

Neurologie

Dr ALEX VICINO^a, Pr GILLES ALLALI^b, Dr JULIEN BALLY^a, Dre MAYTE CASTRO JIMENEZ^a, PAOLO CHIABOTTI SALVIONI^b, Pr LORENZ HIRT^a, Dr ANDREAS HOTTINGER^a, Pr PATRIK MICHEL^a, Dr JAN NOVY^a, Pr CAROLINE POT KREIS^a, Pr ANDREA ROSSETTI^a, Dr OLIVIER ROUAUD^b, Pr PHILIPPE RYVLIN^a, Dre MARIE THÉAUDIN^a et Pr RENAUD DU PASQUIER^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 51-5 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.764-65.51

L'année 2021 a été marquée par la publication des nouveaux critères diagnostiques, classifications et guidelines (polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique, tumeurs cérébrales, encéphalites autoimmunes). L'attitude thérapeutique dans les épilepsies focales ou généralisées et l'épilepsie chez la femme enceinte a été mieux définie. Les marqueurs biologiques et les immunothérapies modifient le paysage de la prise en charge des démences. Le traitement endovasculaire des AVC de la circulation antérieure semble efficace indépendamment d'une thrombolyse préalable, ainsi qu'en cas d'AVC sévère de la circulation postérieure. Les complications neurologiques du SARS-CoV-2 ont été éclaircies et l'efficacité des vaccins étudiée chez les patients immunosupprimés. Plusieurs nouvelles molécules et techniques montrent des résultats prometteurs pour les migraines et céphalées en grappe.

Neurology : what's new in 2021

In 2021, we assisted to the publication of new diagnostic criteria, classifications, and guidelines (CIDP, brain tumors, auto-immune encephalitis). Several studies helped to define the pharmacological management of focal and generalized epileptic seizures and epilepsy in pregnant women. The availability of biomarkers and the approval of immunotherapies are modifying the landscape of dementia management. Endovascular interventions without previous thrombolysis seems to be effective in anterior circulation acute ischemic stroke (AIS) and severe posterior circulation AIS. Neurologic complications of Sars-CoV-2 infection were further studied, as well as the efficacy of vaccines in immunosuppressed patients. New molecules and techniques show promising results for the treatment of migraine and cluster headache.

PATHOLOGIES NEUROMUSCULAIRES

Les critères diagnostiques et les indications thérapeutiques de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC, en anglais CIDP) ont été mis à jour par l'European Academy of Neurology et la Peripheral Nerve Society.¹ On distingue la PIDC «typique» avec atteinte subaiguë (≥ 8 semaines) motrice, symétrique, proximo-distale des quatre membres, sensitive d'au moins deux membres, avec hypo- ou aréflexie. Toute autre présentation est regroupée

dans les variantes de PIDC, soit de type distal, multifocal, focal, moteur, ou encore sensitif. Les critères électrophysiologiques ont été simplifiés en «fortement» ou «faiblement» en faveur d'une démyélinisation. Les degrés de certitude diagnostique sont désormais réduits à «définie» ou «possible». Les traitements par immunoglobulines intraveineuses et corticothérapie sont recommandés en première ligne, les échanges plasmatiques en cas d'échec d'un de ces deux traitements.

La myopathie inflammatoire est la complication neurologique la plus fréquente de l'immunothérapie par inhibiteurs de point de contrôle (IPCI, en anglais: immune checkpoint inhibitor).² Cette myosite se distingue par des caractéristiques précises:³ délai de survenue < 3 mois après l'introduction du traitement, fréquence de la présentation oculo-bulbaire et taux de CK (créatine kinase) normaux chez un tiers des patients. Cette myosite fait partie d'un spectre incluant myocardite et myasthénie; pour cela, tout patient avec l'une de ces trois présentations devrait être évalué par un spécialiste neuro-musculaire, dans un centre de référence.

Pendant la période de la pandémie de pathologies liées au Covid-19,⁴ 22% des patients inclus dans l'étude IGOS avaient présenté une infection à SARS-CoV-2 entre 2 et 3,5 semaines avant l'installation de la neuropathie inflammatoire. La présentation clinique et neurophysiologique était relativement classique, fréquemment associée avec une paralysie faciale et de phénotype démyélinisant. Donnée importante: l'incidence globale de syndrome de Guillain-Barré n'a pas été plus élevée pendant la pandémie en comparaison des années précédentes.

Une étude anatomopathologique portant sur trente-cinq autopsies de patients décédés suite au Covid-19⁵ a démontré de fréquentes anomalies musculaires (en particulier, atrophie des fibres de type II, modifications inflammatoires et nécrosantes), et nerveuses (lésions inflammatoires), alors même que ces patients n'avaient pas présenté de symptômes cliniques évocateurs en ante-mortem. Ces modifications étaient principalement immuno-médiées, sans évidence d'atteinte virale directe du nerf ou du muscle.

NEURO-ONCOLOGIE

L'année 2021 a été marquée par la publication de la nouvelle classification des tumeurs du cerveau de l'OMS.⁶ Cette sixième version renforce le rôle de la biologie moléculaire (notamment du profil de méthylation du génome tumoral) pour une catégorisation plus précise. Les changements les plus importants concernent la restriction du diagnostic de glioblastome aux tumeurs qui ne présentent pas de mutation de l'en-

^aService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bCentre Leenaards de la Mémoire, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
alex.vicino@chuv.ch | gilles.allali@chuv.ch | julien.bally@chuv.ch
mayte.castro-jimenez@chuv.ch | paolo.salvioni@chuv.ch | lorenz.hirt@chuv.ch
andreas.hottinger@chuv.ch | patrik.michel@chuv.ch | jan.novy@chuv.ch
caroline.pot-kreis@chuv.ch | andrea.rossetti@chuv.ch | olivier.rouaud@chuv.ch
philippe.ryvlin@chuv.ch | marie.theaudin@chuv.ch | renaud.du-pasquier@chuv.ch

zyme IDH (isocitrate déshydrogénase) et, par conséquent, la création d'une nouvelle catégorie: les astrocytomes IDH mutés OMS grade 4. Cette classification reconnaît également l'importance de la délétion de CDKN2A/B (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A/B) comme marqueur de mauvais pronostic pour les astrocytomes IDH mutés. La présence de cette délétion induit le diagnostic automatique d'astrocytome IDH muté OMS grade 4, quel que soit le grading initial effectué par le neuropathologue.

ÉPILEPSIE

Deux études multicentriques de non-infériorité ont comparé l'efficacité clinique et économique des traitements de première intention respectivement des épilepsies nouvellement diagnostiquées, généralisées ou focales. La première⁷ a comparé le lévétiracétam à l'acide valproïque comme traitement de première ligne pour les crises d'épilepsie d'emblée généralisées, concluant à une infériorité du lévétiracétam en termes d'efficacité clinique (selon l'objectif principal de rémission de crise pendant les 12 premiers mois de traitement) et en termes de coût économique.

La deuxième⁸ a comparé l'efficacité du lévétiracétam ou du zonisamide en première ligne pour l'épilepsie focale, avec la lamotrigine. Il en résulte que le lévétiracétam et le zonisamide sont moins efficaces que la lamotrigine.

Une étude américaine multicentrique⁹ a comparé l'incidence de crises chez des femmes épileptiques connues, enceintes ou non. L'incidence des crises était similaire dans les deux groupes. Concernant le traitement chez les femmes enceintes, une étude rétrospective¹⁰ a montré un taux d'utilisation d'acide valproïque chez 22% des femmes avec épilepsie génétiquement généralisée, en âge de procréer, malgré le risque tératogène connu, rappelant qu'il est difficile de se passer complètement de l'acide valproïque chez certains patients difficiles à traiter.

Pour la première fois, les modifications du taux de lacosamide pendant la grossesse ont été étudiées.¹¹ Dans ce groupe de sept femmes enceintes avec épilepsie, le taux diminuait progressivement jusqu'à 50% à partir du 2^e trimestre. Ces résultats préliminaires encouragent les cliniciens à doser régulièrement les taux de lacosamide au cours de la grossesse et en adapter si nécessaire la posologie. À noter que le risque tératogène reste mal connu pour ce médicament.

Les patients suivis pour des crises psychogènes non épileptiques (PNES) ont un taux de mortalité de 2,5 fois supérieur à celui d'une population contrôle. Cette valeur s'élève même à 8 fois pour les patients âgés de moins de 30 ans. Alors que ce n'est très probablement pas l'événement non épileptique qui amène au décès, mais plutôt les comorbidités (psychiatriques), le suicide représentant en effet une cause fréquente de décès. Ces taux de mortalité sont comparables à celui des personnes touchées par une épilepsie pharmacorésistante.¹²

Une association entre épilepsie et démence a été démontrée dans une étude prospective.¹³ Les personnes avec une épilepsie survenant tardivement présentaient un risque deux fois plus élevé de développer une démence; dans le sous-groupe des

personnes avec épilepsie et niveau d'instruction supérieure, ce risque augmentait même de cinq fois. Ceci suggère qu'une épilepsie apparaissant tardivement peut être un signe précurseur d'une démence.

La visualisation, par des médecins experts en épileptologie, d'événements convulsifs, filmés à l'aide de smartphones, présentait une bonne valeur prédictive positive (89%) pour le diagnostic de crises d'épilepsie¹⁴ en comparaison au monitoring vidéo EEG, qui représente le gold standard. En combinaison avec la connaissance de l'histoire clinique, la précision du diagnostic était très bonne également pour les PNES (95%). Pour les patients, la probabilité d'avoir un diagnostic correct était augmentée de 5,5 fois quand la visualisation des vidéos était ajoutée à l'anamnèse et l'examen clinique seuls.

NEUROLOGIE DU COMPORTEMENT ET DÉMENCES

L'approbation de l'aducanumab aux États-Unis pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) suscite de vives discussions.¹⁵ Si ce traitement est administré, cela devrait se faire¹⁶ au stade débutant de la maladie. Cette «ouverture de voie» laisse augurer l'arrivée d'autres traitements modificateurs de la maladie et est renforcée par la récente étude sur le donanemab, un autre anticorps monoclonal ciblant le peptide β -amyloïde,¹⁷ avec un ralentissement du déclin cognitif à un an et demi.

Ces innovations sont favorisées par l'évolution de la définition de la MA avec l'accès aux biomarqueurs physiopathologiques in vivo, permettant un diagnostic plus fiable et précoce au stade de trouble cognitif léger (MCI: Mild Cognitive Impairment). En ce sens, l'IWG (International Working Group) a publié des recommandations diagnostiques intégrant le phénotype clinique et les biomarqueurs qu'ils soient obtenus par analyse du LCR ou par médecine nucléaire.¹⁸ Cette approche a pour objectif de reconnaître les formes non amnésiques de la MA. Elle permet également d'améliorer l'identification diagnostique des syndromes amnésiques (pas toujours reliés à la neuropathologie caractéristique d'Alzheimer), ou encore de mettre l'accent sur les pathologies associées, qui sont fréquentes chez les sujets plus âgés.¹⁹

Une étude rétrospective multicentrique a montré que la combinaison des valeurs respectives de protéine tau phosphorylée (P-tau) 217 et P-tau 181 permettait de différencier avec une haute sensibilité et spécificité la MA des dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT), neuropathologiquement prouvées.²⁰

Une étude multicentrique a pu distinguer, sur la base de la tomographie par émission de positons, quatre modèles distincts de dépôts de P-tau, correspondant à des phénotypes distincts de MA.²¹ Cette localisation des dépôts de P-tau reste stable au long du suivi (moyenne 1,4 an), confirmant le rôle des dégénérescences neurofibrillaires dans l'expression clinique de la MA.

Une étude de phase III incluant 392 patients avec symptômes psycho-comportementaux en lien avec des démences neurodégénératives ou vasculaires a pu montrer que la pimavansérine

(agoniste inverse et antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A}) diminuait les symptômes psychotiques sans présenter d'effets secondaires significatifs.²² Néanmoins, l'observation d'une association entre les taux de mortalité à 90, 180 et 365 jours et l'utilisation de ce médicament chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson (MP) idiopathique²³ rappelle l'importance d'une utilisation prudente, à faible dose et aussi brève que possible des traitements antipsychotiques chez les patients souffrant de troubles neurocognitifs. Il faut donc, dans toute la mesure du possible, favoriser les interventions non médicamenteuses.

MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES

L'efficacité du traitement endovasculaire d'urgence des AVC de la circulation antérieure est bien établie dans les 8 premières heures, et parfois jusqu'à 24 heures selon les constellations radiologiques. Pour la circulation postérieure, l'étude randomisée BASICS sur les occlusions basilaires,²⁴ avec participation du CHUV, n'a pas permis de démontrer la supériorité d'un traitement endovasculaire par rapport à la thrombolyse seule. Au vu néanmoins d'un effet bénéfique dans le sous-groupe des AVC plus sévères (avec NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) > 10), nous recommandons d'offrir ce traitement aussi précocement que possible pour des occlusions basilaires modérées et sévères.

La non-infériorité du traitement endovasculaire seul (versus en association avec la thrombolyse intraveineuse) a été démontrée dans deux études multicentriques.^{25,26} D'autres travaux sont en cours mais une éventuelle adaptation des protocoles devra attendre la méta-analyse de toutes les études de ce type.

Concernant la prévention secondaire suite à une dissection carotidienne, une nouvelle étude randomisée ne permet toujours pas de conclure de manière certaine quel est le meilleur traitement entre aspirine et anticoagulation.²⁷ Nous proposons une antiagrégation simple et réservons l'anticoagulation en cas de récurrences précoces.

Chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, le risque d'AVC est plusieurs fois plus élevé en comparaison à la grippe.²⁸ Les mécanismes proposés sont un état prothrombotique induit par la formation d'anticorps antiphospholipides et une endothéliopathie, qui peut, entre autres, mener à une rupture des petits vaisseaux intracérébraux avec hémorragies. Rarement, des thromboses ont été décrites après le vaccin d'AstraZeneca.^{29,30} On note alors des taux élevés d'anticorps anti-PF4 (Platelet Factor 4), répondant au traitement par immunoglobulines intraveineuses (IVIg) et à une anticoagulation par anticoagulants oraux directs (AOD). Très récemment, une discrète augmentation de l'incidence d'hémorragies intracérébrales a été rapportée après le vaccin de Pfizer/BioNTech.³¹

NEURO-IMMUNOLOGIE

Les facteurs de risque de conversion d'un syndrome radiologique isolé (RIS) en sclérose en plaques (SEP) dans les 10 ans après le diagnostic initial de RIS ont été éclaircis:³² âge

< 37 ans, présence d'une lésion touchant la moelle épinière et de signes radiologiques d'inflammation active (prise de contraste après injection de gadolinium).

Les personnes avec SEP traitée par ocrélizumab, vaccinées avec la molécule BNT162b2-Covid-19 (vaccin de Pfizer/BioNTech) développent une moindre réponse humorale,³³ mais une réponse cellulaire spécifique contre le SARS-CoV-2 comparable aux groupes témoins (sujets sains et sujets avec SEP non traitées).³⁴ Compte tenu du potentiel rôle des cellules T dans la protection contre les formes graves de Covid-19, ce résultat est rassurant, montrant que la vaccination est efficace, même en cas de traitement par anti-CD20 (cluster de différenciation 20).

Dans une large cohorte suivie sur une période de 6 ans,³⁵ le taux de neurofilaments à chaîne légère est corrélé avec la progression du handicap, même en l'absence de poussée inflammatoire, un résultat qui devrait faciliter l'identification des patients à risque de conversion vers une forme secondairement progressive.

De nouvelles recommandations concernant le diagnostic et la gestion des encéphalites autoimmunes ont été publiées.⁶ L'approche clinique soigneuse, le bilan par IRM, EEG, analyse du LCR, et la recherche d'un cancer sous-jacent sont des étapes obligatoires. Le premier pilier de l'immunothérapie en phase aiguë reste la corticothérapie à haute dose; en cas de contre-indications, les traitements d'IVIg ou échanges plasmatiques sont également indiqués. Le rituximab ou le cyclophosphamide peuvent être administrés pour consolidation du traitement chez certains patients. Un traitement ad hoc des autres complications (crise d'épilepsie, psychose, dysautonomie, troubles du sommeil) doit être associé.

MOUVEMENTS ANORMAUX

L'alpha-synucléine (α Syn) joue un rôle crucial dans la libération de dopamine au niveau des neurones de la substance noire.³⁷ Deux essais cliniques avec intervention par anticorps monoclonaux ciblant l' α Syn chez les patients atteints de MP (SPARK 2 et PASADENA 3) n'ont pas atteint les objectifs primaires ni secondaires. Ces résultats, bien que décevants, restent néanmoins très informatifs et forcent les chercheurs à mieux comprendre les liens entre la machinerie cellulaire et certaines maladies monogéniques comme le Parkinson familial.³⁸

En sus de leur fonction consistant à délivrer une thérapie électrique, de nouveaux neurostimulateurs permettent d'enregistrer aussi l'activité électrique d'un grand nombre de neurones, dite «potentiels de champ locaux» (LFP: Local Field Potentials). Ces LFP sont corrélés cliniquement à l'akinésie et à la rigidité et constituent donc un excellent biomarqueur de l'efficacité de la thérapie électrique ou médicamenteuse.³⁹

Pendant la pandémie de SARS-CoV-2, le matériel répondant aux mots-clés de «tics» et «Tourette» a augmenté sur la plateforme TikTok, correspondant à une augmentation importante des consultations pour des tics dans les cliniques neurologiques. Les «tics de TikTok»⁴⁰ se distinguent cependant

de ce qui est observé chez les patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette par plus de coprolalie, d'automutilation et de mouvements amples des bras interférant avec les activités. Ils partagent de nombreuses caractéristiques avec les tics «fonctionnels», également en augmentation au cours de la pandémie. C'est un exemple de «maladie sociogénérée de masse», qui implique des comportements, des émotions ou des conditions qui se propagent spontanément à travers un groupe. On peut le voir comme une alerte, pour les cliniciens modernes, de l'impact énorme des médias sociaux.

CÉPHALÉES

La classe des «gépants» correspond à de nouveaux antimigraigneux agissant au niveau des récepteurs du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide). Cependant, contrairement à l'anticorps monoclonal érénumab, les gépants sont de petites molécules aux vertus d'antagonistes, prises per os, et développées prioritairement pour le traitement de la crise. Récemment, deux études randomisées et contrôlées ont testé le potentiel préventif des gépants, et plus spécifiquement de l'atogépant⁴¹ et du rimégépant.⁴² Ces deux produits se sont révélés plus efficaces que le placebo pour prévenir la migraine épisodique, avec un très bon profil de tolérabilité.

À l'inverse, un des anticorps monoclonaux anti-CGRP, l'éptinezumab,⁴³ non encore disponible en Suisse, en administration intraveineuse permettant une action très rapide, s'est avéré significativement plus efficace que le placebo pour le traitement de la crise, réduisant de 5 heures la durée médiane. La tolérabilité du produit était très bonne dans l'ensemble, mais l'on relève malgré tout 2% de réactions d'hypersensibilité.

Deux traitements classiques, mais à l'efficacité incertaine, de la céphalée en grappe (cluster headache) ont fait l'objet d'études randomisées et contrôlées, d'une part la prescription de prednisone,⁴⁴ d'autre part la stimulation électrique

chronique du nerf occipital.⁴⁵ La corticothérapie à la phase précoce d'un épisode de cluster (5 jours à 100 mg, suivis d'une décroissance par paliers de 20 mg tous les 3 jours), en parallèle de l'introduction progressive du vérapamil, s'est avérée clairement efficace en comparaison du placebo, permettant de mieux gérer la période de titration du vérapamil. La stimulation occipitale fut évaluée en comparant un niveau d'intensité supposé optimal à une stimulation de basse intensité, les deux provoquant cependant des paresthésies de manière à maintenir le double aveugle. L'étude conclut que les deux modes de stimulation s'avèrent efficaces pour réduire le nombre de crises de céphalées en grappe. Cependant, aucune différence significative ne fut observée entre les deux intensités de stimulation, limitant le niveau de preuve de cette étude.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique a été simplifié et les indications aux différentes lignes de traitement confirmées
- En l'absence de contre-indications (notamment femme en âge de procréer), l'acide valproïque reste le traitement le plus efficace pour les crises d'épilepsie généralisées, et la lamotrigine pour les crises focales
- Le traitement endovasculaire est efficace pour tout AVC avec occlusion proximale de la circulation antérieure et reste indiqué pour les AVC sévères de la circulation postérieure
- Les vaccins à ARN messenger sont efficaces chez les patients immunosupprimés par anti-clusters de différenciation 20

1 **Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on Diagnosis and Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Report of a Joint Task Force-Second Revision. *Eur J Neurol* 2021;28:3556-83.

2 *Marini A, Bernardini A, Gigli GL, et al. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology* 2021;96:754-66.

3 Shelly S, Triplett JD, Pinto MV, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myopathy: A Clinicopathologically Distinct Myopathy. *Brain Commun* 2020;2:fcaa181.

4 Luijten LWG, Leonhard SE, van der Eijk AA, et al. Guillain-Barre Syndrome after SARS-CoV-2 Infection in an International Prospective Cohort Study. *Brain* 2021;awab279.

5 Suh J, Mukerji SS, Collins SI, et al. Skeletal Muscle and Peripheral Nerve Histopathology in COVID-19. *Neurology* 2021;97:e849-e858.

6 Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al.

The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro Oncol* 2021;23:1231-51.

7 **Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II Study of the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Valproate versus Levetiracetam for Newly Diagnosed Generalised and Unclassifiable Epilepsy: An Open-Label, Non-Inferiority, Multicentre, Phase 4, Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2021;397:1375-86.

8 **Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II Study of the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Levetiracetam, Zonisamide, or Lamotrigine for Newly Diagnosed Focal Epilepsy: An Open-Label, Non-Inferiority, Multicentre, Phase 4, Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2021;397:1363-74.

9 Pennell PB, French JA, May RC, et al. Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy. *N Engl J Med* 2020;383:2547-56.

10 Steinbart D, Gaus V, Kowski AB, Holtkamp M. Valproic Acid Use in Fertile Women with Genetic Generalized Epilepsies. *Acta Neurol Scand*

2021;144:288-95.

11 Zutshi D, Millis SR, Basha MM, Daimee MA, Srinivas M. Lacosamide Serum Concentrations during Pregnancy. *Epilepsy Behav* 2021;123:108253.

12 Nightscales R, McCartney L, Auvrez C, et al. Mortality in Patients with Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Neurology* 2020;95:e643-e652.

13 Stefanidou M, Beiser AS, Himali JJ, et al. Bi-Directional Association between Epilepsy and Dementia: The Framingham Heart Study. *Neurology* 2020;95:e3241-e3247.

14 Tatum WO, Hirsch LJ, Gelfand MA, et al. Assessment of the Predictive Value of Outpatient Smartphone Videos for Diagnosis of Epileptic Seizures. *JAMA Neurol* 2020;77:593-600.

15 *Hershey LA, Tarawneh R. Clinical Efficacy, Drug Safety, and Surrogate Endpoints: Has Aducanumab Met All of Its Expectations? *Neurology* 2021;97:517-8.

16 *Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, et al. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* 2021;8:398-410.

17 Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2021;384:1691-704.

18 **Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20:484-96.

19 McAleese KE, Colloby SJ, Thomas AJ, et al. Concomitant Neurodegenerative Pathologies Contribute to the Transition from Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Alzheimer Dement* 2021;17:1121-33.

20 Thijssen EH, La Joie R, Strom A, et al. Plasma Phosphorylated Tau 217 and Phosphorylated Tau 181 as Biomarkers in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: A Retrospective Diagnostic Performance Study. *Lancet Neurol* 2021;20:739-52.

21 Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, et al. Four Distinct Trajectories of Tau Deposition Identified in Alzheimer's Disease. *Nat Med* 2021;27:871-81.

22 Tariot PN, Cummings JL, Soto-Martín ME, et al. Trial of Pimavanserin in

- Dementia-Related Psychosis. *N Engl J Med* 2021;385:309-19.
- 23 Hwang YJ, Alexander GC, An H, Moore TJ, Mehta HB. Risk of Hospitalization and Death Associated with Pimavanserin Use in Older Adults with Parkinson Disease. *Neurology* 2021;97:e1266-e1275.
- 24 Langezaal LCM, van der Hoeven E, Mont'Alverne FJA, et al. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med* 2021;384:1910-20.
- 25 **Zi W, Qiu Z, Li F, et al. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients with Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:234-43.
- 26 Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:1981-93.
- 27 Engelter ST, Traenka C, Gensicke H, et al. Aspirin versus Anticoagulation in Cervical Artery Dissection (TREAT-CAD): An Open-Label, Randomised, Non-Inferiority Trial. *Lancet Neurol* 2021;20:341-50.
- 28 *Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with Influenza. *JAMA Neurol* 2020;77:1-7.
- 29 Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092-101.
- 30 Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124-30.
- 31 **Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, et al. Neurological Complications after First Dose of COVID-19 Vaccines and SARS-CoV-2 Infection. *Nat Med* 2021; epub ahead of print.
- 32 Lebrun-Frénay C, Rollot F, Mondot L, et al. Risk Factors and Time to Clinical Symptoms of Multiple Sclerosis among Patients with Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2128271.
- 33 Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, et al. Humoral Immune Response to COVID-19 mRNA Vaccine in Patients with Multiple Sclerosis Treated with High-Efficacy Disease-Modifying Therapies. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211012835.
- 34 *Brill L, Rechtman A, Zveik O, et al. Humoral and T-Cell Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Ocrelizumab. *JAMA Neurol* 2021;e213599.
- 35 Uphaus T, Steffen F, Muthuraman M, et al. NFL Predicts Relapse-Free Progression in a Longitudinal Multiple Sclerosis Cohort Study: Serum NFL Predicts Relapse-Free Progression. *EBioMedicine* 2021;72:103590.
- 36 Abboud H, Probasco J, Irani SR, et al. Autoimmune Encephalitis: Proposed Recommendations for Symptomatic and Long-Term Management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:897-907.
- 37 Somayaji M, Cataldi S, Choi SJ, et al. A Dual Role for α -Synuclein in Facilitation and Depression of Dopamine Release from Substantia Nigra Neurons in Vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:32701-10.
- 38 Erskine D, Koss D, Korolchuk VI, et al. Lipids, Lysosomes and Mitochondria: Insights into Lewy Body Formation from Rare Monogenic Disorders. *Acta Neuropathol* 2021;141:511-26.
- 39 Thenaisie Y, Palmisano C, Canessa A, et al. Towards Adaptive Deep Brain Stimulation: Clinical and Technical Notes on a Novel Commercial Device for Chronic Brain Sensing. *J Neural Eng* 2021;18.
- 40 Olvera C, Stebbins GT, Goetz CG, Kompoliti K. TikTok Tics: A Pandemic Within a Pandemic. *Mov Disord Clin Pract* 2021;8:1200-5.
- 41 *Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med* 2021;385:695-706.
- 42 Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral Rimegepant for Preventive Treatment of Migraine: A Phase 2/3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2021;397:51-60.
- 43 Winner PK, McAllister P, Chakhava G, et al. Effects of Intravenous Eptinezumab vs Placebo on Headache Pain and Most Bothersome Symptom When Initiated During a Migraine Attack: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:2348-56.
- 44 *Obermann M, Nagel S, Ose C, et al. Safety and Efficacy of Prednisone versus Placebo in Short-Term Prevention of Episodic Cluster Headache: A Multicentre, Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *Lancet Neurol* 2021;20:29-37.
- 45 Wilbrink LA, de Coo IF, Doesborg PGG, et al. Safety and Efficacy of Occipital Nerve Stimulation for Attack Prevention in Medically Intractable Chronic Cluster Headache (ICON): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3, Electrical Dose-Controlled Trial. *Lancet Neurol* 2021;20:515-25.

* à lire

** à lire absolument