

Highlight anniversaire: neurologie

Du domaine diagnostique au domaine thérapeutique

Prof. Dr méd. Urs Fischer^a, PD Dr méd. Andrea M. Humm^b

^a Neurologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^b Neurologie, Klinik für Innere Medizin, HFR Freiburg – Kantonsspital, Villars-sur-Glâne

La neurologie a longtemps été perçue comme une discipline contemplative aux options diagnostiques et thérapeutiques limitées. Au cours des dernières décennies, les méthodes diagnostiques et les connaissances physiopathologiques se sont améliorées, mais c'est surtout au cours des 20 dernières années que des progrès thérapeutiques décisifs ont été accomplis pour de nombreuses affections neurologiques. Ces évolutions ont révolutionné le domaine de la neurologie.

Progrès d'avenir dans le diagnostic et le traitement

Pendant de nombreuses décennies, les neurologues s'affairaient à tester et décrire les déficits fonctionnels du système nerveux au moyen de marteaux à réflexes, d'ophtalmoscopes, de bâtonnets ouatés et de diapasos, à attribuer ces déficits à un syndrome du système nerveux central et/ou périphérique, à confirmer l'hypothèse initiale au moyen d'outils diagnostiques supplémentaires et à identifier les étiologies potentielles. Les options thérapeutiques étaient limitées. La plupart des affections neurologiques étaient considérées comme incurables.

Des progrès révolutionnaires en matière de diagnostic ont amélioré de manière décisive la compréhension physiopathologique des affections neurologiques, et en particulier des maladies neurovasculaires, neuro-immunologiques et neurodégénératives. L'imagerie cérébrale a joué à cet égard un rôle central: grâce à une imagerie multimodale de plus en plus raffinée, le système nerveux central peut être représenté de façon dynamique et les pathologies peuvent être détectées dès la phase très précoce. Ce n'est pas sans raison que la neuro-radiologie est désormais regardée comme le fondement de la neurologie moderne. D'autre part, les énormes progrès en immunologie et en biologie moléculaire ont conduit à ce que les mécanismes physiopathologiques soient compris ou du moins mieux compris. Ces connaissances, tirées d'une étroite collaboration interprofessionnelle avec des neuroscientifiques non médecins, ont entraîné des progrès thérapeutiques impressionnants (tab. 1).

Des acquis décisifs en matière de prévention et en particulier dans le traitement aigu des maladies céré-

brovasculaires ont nettement amélioré le destin des personnes victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Ce sont, outre la recherche de base qui a engendré le développement de nouveaux médicaments, la recherche clinique orientée vers le patient ainsi que le développement de cathéters pour le traitement des grosses occlusions vasculaires qui ont été décisifs. Selon les preuves apportées par des études cliniques randomisées, 13 Stroke Units et 10 Stroke Centers ont depuis lors été créés dans toute la Suisse afin de pouvoir offrir aux victimes d'AVC un traitement aigu rapide et efficace suivi d'une surveillance étroite dans une unité dédiée. La «Swiss Federation of Clinical Neuroscience» (SFCNS) a été mandatée pour la certification des Stroke Units et des Stroke Centers en Suisse, et le traitement endovasculaire de l'AVC a été octroyé à la médecine hautement spécialisée en 2011. Avec un nombre de sujets à traiter de 2,6 pour prévenir un handicap avec nécessité de soins, le traitement endovasculaire de l'AVC reste l'un des traitements les plus efficaces de la médecine moderne. En règle générale, plus les patients sont traités rapidement après le début des symptômes, meilleur est leur pronostic. Chez les adultes ayant un début des symptômes imprécis, chez les enfants ou chez les personnes gravement malades, l'imagerie multimodale aide à identifier la meilleure option thérapeutique. Les projets de recherche actuels étudient notamment le recours au traitement endovasculaire de l'AVC en cas d'occlusions de petits vaisseaux cérébraux. Alors que le traitement de l'AVC ischémique a déjà fait sa grande percée, les options thérapeutiques sont encore limitées dans le contexte de l'hémorragie cérébrale. Une autre révolution neurologique est incarnée par le traitement des affections neuro-immunologiques comme la sclérose en plaques ou la neuromyéélite op-



Urs Fischer



Andrea M. Humm

tique. Dès les années 1990, il était possible de réduire la fréquence des poussées grâce aux interférons ou à l'acétate de glatiramère, et donc de ralentir la progression du handicap. A partir de l'an 2000, de nombreux médicaments ont suivi, avec un mécanisme d'action nouveau et parfois plus puissant. Il convient de mentionner ici le natalizumab, le fingolimod, le diméthyl-

fumarate et l'ocrelizumab. Toutefois, une immunosuppression plus efficace a également entraîné des effets indésirables plus sévères et parfois inattendus, comme la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) provoquée par le virus JC. Initialement observée lors de l'utilisation du natalizumab, la LEMP est également survenue avec d'autres immunosuppres-

Tableau 1: Sélection d'avancées diagnostiques et/ou thérapeutiques centrales.

Affections cérébrovasculaires	Thrombolyse intraveineuse avec fenêtre thérapeutique standard et étendue
	Thrombectomie chez les patients victimes d'AVC avec occlusion d'un grand vaisseau
	Anticoagulants oraux directs (AOD) en cas de fibrillation auriculaire avec risque réduit d'hémorragies intracérébrales
	Double inhibition de l'agrégation plaquettaire en cas d'accident ischémique transitoire et d'AVC mineur
	Baisse des lipides en prévention secondaire post-AVC Stroke Units, Stroke Centers et Stroke Units mobiles
Affections neuro-immunologiques	Critères diagnostiques strictes McDonald/MAGNIMS pour diagnostic précoce de la SEP
	Distinction entre «anti-NMO spectrum disorder» et syndrome anti-MOG
	Diagnostic et traitement des encéphalites anti-NDMA et d'autres encéphalites paranéoplasiques et auto-immunes associées à des anticorps
	Anticorps monoclonaux en tant que traitements anti-SEP très efficaces aux risques limités: natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab
	Traitements oraux de la SEP: fingolimod et nouveaux modulateurs de S1P, diméthylfumarate et monométhylfumarate, tériflunomide Axe intestin-cerveau, microbiome
Epilepsie/troubles du sommeil	Définitions strictes des crises épileptiques, de l'épilepsie et de l'état de mal épileptique.
	Caractérisation génétique croissante des formes spécifiques d'épilepsie, canalopathies
	Chirurgie épileptique
	Nouveaux antiépileptiques à faible potentiel d'interactions: lévétiracétam et lacosamide Preuves d'études randomisées pour le traitement de l'insomnie, jambes sans repos, narcolepsie et syndrome d'apnée du sommeil
Céphalées	Classification actualisée avec nouvelles entités cliniques fréquentes (par ex. céphalées médicamenteuses)
	Anticorps monoclonaux antagonistes anti-CGRP en cas de migraine (par ex. érénumab, galcanézumab, frémanézumab)
	TENS du nerf trijumeau pour le traitement aigu et le traitement de base de la migraine
Mouvement anormaux	Aspects non moteurs précoces et pertinents de la maladie de Parkinson
	Stimulation cérébrale profonde au stade précoce de la maladie de Parkinson
	Pompes à Duodopa et à apomorphine
	Echographie haute fréquence dans la maladie de Parkinson Agonistes de la dopamine en cas de jambes sans repos
Affections neuromusculaires/rares	Thérapie enzymatique de substitution dans la maladie de Pompe (Myozyme) et la maladie de Fabry
	Différents oligonucléotides anti-sens dans la dystrophie musculaire de Duchenne
	Thérapie génique de substitution dans l'amyotrophie spinale (nusinersen)
	Introduction de l'échographie neuromusculaire, de l'IRM musculaire et d'examen des neuropathies des petites fibres dans la routine clinique
	Immunothérapies (immunoglobulines, plasmaphérese etc.) dans les neuropathies auto-immunes Inotersen et patisiran pour le traitement de l'amyloïdose héréditaire
Affections neuro-oncologiques	Radio- et chimiothérapie combinée en cas de tumeur cérébrale de haut grade (témozolomide: glioblastome et astrocytome anaplasique; ICE: médulloblastome)
	Traitement par courant alternatif au moyen d'un casque Optune en cas de glioblastome
	Radiothérapie stéréotaxique en cas de métastases cérébrales
Soins intensifs neurologie	Normothermie contrôlée plutôt qu'hypothermie après traumatisme et arrêt cardiocirculatoire
	Dexaméthasone en cas de méningoencéphalite bactérienne
	Gestion des hémorragies intracérébrales (contrôle de la pression sanguine, gestion de l'anticoagulation, etc.)
Démence	Mémantine en cas de maladie d'Alzheimer avancée
	Traitements anti-amyloïdes (par ex. aducanumab) dans la maladie d'Alzheimer
	Biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer

SEP: Sclérose en plaques; NMO: Neuromyélie optique; MOG: Myélin oligodendrocyte glycoprotéine; NMDA: Acide N-méthyl-D-aspartique; AC: Anticorps; S1P: Sphingosine-1-phosphate; CGRP: Calcitonin gene-related peptide; ICE: Ifosfamide, carboplatine, étoposide; TENS: Neurostimulation électrique transcutanée; IRM: Imagerie par résonance magnétique; MAGNIMS: Magnetic resonance imaging in MS.

seurs, mais plus rarement. Toutefois, il est également apparu que de telles complications étaient largement évitables grâce à une surveillance étroite et une stratification des risques. D'autres médicaments sont dans les tuyaux, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la tyrosine kinase, et des greffes de cellules souches sont réalisées sur une sélection de patients dans le cadre d'études. Par ailleurs, de grandes attentes thérapeutiques sont placées dans la recherche du lien entre microbiome et immunorégulation. En ce qui concerne aussi d'autres affections neurologiques immunomédiées, et en particulier les encéphalites auto-immunes, la détection d'auto-anticorps spécifiques a résulté en des mesures thérapeutiques ciblées réussies. Même pour les affections qui ne sont pas en premier lieu immunologiques, comme la migraine chronique, des anticorps monoclonaux sont désormais utilisés.

Chez les personnes atteintes d'épilepsie, l'amélioration du diagnostic de localisation de l'origine des crises a entraîné des progrès en matière de chirurgie épileptique et a été décisive pour réduire la fréquence des crises dans le cadre des épilepsies symptomatiques. Les méthodes sophistiquées de l'intelligence artificielle permettent de manière croissante d'évaluer de grandes quantités de données. Ainsi, à l'avenir, les électroencéphalographes classiques en contexte hospitalier seront par exemple complétés par des électroencéphalographes portables («Wearables») pour la dérivation continue de l'activité cérébrale. De grands espoirs sont placés dans de nouveaux médicaments, par exemple le cénobamate, qui a donné des résultats très impressionnants pour l'épilepsie résistante à la pharmacothérapie dans les études cliniques d'autorisation.

En ce qui concerne la maladie de Parkinson, les traitements médicamenteux symptomatiques et le recours à la stimulation cérébrale profonde ont engendré une amélioration massive de la qualité de vie des patients concernés et ce, dès la phase précoce de la maladie. Cependant, comme pour d'autres affections neurodégénératives du système nerveux central et périphérique, un traitement causal n'est toujours pas disponible. Savoir que la plupart – sinon toutes – les affections neurodégénératives du système nerveux central constituent en définitive des «protéinopathies» basées sur des facteurs génétiques et/ou environnementaux laisse espérer une percée thérapeutique dans un avenir proche.

Même les maladies rares comme l'amyotrophie spinale enregistrent des progrès significatifs: il se pourrait que la thérapie génique de substitution ne soit que le début d'une vaste palette de nouveaux traitements de biologie moléculaire pour de nombreuses affections rares d'origine génétique.

Pertinence de la discipline de neurologie aujourd'hui

Actuellement, la neurologie est pour ainsi dire la seule discipline qui évolue à un tel rythme. En passant d'une discipline contemplative à une discipline de médecine aiguë, la neurologie a accru elle aussi son attractivité à un rythme effréné. Depuis lors, une nouvelle génération agile et inspirante de neurologues ayant de l'expérience en médecine aiguë a grandi. Ces derniers sont aujourd'hui omniprésents dans les unités d'urgence, de soins intensifs et de surveillance en tant que partenaires interdisciplinaires, et la neurologie aiguë fait partie intégrante du programme de formation. Ce changement de culture s'observe pareillement dans le regroupement national de cliniques de neurologie, neurochirurgie et neuroradiologie en centres cérébrovasculaires. Une interconnexion plus étroite des différents programmes de formation fait actuellement l'objet de discussions. Mais les neurologues ne jouent pas seulement un rôle décisif dans les unités de soins aigus. Au cabinet, ils assurent une fonction se rapprochant de plus en plus du médecin de famille concernant les affections neurologiques chroniques du système nerveux. La neurologie joue également un rôle central dans la réadaptation. De nombreux handicaps ont une cause neurologique et peuvent être améliorés grâce à des mesures de réadaptation ciblées.

Traiter plutôt que désigner

Aujourd'hui aussi, une anamnèse détaillée ainsi qu'un examen clinique neurologique approfondi sont décisifs pour poser à temps le bon diagnostic d'une affection neurologique, initier de façon ciblée les examens techniques complémentaires nécessaires et mettre en corrélation les observations cliniques avec celles du diagnostic complémentaire. Contrairement à autrefois, il est aujourd'hui possible chez de nombreuses personnes atteintes d'affections neurologiques de poser le diagnostic correct mais aussi de proposer un traitement ciblé efficace.

Remerciements

Nous remercions le Professeur Heinrich P. Mattle pour sa relecture critique.

Disclosure statement

UF perçoit des bourses de recherche de la part des entreprises Medtronic et Stryker ainsi que du Fonds national suisse de la recherche scientifique et de la Fondation Suisse de Cardiologie. Il perçoit en outre pour son institution des honoraires de consultant de la part des entreprises Medtronic et CSL Behring, ainsi que des honoraires de l'entreprise Siemens. Il prend part au comité de surveillance des données de sécurité des études IN EXTREMIS et TITAN initiées par l'examinateur. Il est par ailleurs vice-président de la Société Suisse de Neurologie (SSN). AMH perçoit régulièrement des honoraires pour des présentations à l'«ENMG Academy» de la Société Suisse de Neurophysiologie Clinique (SSNC), ainsi qu'à une occasion en 2020 pour une présentation pour la SSN. En outre, elle est présidente de la SSNC depuis juin 2021.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Urs Fischer
Neurologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
urs.fischer[at]usb.ch