurol* 2009;22:226-32.
- 27 Schippling S, Heesen C, Zander A, Martin R. Stem cell transplantation in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255(Suppl. 6):43-7.
- 28 (SNG) AdTdsNG. Richtlinien für die Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2008;159:429-35.
- 29 Maertens de Noordhout A. Traitement de la maladie de Parkinson en 2009. *Rev Med Suisse* 2009;5:160-5.
- 30 Poewe W. Treatments for Parkinson disease—past achievements and current clinical needs. *Neurology* 2009;72(Suppl.7):S65-73.
- 31 Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: Scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006;5:677-87.
- 32 Miller DW, Abercrombie ED. Role of high-affinity dopamine uptake and impulse activity in the appearance of extracellular dopamine in striatum after administration of exogenous L-DOPA: Studies in intact and 6-hydroxydopamine-treated rats. *J Neurochem* 1999;72:1516-22.
- 33 Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: A clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol* 2005;62:905-10.
- 34 Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216-23.
- 35 Parkinson Study Group CCl. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66:563-70.
- 36 Pham DQ, Nogid A. Rotigotine transdermal system for the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther* 2008;30:813-24.
- 37 Weber J, Keating GM. Ropinirole prolonged release: In advanced Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2009;23:81-90.
- 38 LeWitt PA, Guttman M, Tetrad JW, et al. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces «off» time in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol* 2008;63:295-302.
- 39 Meo G, Stirpe P, Editto F, et al. Aripiprazole in L-dopa-induced dyskinesias: A one-year open-label pilot study. *J Neural Transm* 2009;116:881-4.
- 40 Mendez I, Vinuela A, Astradsson A, et al. Dopamine neurons implanted into people with Parkinson's disease survive without pathology for 14 years. *Nat Med* 2008;14:507-9.
- 41 Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:403-14.
- 42 Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;344:710-9.
- 43 Bankiewicz KS, Forsayeth J, Eberling JL, et al. Long-term clinical improvement in MPTP-lesioned primates after gene therapy with AAV-hAADC. *Mol Ther* 2006;14:564-70.
- 44 Marks WJ, Ostrem JL, Verhagen L, et al. Safety and tolerability of intraputamenal delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: An open-label, phase I trial. *Lancet Neurol* 2008;7:400-8.
- 45 Marsh L, Biglan K, Gerstenhaber M, Williams JR. Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: A pilot open-label study. *Mov Disord* 2009;24:277-82.
- 46 Jankovic J. Atomoxetine for freezing of gait in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2009;284:177-8.
- 47 Leentjens AF, Koester J, Fruh B, et al. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2009;31:89-98.
- 48 Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-78.
- 49 Bar-Am O, Amit T, Youdim MB. Aminoindan and hydroxyaminoindan, metabolites of rasagiline and l-dostigil, respectively, exert neuroprotective properties in vitro. *J Neurochem* 2007;103:500-8.
- 50 Yang L, Calingasan NY, Wille EJ, et al. Combination therapy with coenzyme Q10 and creatine produces additive neuroprotective effects in models of Parkinson's and Huntington's diseases. *J Neurochem* 2009;109:1427-39.
- 51 Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:63-73.
- 52 Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007;22:1722-8.
- 53 Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: The COMPARE trial. *Ann Neurol* 2009;65:586-95.
- 54 Therapies in pipeline. 2009. www.hdsa.org/research/therapies-in-pipeline.html
- 55 Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, et al. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain* 2009;132:156-71.
- 56 Brodie MJ, Rosenfeld WE, Vazquez B, et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: A randomized placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:1899-909.
- 57 Halasz P, Kalvainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:443-53.
- 58 Mestre T, Ferreira J. Eslicarbazepine acetate: A new option for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:221-9.
- 59 Elger C, Halasz P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009;50:454-63.
- 60 Hansen H, Loewen G, Shin P, Mansbach H. Lack of significant pharmacokinetic interaction between retigabine and oral contraceptive hormones. *Epilepsia* 2008;49.
- 61 Peltola J, Coetzee C, Jimenez F, et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:406-14.
- 62 Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: Management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology and American epilepsy society. *Neurology* 2009;73:133-41.
- 63 Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-605.
- 64 Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: Management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology and American epilepsy society. *Neurology* 2009;73:126-32.
- 65 Petreanaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res* 2009;84:245-9.
- 66 Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: Management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: Report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology and American epilepsy society. *Neurology* 2009;73:142-9.
- 67 Novy J, Hubschmid M, Michel P, Rossetti AO. Impending status epilepticus and anxiety in a pregnant woman treated with levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2008;13:564-6.
- 68 Rapoport A. Antimigraine drugs: New frontiers. *Neurol Sci* 2009;30(Suppl. 1):S49-54.
- 69 Cady RK, Mathew N, Diener HC, Hu P, Haas M, Novak GP. Evaluation of carisbamate for the treatment of migraine in a randomized, double-blind trial. *Headache* 2009;49:216-26.
- 70 Krymchantowski A, Jevoux C. Memantine in the preventive treatment for migraine and refractory migraine. *Headache* 2009;epub ahead of print.
- 71 Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: A 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009;31:542-59.
- 72 Shuhendler AJ, Lee S, Siu M, et al. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy* 2009;29:784-91.
- 73 Harden RN, Cottrill J, Gagnon CM, et al. Botulinum toxin a in the treatment of chronic tension-type headache with cervical myofascial trigger points: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Headache* 2009;49:732-43.
- 74 Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: A randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2009;29:921-7.
- 75 Farinelli I, De Filippo S, Coloprisco G, Missori S, Martelletti P. Future drugs for migraine. *Intern Emerg Med* 2009;epub ahead of print.
- 76 Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol* 2009;8:718-23.
- 77 Ng-Mak DS, Hu XH, Bigal M. Migraine treatment with rizatriptan and almotriptan: A crossover study. *Headache* 2009;49:655-62.
- 78 Tepper SJ, Cleves C. Telcagepant, a calcitonin gene-related peptide antagonist for the treatment of migraine. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:711-20.
- 79 Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: A randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-23.
- 80 Maubach KA, Davis RJ, Clark DE, et al. BGC20-1531, a novel, potent and selective prostanoid EP receptor antagonist: A putative new treatment for migraine headache. *Br J Pharmacol* 2009;156:316-27.



- 81** Rosen N, Marmura M, Abbas M, Silberstein S. Intravenous lidocaine in the treatment of refractory headache: A retrospective case series. *Headache* 2009; 49:286-91.
- 82** Marmura MJ, Passero FC, Young WB. Mexiletine for refractory chronic daily headache: A report of nine cases. *Headache* 2008;48:1506-10.
- 83** Pierce M, Marbury T, O'Neill C, et al. Zelix: A novel transdermal formulation of sumatriptan. *Headache* 2009;49:817-25.
- 84** Lipton RB, Dodick DW, Giadby PJ, et al. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) using a portable device is effective for the acute treatment of migraine with aura: Results of a double blind, sham controlled, randomized study. *American Headache Society Meeting* 2008.
- 85** Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs* 2008;68:2611-32.
- 86** Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001797.
- 87** Wiendl H. Idiopathic inflammatory myopathies : Current and future therapeutic options. *Neurotherapeutics* 2008;5:548-57.
- 88** Group RT. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): A pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:158-64.
- 89** Dunand M, Lalive PH, Vokatch N, Kuntzer T. Myasthenia gravis: Treatments and remissions. *Rev Med Suisse* 2007;3:1185-6, 8-90.
- 90** Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: Emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-90.
- 91** Dunand M, Botez SA, Borruat FX, et al. Unsatisfactory outcomes in myasthenia gravis: Influence by care providers. *J Neurol* 2009; epub ahead of print.
- 92** Cereda C, Kuntzer T. The potential use of ephedrine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Clinical and electrophysiological evaluation. *J Neurol* 2008; 255:1259-60.
- 93** Huze C, Bauche S, Richard P, et al. Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function. *Am J Hum Genet* 2009; 85:155-67.
- 94** Hengstman GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of the inflammatory myopathies: Update and practical recommendations. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1183-90.
- 95** Shabbir A, Zisa D, Leiker M, et al. Muscular dystrophy therapy by nonautologous mesenchymal stem cells: Muscle regeneration without immunosuppression and inflammation. *Transplantation* 2009;87:1275-82.
- 96** Vorgerd M. Therapeutic options in other metabolic myopathies. *Neurotherapeutics* 2008;5:579-82.
- 97** Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005593.
- 98** Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001191.
- 99** Winblad B, Black SE, Homma A, et al. Donepezil treatment in severe Alzheimer's disease: A pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2577-87.
- 100** Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): A randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009;8: 39-47.
- 101** Mohs RC, Shiovitz TM, Tariot PN, et al. Atomoxetine augmentation of cholinesterase inhibitor therapy in patients with Alzheimer disease: 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-trial study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:752-9.
- 102** Sabbagh MN. Drug development for Alzheimer's disease: Where are we now and where are we headed? *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:167-85.
- 103** Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: A phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:779-86.
- 104** Burns A. Alzheimer's disease: On the verges of treatment and prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:4-5.
- 105** Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008;372:207-15.
- 106** Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): A double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683-9.
- 107** Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-18.
- 108** McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-6.
- 109** Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: A double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8: 613-8.
- 110** Vossel KA, Miller BL. New approaches to the treatment of frontotemporal lobar degeneration. *Curr Opin Neurol* 2008;21:708-16.

* à lire

** à lire absolument