



Neurologie

Rev Med Suisse 2015; 11: 91-6

S. Tsetsou
 A. O. Rossetti
 P. Michel
 L. Hirt
 C. Wider
 D. Benninger
 T. Kuntzer
 B. Nater
 J.-F. Démonet
 M. Schluep
 R. A. Du Pasquier
 F. Vingerhoets

News in neurology 2014

In 2014, breastfeeding during maternal anti-epileptic therapy seems to be safe for the children and can be recommended. Intravenous thrombolysis by Alteplase® improves the outcome after a stroke if administered within 4.5 hours and it is also recommended in elderly population over 80 years. ProSavin genic therapy for Parkinson disease is under investigation. The Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) has an analgesic effect in neuropathic pain as well as an antidepressant effect. Antagonists of calcitonin gene-related peptide can have a beneficial role in migraine prevention. Diagnostic biomarker panels for Alzheimer disease are under investigation. Oral teriflunomide and dimethyl fumarate (BG-12) for relapsing multiple sclerosis treatment are now available in Switzerland.

En 2014, l'allaitement chez les femmes sous traitement antiépileptique pourrait être recommandé. La thrombolyse intraveineuse par Alteplase est efficace indépendamment du volume de l'AVC ainsi que dans la population de plus de 80 ans et doit être administrée jusqu'à 4,5 heures. La thérapie génique par le ProSavin pour la maladie de Parkinson est en cours d'investigation. La stimulation magnétique transcrânienne est une alternative thérapeutique dans les douleurs neuropathiques et la dépression chronique. Les antagonistes du peptide relié au gène calcitonine semblent jouer un rôle dans la prévention de migraine. Des biomarqueurs sanguins qui peuvent prédire la conversion clinique à partir de la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer sont en cours d'investigation. Le tériflunomide et le diméthylfumarate ont été homologués en Suisse comme traitements immunomodulateurs oraux de la sclérose en plaques de forme récurrente rémittente.

ÉPILEPTOLOGIE

Les traitements antiépileptiques sont reconnus pour exercer un effet potentiellement tératogène; élargissant les connaissances au-delà de la période néonatale, une étude¹ multicentrique (25 centres aux Etats Unis et au Royaume Uni) concernant 181 enfants dont les mères, souffrant d'épilepsie, étaient sous monothérapie (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, valproate) pendant et après la grossesse, a montré que ceux qui ont bénéficié de l'allaitement (durée moyenne 7,2 mois) n'ont pas eu d'effets secondaires et en général ont présenté à l'âge de 6 ans un QI significativement plus élevé avec des capacités

verbales plus importantes par rapport à ceux qui n'ont pas été allaités. Globalement, le QI des enfants reste toujours dépendant du QI maternel, de la prise périconceptuelle d'acide folique et du dosage et du type du médicament antiépileptique pris durant la grossesse. Malgré ces résultats encourageant clairement l'allaitement (qui présente, il faut le rappeler, un avantage aussi sur le plan nutritionnel, relationnel et immunologique), des études s'intéressant aussi à la concentration du médicament antiépileptique dans le lait maternel et dans le sérum de l'enfant ainsi que sur les femmes sous polythérapie, sont nécessaires.

L'état de mal épileptique est une condition urgente et potentiellement liée à une morbi-mortalité importante. L'anesthésie générale est recommandée pour l'état de mal réfractaire aux benzodiazépines et au premier antiépileptique intraveineux, malgré l'absence d'évidence de classe I. Néanmoins, malgré ses effets thérapeutiques, il semble que cette approche puisse augmenter les taux d'infection et la mortalité indépendamment de la sévérité et de l'étiologie de l'état de mal épileptique.² Le midazolam est le plus associé à une mortalité haute, suivi de barbituriques et du propofol. D'autres études, idéalement randomisées, paraissent indispensables.

Chez les patients ayant une épilepsie nouvelle, le premier traitement médicamenteux risque d'échouer dans un tiers des cas environ, et la moitié ne vont



d'ailleurs pas répondre au deuxième antiépileptique introduit. Afin de mieux stratifier le pronostic dans ce contexte, une étude a montré qu'après un échec thérapeutique au premier médicament, dû à des effets secondaires intolérables (et donc pas à une inefficacité de la substance), les patients jeunes, sans crises tonico-cloniques, et avec une imagerie cérébrale normale, peuvent rester sans récurrence de crises pendant douze mois³ après l'introduction d'un autre médicament.

Plusieurs efforts sont en cours pour éclaircir les bases génétiques des épilepsies, ce qui pourrait à terme permettre un traitement adapté au cas par cas. Les mutations du gène *DEPDC5* ont déjà été décrites dans de très rares cas d'épilepsie familiale focale, mais ont récemment été trouvées dans l'épilepsie frontale nocturne, autosomique dominante à une fréquence de 13% dans les familles étudiées, entre autres par des collègues genevois.⁴ Cette trouvaille actualise donc les connaissances sur ce syndrome (essentiellement lié à des mutations du récepteur de l'acétylcholine). Les personnes porteuses de mutations dans ce gène semblent avoir une épilepsie pharmaco-résistante (78%) et présentent également des crises diurnes (60%). En plus, des mutations sur le *DEPDC5* ont été récemment associées à une dysplasie focale corticale cérébrale.⁵ Les porteurs de mutations partagent en fait des caractéristiques de patients souffrant d'anomalies de la cascade enzymatique mTOR (mammalian target of rapamycin), bien connues dans le syndrome de sclérose tubéreuse de Bourneville, et présentent d'autres anomalies cérébrales, une épilepsie focale, des troubles du spectre autistique, et un retard mental.⁵ Cette description permet non seulement d'ouvrir l'horizon concernant la compréhension des dysplasies corticales, mais – du moment que la rapamycine et d'autres molécules similaires sont en cours d'investigation comme traitement antiépileptique chez les malades avec un syndrome de Bourneville –, également d'entrevoir de nouvelles options thérapeutiques aussi pour les personnes avec des troubles de la migration neuronale.

MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES

Traitement aigu

Concernant la thrombolyse intraveineuse par Alteplase, une nouvelle méta-analyse⁶ a confirmé que *time is brain* montrant que son efficacité s'estompe à environ 4,5 heures, avec un effet maximal si administrée dans les deux à trois premières heures. Elle a aussi relevé son efficacité indépendamment de la taille de l'AVC (mineur ou sévère) ainsi que dans la population de plus de 80 ans. Par conséquent, tous les patients (Rankin 0 à 2), avec un déficit neurologique focal aigu, doivent être adressés par l'équipe préhospitalière, dans un centre spécialisé pratiquant la thrombolyse 24h/24h, le plus rapidement possible et jusqu'à 4,5-5 heures (de la dernière preuve d'absence de déficit neurologique). Le concept de prise en charge des AVC dans des unités et centres cérébrovasculaires est maintenant mieux défini au niveau européen⁷ et les centres suisses sont en train d'être certifiés.

Les études pour montrer la supériorité du *bridging* (thrombolyse intraveineuse suivie d'un traitement endovasculaire) sont soit non concluantes, soit en cours. En tout cas, une

recanalisation endovasculaire doit être faite rapidement car son efficacité dépend également fortement du délai.⁸

L'hémi-craniectomie décompressive comme traitement urgent, lors d'un AVC ischémique hémisphérique avec un effet de masse chez les patients âgés > 60 ans, augmente la survie mais avec un handicap sévère.⁹ Ainsi, ce traitement est surtout offert aux patients plus jeunes, et aux patients avec un effet de masse cérébelleux auparavant en bonne santé.

Outil pronostique

Le score clinique «ASTRAL», développé au CHUV comme outil pronostique à trois mois après un AVC ischémique aigu a maintenant été validé dans d'autres populations et aussi à long terme.^{10,11}

Prévention

La détection d'une FA intermittente après un AVC ischémique cryptogénique augmente avec la durée et l'intensité du monitoring. Chez les patients où l'on suspecte une FA, au-delà du R-test, un monitoring prolongé de trois mois ou plus avec un détecteur implantable est plus prometteur.^{12,13}

Il est déjà montré que les nouveaux anticoagulants oraux sont au moins aussi, voire plus efficaces et provoquent moins d'hémorragies intracrâniennes que la warfarine, chez les patients avec un AVC/AIT sur une fibrillation auriculaire.¹⁴ Néanmoins, ces médicaments sont contre-indiqués chez les patients avec une valve mécanique¹⁵ et une insuffisance rénale importante, et leur dose doit souvent être adaptée vers le bas en fonction de l'âge et de la fonction rénale.

Une méta-analyse récente par l'équipe du CHUV a montré que l'utilisation de l'insuline intraveineuse chez les patients avec une hyperglycémie mineure ou modérée post-AVC augmente le risque d'hypoglycémie, n'influence pas la mortalité et n'améliore pas le pronostic fonctionnel.¹⁶

Concernant la prévention cérébrovasculaire, la modification du style de vie avec l'adaptation de l'activité physique¹⁷ et un régime méditerranéen¹⁸ sont indispensables et peuvent être enseignés par du personnel médical spécialisé dans l'éducation thérapeutique du patient.

La probabilité qu'un foramen ovale perméable (FOP) soit pathogène chez les patients de moins de 55-60 ans avec un AVC embolique cryptogénique peut être calculée par le score clinique «RoPE».¹⁹ Notre méta-analyse de trois études randomisées de fermeture du FOP n'a pas montré d'effet certain de cette procédure chez des patients peu sélectionnés;²⁰ ainsi celle-ci n'est proposée que ponctuellement lors d'un score «RoPE» élevé et en présence de certaines caractéristiques du FOP.

AVC pédiatrique

Concernant l'AVC pédiatrique, une étude récente a démontré une réduction de l'incidence d'infarctus cérébral silencieux par des transfusions sanguines régulières chez les enfants souffrant d'une drépanocytose.²¹

MOUVEMENTS ANORMAUX

En 2014, les traitements disponibles ciblent l'amélioration des symptômes de la maladie de Parkinson, en l'absence de traitement curatif ou modifiant la progression de la ma-



ladié. Les recommandations internationales actuelles retiennent toujours le traitement symptomatique dopaminergique²² comme le gold standard, ainsi que la stimulation cérébrale profonde (DBS-deep brain stimulation) dans certaines indications.²³ Une étude²⁴ récente, réalisée en double aveugle, a montré une diminution du temps passé en «off» et une augmentation du temps passé en «on» sans dyskinésies chez des patients avec une maladie de Parkinson avancée, sous traitement par perfusion continue intrajéjunale de lévodopa sous forme de gel, et ce par rapport à un traitement classique de lévodopa per os. L'étude a porté sur une durée de douze semaines, sans effets secondaires significatifs en dehors de ceux liés à l'opération.

La thérapie génique par le ProSavin (un vecteur lentiviral contenant la thérapie génique) est en cours d'investigation;²⁵ une étude de phase 1/2 a montré que l'utilisation de ProSavin dans les deux putamens est globalement bien tolérée avec une amélioration de la fonction motrice après douze mois de suivi chez les quinze participants. Ces résultats sont encourageants mais doivent être confirmés dans de plus grandes séries pour en établir l'efficacité au long cours. Le tozadenant, un antagoniste sélectif du récepteur A_{2A} de l'adénosine, administré à raison de 120 ou 180 mg 2 fois par jour, a montré une efficacité pour contrôler les fluctuations motrices (diminution du temps «off» et augmentation du temps «on») avec une bonne tolérance clinique, chez des patients sous lévodopa, dans une étude phase 2b.²⁶ Suite à ces résultats encourageants, une étude de phase 3 est en cours. Finalement, la droxidopa (L-thréo-3,4-dihydroxyphénylsérine) représente peut-être une option thérapeutique dans l'hypotension orthostatique symptomatique selon une étude récente de phase 3 réalisée en double aveugle.²⁷ Ces traitements ouvrent des horizons thérapeutiques mais ils ne sont pas encore disponibles sur le marché suisse.

Malgré l'efficacité des traitements médicamenteux et chirurgicaux, la maladie de Parkinson demeure invalidante à long terme avec un impact social important. La thérapie occupationnelle individuelle a montré une amélioration sur la perception de performances dans les activités quotidiennes de patients souffrant d'une maladie de Parkinson,²⁸ et représente certainement une composante importante de la prise en charge des patients au quotidien.

PATHOLOGIES NEUROMUSCULAIRES

Douleur neuropathique

La gabapentine reste l'un des médicaments de premier choix contre la douleur neuropathique chronique avec une diminution de la douleur chez 50% de patients souffrant d'une neuropathie diabétique ou névralgie postherpétique ainsi que d'une fibromyalgie par rapport au placebo.²⁹ Toutefois, cette entité reste aussi en 2014 un défi pour les cliniciens. Beaucoup d'espairs reposent sur le potentiel thérapeutique de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS-transcranial magnetic stimulation). Dans une première revue de recommandations thérapeutiques par une commission internationale,³⁰ la TMS pourrait être une alternative thérapeutique pour le traitement de douleurs neuropathiques, la dépression et d'autres conditions. Néanmoins, des études larges sont nécessaires afin de valider ces re-

commandations ainsi que d'établir et standardiser la partie technique d'application.

Dystrophie musculaire

Les mutations dans le gène codant pour la dysferline (protéine transmembranaire de muscles squelettiques et impliquée dans la réparation de la membrane) sont, par la déficience en dysferline, responsables pour plusieurs types de dystrophie musculaire (dysferlinopathies) qui sont toujours incurables en 2014. Une étude³¹ récente a démontré que l'administration de bortézomib, inhibiteur protéosomique qui dégrade la dysferline mutée chez les patients avec une dystrophie musculaire, homozygotes pour la mutation Arg555Trp dans le gène codant pour la dysferline, conduit à une augmentation de taux de dysferline dans les muscles squelettiques. Son effet clinique reste à être investigué.

Hépatite E dans les pathologies neuromusculaires

Le virus de l'hépatite E peut être associé au syndrome de Guillain-Barré et à la névralgie amyotrophique (plexite brachiale). En fait, une hépatite E aiguë a été constatée chez 10% de patients présentant une névralgie amyotrophique bilatérale en Angleterre et aux Pays-Bas.³² Les mécanismes de cette affection restent encore indéterminés; néanmoins, la relation de ce virus et de ces deux syndromes pourrait signifier qu'il s'agit de maladies relevant de différents spectres de la même famille.

CÉPHALÉES

Concernant le traitement préventif pour la migraine, une étude de phase II³³ a montré une réduction du nombre de jours de céphalées migraineuses à trois mois de l'administration d'injections bimensuelles sous-cutanées du LY2951742 (anticorps monoclonal antagoniste de peptide relié au gène calcitonine) versus placebo sans effets secondaires majeurs (les patients sélectionnés avaient entre 4 à 14 jours de céphalées par mois). Le mécanisme d'action peut être lié au fait que l'inhibition du peptide relié au gène calcitonine induit une vasodilatation ou une inhibition de voies centrales nociceptives trigéminales.

Une étude³⁴ évaluant l'efficacité du telcagepant, un antagoniste oral du peptide relié au gène calcitonine, pour la prévention de migraine, a dû se terminer rapidement suite à une hépatotoxicité importante. Néanmoins, une diminution de jours de céphalées par rapport au placebo à un mois a été démontrée.

Les antagonistes du peptide relié au gène calcitonine semblent jouer un rôle dans la prévention des migraines. Des études pour montrer leur sécurité et établir leur efficacité sont nécessaires.

NEUROLOGIE DU COMPORTEMENT ET DÉMENCES

Biomarqueurs sanguins et maladie d'Alzheimer

En 2014, le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA) se base sur les critères de NINCDS-ADRDA (National Institute



of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) révisés en 2011;³⁵ ces derniers s'adressent à tous les praticiens et visent à détecter la MA rapidement même en phase préclinique. Néanmoins, la spécificité pour le diagnostic de MA avec les moyens actuels (manifestations cliniques, IRM cérébrale, PET, analyse du liquide céphalorachidien (LCR)) n'est pas optimale, raison pour laquelle des biomarqueurs sanguins diagnostiques pour la MA seront utiles.

Selon une étude récente,³⁶ les taux plasmatiques d'un set de dix lipides chez les personnes saines peuvent prédire l'évolution vers un MCI (*Mild Cognitive Impairment*) ou une MA dans 90% des cas. Une autre étude³⁷ a validé des biomarqueurs plasmatiques, qui sont déjà prouvés comme étant associés à la MA, comme marqueurs de sévérité et de progression de la MA. En fait, ces auteurs ont identifié dix protéines plasmatiques dont le taux reflète d'une part la sévérité de l'atteinte (corrélation avec l'atrophie cérébrale à l'IRM ou la sévérité de l'atteinte clinique) de MA et d'autre part, permet de prédire la conversion clinique à partir de la phase préclinique.

Maladie à prion

En 2014, il n'y a toujours pas de traitement pour la maladie à prion ou maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJ) qui reste une entité fatale. Son diagnostic différentiel rapide des autres démences rapidement progressives, potentiellement traitables, est crucial. Dans ce sens, une étude récente³⁸ a relevé que le taux total de la protéine tau (T-tau) > 1400 ng/l et le ratio T-tau/P-tau (forme phosphorylée de tau) > 25 dans le LCR sont diagnostiques pour la maladie de CJ avec une spécificité de 99% et une sensibilité de 78,5% par rapport aux autres démences rapidement progressives, sous réserve d'absence d'autopsie dans 44% des cas de CJ.

NEURO-IMMUNOLOGIE

A la suite du fingolimod (Gilenya), premier médicament oral pour le traitement de la sclérose en plaques de forme récurrente rémittente (SEP RR), deux autres immunomodulateurs ont fait leur apparition. Le tériflunomide³⁹ (Aubagio), disponible en Suisse depuis décembre 2013, inhibe de manière sélective et réversible la dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH), qui est une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine, avec comme conséquence une diminution de la prolifération des lymphocytes stimulés. Il permet, au dosage homologué de 14 mg/jour, de réduire le taux annuel de poussées de 31 à 36% (étude TEMSO) comparé au placebo. Les effets secondaires les plus habituels sont une élévation de l'ALAT, des troubles gastro-intestinaux et une chute des cheveux réversible.

L'étude DEFINE⁴⁰ montre que le diméthyl fumarate (BG-12; Tecfidera), pris en charge depuis le 1^{er} octobre 2014 en Suisse, diminue le nombre de poussées annuelles à la dose homologuée de 2x240 mg/jour de 48% par rapport au placebo, diminue le risque de progression du handicap neurologique de 38%, et a également un effet significatif sur l'activité IRM et l'évolution de la charge lésionnelle. Les effets secondaires les plus habituels sont des bouffées

congestives (flush) et des symptômes gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, etc.) surtout durant le premier mois d'administration. Un suivi de l'hémogramme, des fonctions rénale et hépatique est recommandé.

L'alemtuzumab⁴¹ (en cours d'homologation en Suisse), administré en un traitement de courte durée, est un anticorps monoclonal humanisé qui déplete rapidement les lymphocytes CD52+ et les monocytes. Il permet non seulement de réduire significativement la fréquence des poussées des patients ayant une SEP RR comparés à des patients sous interféron β -1a, mais également de diminuer ou stabiliser le handicap clinique chez 59% des patients sur sept ans de suivi. L'effet secondaire principal est le risque d'apparition de maladies autoimmunes secondaires (affections thyroïdiennes, néphropathies, purpura thrombocytopenique).

En ce qui concerne le fingolimod (Gilenya), l'étude FREEDOMS II⁴² a confirmé l'efficacité de 0,5 mg par jour avec réduction du nombre de poussées et de la perte de volume cérébral par rapport au placebo. Toutefois, FREEDOMS II n'a pas montré d'impact sur le handicap à long terme. Lorsqu'un changement thérapeutique est indiqué, il est actuellement recommandé que le fingolimod débute entre quatre à six semaines après la dernière perfusion de natalizumab (Tysabri), et en tout cas pas plus de deux mois.⁴³ Ce raccourcissement du délai permet d'éviter la récurrence de poussées.

Spasticité pharmacorésistante

La spasticité est un problème majeur des patients SEP, souvent difficilement traitable à cause des effets secondaires des myorelaxants. Le Sativex spray est disponible en Suisse depuis avril 2014 et est considéré comme un traitement alternatif de la spasticité pharmacorésistante.⁴⁴ L'alliage du tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD), composés actifs du Sativex, a un effet modulateur sur le système endocannabinoïde et permet une bonne tolérance, sans les effets psychoactifs liés au cannabis seul. Les vertiges et la fatigue sont les effets secondaires les plus fréquents. ■

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

Adresse

Drs Spyridoula Tsetsou, Andrea O. Rossetti, Patrick Michel, David Benninger, Bernard Nater, Myriam Schlupe et Christian Wider
Prs Lorenz Hirt, Thierry Kuntzer, Jean-François Démonet, Renaud A. Du Pasquier et François Vingerhoets
Service de neurologie
Département des neurosciences cliniques
CHUV, 1011 Lausanne
spyridoula.tsetsou@chuv.ch



Implications pratiques

- > L'anesthésie générale, malgré ses effets thérapeutiques pour l'état de mal épileptique réfractaire, peut favoriser les infections et la mortalité indépendamment de la sévérité et de l'étiologie de l'état de mal épileptique
- > La thrombolyse intraveineuse par Alteplase doit s'administrer jusqu'à 4,5 heures avec un effet maximal si administrée dans les deux à trois premières heures et reste aussi efficace dans la population de plus de 80 ans
- > Chez les enfants souffrant d'une drépanocytose, les transfusions sanguines régulières diminuent l'incidence d'infarctus cérébral silencieux
- > Le syndrome de Guillain Barré et la névralgie amyotrophique peuvent être associés au virus de l'hépatite E
- > Le BG-12 (diméthyl fumarate) et le tériflunomide oraux sont disponibles en Suisse pour le traitement de la sclérose en plaques de formes poussées-rémissions

Bibliographie

- 1 ** Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: Cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr* 2014;168:729-36.
- 2 * Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Ruegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: Risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology* 2014;82:656-64.
- 3 * Bonnett LJ, Tudur Smith C, Donegan S, Marson AG. Treatment outcome after failure of a first anti-epileptic drug. *Neurology* 2014;83:552-60.
- 4 Picard F, Makrythanasis P, Navarro V, et al. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* 2014;82:2101-6.
- 5 Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol* 2014;75:782-7.
- 6 ** Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35.
- 7 ** Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, et al. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke* 2013;44:828-40.
- 8 ** Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: An analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:567-74.
- 9 * Juttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemispherectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med* 2014;370:1091-100.
- 10 * Papavasileiou V, Milionis H, Michel P, et al. ASTRAL score predicts 5-year dependence and mortality in acute ischaemic stroke. *Stroke* 2013;44:1616-20.
- 11 Liu G, Ntaios G, Zheng H, et al. External validation of the ASTRAL score to predict 3- and 12-month functional outcome in the China National Stroke Registry. *Stroke* 2013;44:1443-5.
- 12 Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467-77.
- 13 * Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478-86.
- 14 * Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:3298-304.
- 15 * Eikelboom JW, Brueckmann M, van de Werf F. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves: Reply. *J Thromb Haemost* 2014;12:426.
- 16 Ntaios G, Papavasileiou V, Bargiata A, Makaritsis K, Michel P. Intravenous insulin treatment in acute stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2014;9:489-93.
- 17 McDonnell MN, Hillier SL, Hooker SP, et al. Physical activity frequency and risk of incident stroke in a national US study of blacks and whites. *Stroke* 2013;44:2519-24.
- 18 * Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
- 19 Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619-25.
- 20 * Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Michel P. PFO closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:101-5.
- 21 ** DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2014;371:699-710.
- 22 * Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA* 2014;311:1670-83.
- 23 Poewe W, Mahlknecht P. Movement disorders: New insights into disease mechanisms and treatment. *Lancet Neurol* 2014;13:9-11.
- 24 Olanow CW, Kieburtz K, Olanow P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: A randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141-9.
- 25 * Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: A dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2014;383:1138-46.
- 26 Hauser RA, Olanow CW, Kieburtz KD, et al. Tozadenant (SYN115) in patients with Parkinson's disease who have motor fluctuations on levodopa: A phase 2b, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2014;13:767-76.
- 27 * Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurol* 2014;83:328-35.
- 28 Sturkenboom IH, Graff MJ, Hendriks JC, et al. Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13:557-66.
- 29 * Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD007938.
- 30 ** Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-206.
- 31 Azakir BA, Erne B, Di Fulvio S, Stirnimann G, Sinnreich M. Proteasome inhibitors increase missense mutated dysferlin in patients with muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2014;6:250ra112.
- 32 * van Eijk JJ, Madden RG, van der Eijk AA, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82:498-503.
- 33 Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014;13:885-92.
- 34 * Ho TW, Connor KM, Zhang Y, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurol* 2014;83:958-66.
- 35 ** DeKosky ST, Carrillo MC, Phelps C, et al. Revision of the criteria for Alzheimer's disease: A symposium. *Alzheimers Dement* 2011;7:e1-12.



- 36** Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med* 2014;20:415-8.
- 37** Hye A, Riddoch-Contreras J, Baird AL, et al. Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:799-807.
- 38** * Skillback T, Rosen C, Asztely F, et al. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: Results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol* 2014;71:476-83.
- 39** ** Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:977-86.
- 40** ** 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.
- 41** * Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: Long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; epub ahead of print.
- 42** Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:545-56.
- 43** * Giovannoni G, Naismith RT. Natalizumab to fingolimod washout in patients at risk of PML: When good intentions yield bad outcomes. *Neurology* 2014;82:1196-7.
- 44** Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex(R)) in clinical practice – results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol* 2014;71:271-9.
- * **à lire**
** **à lire absolument**