

Cerveau en fiches

CHAPITRE 14 : TRAUMATISMES ET MALADIES NEUROLOGIQUES

DANS CE CHAPITRE

- Tumeurs cérébrales
- Sclérose en plaques
- Neurologie du SIDA (troubles neurologiques associés au SIDA)
- Traumas du système nerveux central
- La douleur
- Convulsions et épilepsies
- Accidents vasculaires cérébraux

Tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales primaires se développent au sein du tissu cérébral. De telles tumeurs peuvent se propager dans tout le cerveau mais elles ne sont pas toujours cancéreuses ou malignes. D'autres tumeurs, appelées secondaires ou métastatiques, envahissent le cerveau à partir d'autres organes du corps ; elles sont généralement mortelles. La probabilité de croître rapidement et de se propager, ainsi que l'identification de cellules spécifiques au sein de la tumeur, sont quelques-uns des critères utilisés pour déterminer le degré d'agressivité de la tumeur, ou son grade. Qu'une tumeur soit de bas ou de haut grade, qu'elle soit maligne ou bénigne, sa croissance est toujours un problème sérieux car elle interfère avec l'activité normale du cerveau. L'incidence des tumeurs cérébrales primaires est d'environ 19 cas pour 100 000 habitants. En France, il y a chaque année environ 4 000 nouveaux cas de tumeurs cérébrales malignes.

Les symptômes des tumeurs cérébrales varient selon l'emplacement et la taille de la tumeur, mais les convulsions et les maux de tête sont parmi les plus courants. En particulier, les gliomes, des tumeurs cérébrales malignes, libèrent généralement le neurotransmetteur glutamate à des concentrations toxiques. Le glutamate tue les neurones à proximité de la tumeur et croît dans la zone laissée vacante par les neurones morts. Le glutamate libéré est en grande partie responsable des crises convulsives qui se déclenchent à partir du tissu entourant la tumeur. Une tumeur en expansion peut augmenter la pression dans le crâne, causant

des maux de tête, des vomissements et une altération des fonctions cérébrales. Les tumeurs cérébrales sont diagnostiquées par IRM et tomodensitométrie. Un diagnostic précoce peut permettre l'identification des tumeurs à un grade bas, améliorant ainsi considérablement le pronostic et l'issue de la maladie.

Les options de traitement pour les tumeurs cérébrales primaires sont limitées. La chirurgie est généralement la première étape si la tumeur est accessible et que des structures vitales ne sont pas perturbées. La radiothérapie est utilisée pour arrêter la croissance d'une tumeur ou la faire régresser. La chimiothérapie détruit les cellules cancéreuses qui pourraient persister après chirurgie et radiothérapie, mais elle n'est pas très efficace contre les gliomes, en grande partie parce que les médicaments utilisés en chimiothérapie atteignent difficilement le cerveau. Les stéroïdes diminuent le gonflement du tissu cérébral et les drogues antiépileptiques permettent de contrôler les convulsions.

De nouveaux traitements contre les tumeurs cérébrales sont en phase d'essais cliniques. Beaucoup de ces essais reposent sur une thérapie ciblée visant à perturber les caractéristiques biologiques des tumeurs. Ces thérapies ciblées comprennent les vaccins créés à partir de la propre tumeur du patient combinés à des substances qui stimulent le système immunitaire ou tuent les cellules tumorales ; des anticorps monoclonaux qui sont dirigés contre des récepteurs à la surface des cellules tumorales ; des thérapies anti-angiogéniques, au cours desquelles l'approvisionnement en sang de la tumeur est restreint ; l'immunothérapie, qui stimule le système immunitaire du patient contre la tumeur ; la thérapie génique, qui apporte des gènes modifiés génétiquement aux cellules cancéreuses pour les tuer ; et plusieurs approches pour l'apport ciblé d'anticorps, toxines ou inhibiteur de la croissance cellulaire qui se lient spécifiquement aux cellules tumorales et empêchent leur croissance. Une toxine de scorpion appelée chlorotoxine, qui interfère avec la propagation de la tumeur, a montré des résultats prometteurs dans des essais cliniques et permis une augmentation de l'espérance de vie.

Les chercheurs étudient le rôle des cellules souches dans le développement des tumeurs cérébrales et la recherche sur ces tumeurs est fortement influencée par le développement des travaux sur les cellules souches neurales en particulier. Comme l'identification des composants cellulaires qui composent différentes tumeurs devient plus facile (grâce à la technologie génomique et à la recherche sur les cellules souches neurales), les scientifiques seront en mesure de mieux cibler les cellules de la tumeur susceptibles d'être les plus nuisibles. Les scientifiques qui analysent les maladies dans les populations humaines, étudient également la génétique des tumeurs et les modes de vie des patients,

leur environnement, leur profession et leurs antécédents médicaux pour trouver des indices sur les causes de ces tumeurs. Des efforts internationaux sont en cours pour sensibiliser encore plus l'opinion et les chercheurs au problème des tumeurs cérébrales, pour encourager les recherches collaboratives et pour explorer des thérapies nouvelles et innovantes.

Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie incurable d'origine inconnue qui touche environ 2,5 millions de personnes à travers le monde. Elle est diagnostiquée principalement chez les individus âgés de 20 à 40 ans. La maladie affecte tous les aspects de la vie du patient et il a été estimé aux États-Unis qu'elle entraîne un coût financier de plus de 10 milliards de dollars par an pour les personnes atteintes et leurs familles.

La SEP est une maladie auto-immune dans laquelle les défenses naturelles du corps attaquent la gaine de myéline qui recouvre les axones des neurones dans le système nerveux central. La perte de myéline entraîne des dommages des fibres nerveuses. Dans certains cas, ces dommages sont si graves que la fibre nerveuse dégénère. Les effets sont comparables à la perte de l'isolant d'un fil électrique ou à la coupure de ce fil, ce qui nuit à la transmission de signaux. Suite à la perte de la myéline, la gaine de l'axone est réparée ou remplacée par des cicatrices, ou scléroses. La cicatrisation est généralement associée à une dégénérescence supplémentaire des fibres nerveuses. Les régions où la maladie est active, appelées lésions ou plaques, apparaissent à plusieurs endroits du système nerveux central.

Les frères et sœurs de personnes atteintes de SEP ont un risque de 2 à 3 pour cent de développer la maladie (10 à 15 fois plus élevé que la population générale), alors que le risque pour un jumeau identique d'une personne atteinte est beaucoup plus élevé - environ 30 pour cent. En outre, la maladie est jusqu'à cinq fois plus fréquente dans les zones tempérées, comme le nord des États-Unis et nord de l'Europe, que dans les régions tropicales. Les populations d'origine européenne (caucasiennes) sont plus susceptibles que les autres. Ainsi, le développement de la maladie repose à la fois sur des facteurs génétiques et environnementaux. D'anciennes études avaient suggéré que l'apparition de la maladie chez les individus de moins de 15 ans était due uniquement à des facteurs environnementaux mais il semble qu'il n'y ait pas de limite d'âge exacte.

Les symptômes de la SEP dépendent de la localisation des dommages. Parce que la moelle épinière, le cerveau et le nerf optique sont souvent touchés, des symptômes comme l'engourdissement, la maladresse et une vision floue apparaissent souvent. Cependant, la SEP peut affecter de nombreuses autres zones du cerveau, de sorte que les symptômes peuvent aussi comprendre des troubles d'élocution, une perte de la coordination, des douleurs, des tremblements incontrôlables, des rétentions urinaires, une

perte de mémoire et d'autres troubles cognitifs, la dépression, et une asthénie (la fatigue). Les symptômes dus à une crise aiguë peuvent durer de plusieurs semaines à plusieurs mois et puis spontanément s'améliorer (rémission). Cette forme de SEP est appelée récurrente/rémittente (rechute/rémission). Si toutefois une dégénérescence des fibres nerveuses intervient, les symptômes deviennent permanents et s'aggravent progressivement. Cette forme de SEP conduit à l'accumulation progressive d'handicaps qui affectent généralement la mobilité, la force, l'équilibre et la coordination.

À ce stade, la SEP reste incurable, mais plusieurs médicaments aident à contrôler les formes récurrentes/rémittentes de sclérose en plaques en limitant l'attaque par le système immunitaire et en réduisant l'inflammation associée. Les stéroïdes, qui sont utilisés depuis 30 ans pour traiter la SEP, peuvent permettre de raccourcir les attaques et ainsi contribuer à accélérer la récupération après les crises aiguës. De plus, un nombre croissant de nouveaux médicaments plus sélectifs sont désormais disponibles ou sont en essai clinique. Alors que de nombreux médicaments et thérapies sont disponibles pour contrôler les symptômes tels que la rigidité musculaire (spasticité), la douleur, la fatigue, les sautes d'humeur, les dysfonctionnements urinaires, intestinaux, sexuels, aucun traitement n'est à ce jour disponible contre la dégénérescence du nerf qui provoque la progression de la maladie.

Neurologie du SIDA

En 2009, environ 2,5 millions de personnes dans le monde ont été infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; 33 millions vivent aujourd'hui avec le VIH. Le syndrome de l'immunodéficience acquise, ou SIDA, correspond à la forme avancée de l'infection par le VIH. L'épidémie est toujours plus importante en Afrique subsaharienne, mais elle gagne du terrain en Asie et en Europe de l'Est. L'impact du SIDA dans les pays occidentaux a été tempéré par l'utilisation plus répandue de médicaments ayant permis de prolonger la vie, transformant dans ces pays le VIH d'une condamnation à mort en une maladie chronique. Dans les pays en voie de développement par contre, seulement 36 % des personnes qui auraient besoin d'un tel traitement en bénéficient. En outre, les femmes représentent aujourd'hui la moitié de tous les cas dans le monde.

Bien que la cible principale du VIH soit le système immunitaire, le système nerveux peut être affecté à différents degrés. Les troubles cognitifs associés au VIH sont une complication fréquente qui touche plus de 50 % des personnes vivant avec le VIH. Ils affectent aussi les patients traités par des combinaisons de médicaments antirétroviraux, mais à des degrés moindres. Ces troubles varient de légères difficultés de concentration, à des problèmes de mémoire, de prise de décision complexe ou de coordination, jusqu'à une démence progressive et fatale.

Malgré les progrès réalisés dans la compréhension et le traitement d'autres aspects de la maladie, les causes exactes de ces troubles cognitifs restent mal comprises. La plupart des hypothèses actuelles mettent en avant des effets indirects du VIH, liés à la sécrétion de produits viraux ou de certaines molécules libérées par les cellules hôtes et appelées cytokines. Certaines protéines du virus sont neurotoxiques et pourraient jouer un rôle dans les dommages progressifs qui se produisent lors de l'infection. La protéine virale Tat, libérée par les cellules infectées, est l'une de ces protéines. En tout état de cause, le degré d'infection par le VIH semble être la force motrice de ces troubles cognitifs dans la mesure où les traitements antirétroviraux peuvent prévenir ou inverser ces troubles chez de nombreux patients.

Les techniques d'imagerie telles que le scanner et l'IRM, montrent un rétrécissement du cerveau des patients dans des phases avancées de la maladie. L'examen des cerveaux de personnes décédées malades du SIDA peut révéler la perte de neurones, des anomalies de la substance blanche (structures qui connectent les différentes régions du cerveau) et des structures cellulaires qui sont impliquées dans la signalisation entre les neurones. Une inflammation et des anomalies vasculaires sont aussi observées.

Des études récentes indiquent que la combinaison de traitements antirétroviraux - cocktails de trois ou plus de médicaments actifs contre le VIH - réduit de façon efficace l'incidence de la forme la plus sévère de ces troubles cognitifs, la démence associée au sida. De tels traitements peuvent aussi inverser, sans totalement éliminer, les autres troubles cognitifs associés à l'infection du cerveau par le VIH.

La neuropathie périphérique est un type de lésion des nerfs innervant les extrémités qui provoque un malaise allant de picotements, de sensations de brûlure à des douleurs sévères, et qui est aussi un trouble neurologique majeur fréquemment observé chez les patients VIH. On pense que le virus déclenche cette neuropathie sensorielle par des effets neurotoxiques. Cette atteinte a souvent été démasquée ou exacerbée par certains médicaments antirétroviraux qui produisent toxicité mitochondriale, rendant ainsi ces neuropathies plus fréquentes et plus graves. Plus de la moitié des patients aux stades avancés de la maladie, souffrent de neuropathie, ce qui en fait un axe majeur dans le développement des essais thérapeutiques préventifs et symptomatiques.

En dépit des progrès remarquables dans de nouvelles thérapies, certains patients développent ces troubles neurologiques et ne répondent pas aux traitements. Il est donc nécessaire de développer de nouveaux outils pour prévenir et traiter leurs symptômes. En outre, en raison de l'immunodéficience de ces patients, des infections opportunistes et des tumeurs malignes habituellement rares sont fréquemment observées chez les personnes atteintes du VIH. Heureusement, les traitements combinés d'antirétroviraux ont toutefois considérablement réduit l'incidence de la plupart de ce type d'infection.

Traumas du système nerveux central

Les traumatismes du cerveau et de la moelle épinière peuvent conduire à des handicaps majeurs et à la mort. Aux États-Unis, on estime que 1,7 millions de personnes souffrent de traumatisme crânien chaque année. En France, l'incidence annuelle est de 150 à 300 cas pour 100 000 habitants avec une mortalité d'environ 10 %. Pour les seules lésions de la moelle épinière, et en excluant les personnes décédées lors de l'accident, on estime à 9 000 le nombre de nouveaux cas par an en Europe. Les principales causes de lésion cérébrale traumatique sont les accidents de circulation, de sport, du travail, domestiques et les agressions. Le coût des soins pour les personnes handicapées à la suite de tels traumatismes est très important et approche les 10 milliards par an aux États-Unis où le nombre annuel de nouveaux blessés est supérieur à 10 000.

Aucune solution miracle n'a encore été trouvée, mais les médecins ont mis au point des méthodes pour prévenir les conséquences neurologiques causées par les traumas crâniens et ceux de la moelle épinière améliorant ainsi la récupération des fonctions cérébrales ou spinales. Ces méthodes visent principalement à réduire le développement de dommages secondaires au trauma initial, à favoriser la régénération et la réparation du tissu nerveux ainsi qu'à optimiser les techniques de rééducation.

Les traumatismes cérébraux

L'utilisation de la TDM et l'IRM offre aux médecins la possibilité de diagnostiquer l'étendue des lésions tissulaires et de déterminer la prise en charge médicale. En général, les patients qui arrivent aux urgences avec une grave blessure à la tête sont examinés pour évaluer la présence d'une élévation de la pression intracrânienne due à la présence d'un œdème ou de saignements dans le cerveau. Une ponction du liquide céphalorachidien, une hyperventilation pour diminuer transitoirement le volume sanguin cérébral, l'utilisation de médicaments visant à diminuer le métabolisme cellulaire ou la quantité d'eau dans les tissus lésés peuvent contribuer à faire baisser la pression intracrânienne. En dernier recours, une partie du crâne peut être retirée pour permettre au cerveau de gonfler sans être comprimé, une procédure appelée craniectomie de décompression.

En plus d'aider les médecins dans la détection des œdèmes, de gonflements dus à un excès d'eau dans les tissus ou d'une diminution du flux cérébral sanguin suite à un trauma crânien, l'imagerie médicale permet de révéler la présence de lésions produites par l'accident initial. Ces lésions peuvent être constituées de saignements à la surface ou à l'intérieur du cerveau ou dues à la formation de contusions ou d'ecchymoses. Lorsque le sang s'échappe des vaisseaux et vient en contact direct du tissu cérébral, il provoque une augmentation de pression locale, ce qui réduit le débit sanguin cérébral. Le sang lui-même peut aussi être toxique pour les cellules du cerveau. Les contusions peuvent

aussi augmenter la pression intracrânienne ainsi que contribuer à l'apparition d'épilepsies post-traumatiques.

Aucun médicament pour améliorer les conséquences d'un trauma crânien n'a encore reçu une autorisation de mise sur le marché. Un essai clinique récent sur des patients avec un traumatisme crânien fermé modéré à sévère a montré qu'une hormone, la progestérone, permettait de réduire de 50 % le nombre de décès chez les patients gravement blessés. Chez les patients plus légèrement blessés, elle a permis une meilleure récupération fonctionnelle 30 jours après l'accident. Dans le cas des lésions accompagnées par une baisse du flux cérébral sanguin, les médicaments augmentant la pression artérielle permettent d'augmenter la perfusion sanguine des centres vitaux du cerveau.

Les traumatismes de la moelle épinière

Aux États-Unis, la méthylprednisolone, un anti-inflammatoire stéroïdien, est le seul médicament approuvé par la FDA pour le traitement de lésions de la moelle épinière. Bien que l'utilisation de ce stéroïde soit de plus en plus controversée, les études initiales avaient montré que l'administration intraveineuse de fortes doses dans les huit heures suivant l'accident avait une certaine efficacité sur les lésions de la moelle épinière. Sur la base de ces observations et en s'appuyant sur les nouvelles découvertes des mécanismes à l'origine de la mort des cellules de la moelle épinière après une lésion, les chercheurs espèrent mettre au point de nouvelles thérapies pour réduire l'ampleur de ces lésions de la moelle après un traumatisme. Dans ce contexte, un nombre croissant d'études souligne l'intérêt d'intervenir rapidement sur la réaction inflammatoire qui se développe après la lésion initiale et prévenir ainsi les dommages secondaires induits par cette réaction afin de permettre une meilleure récupération fonctionnelle.

Après une lésion de la moelle épinière, les animaux étudiés en laboratoire peuvent retrouver la capacité de supporter leur poids et de marcher à différentes vitesses sur un tapis roulant. Le degré de récupération fonctionnelle dépend dans une large mesure de la pratique de séances d'entraînement à réaliser ces tâches motrices après la lésion, chez l'animal mais aussi chez les personnes atteintes de lésions de la moelle épinière.

Les scientifiques ont également découvert que des cellules nerveuses peuvent naître dans le cerveau adulte. Cependant, ces nouvelles cellules ne semblent pas suffisantes pour permettre une régénération du cerveau lésé et des études sont en cours pour déterminer comment stimuler la neurogenèse (la naissance de nouvelles cellules nerveuses). Les chercheurs tentent de décrypter la façon dont certains signaux intracérébraux peuvent être utilisés ou surmontés pour attirer ces nouvelles cellules – ou des cellules souches ou progénitrices transplantées – vers les zones de lésions cérébrales afin de faciliter la régénération et la réparation du tissu nerveux.

Ces découvertes récentes et d'autres indiquent de nouvelles voies vers la mise au point de nouvelles thérapies

pouvant prévenir les dommages secondaires et promouvoir la régénération nerveuse après une lésion du cerveau et de la moelle épinière. Bien que ces nouvelles thérapies ne soient pas encore utilisées en clinique, plusieurs d'entre elles font l'objet d'essais cliniques.

La douleur

En France, 7 millions de personnes souffrent de douleurs chroniques comme des maux de tête, des douleurs au dos ou de l'arthrite. Les conséquences de ces douleurs chroniques ont un coût sociétal important puisqu'elles conduisent souvent à des arrêts du travail, voir une perte d'emploi et sont souvent associées à un syndrome dépressif secondaire. Mais la douleur n'est pas une fatalité et, très souvent, elle peut être soulagée voir éliminée. De nouvelles découvertes sur la façon dont les messagers chimiques du corps transmettent et régulent la sensation douloureuse ont ouvert la voie à de nouveaux traitements des douleurs chroniques et aiguës.

Traiter la douleur

L'anesthésie locale entraînant une perte de sensation dans une zone limitée du corps est utilisée pour prévenir la douleur pendant les procédures de diagnostic ou les opérations chirurgicales. Les anesthésiques locaux interrompent temporairement la propagation des potentiels d'action dans toutes les fibres nerveuses, y compris celles véhiculant les messages douloureux, en interférant avec les canaux sodiques. Historiquement, le plus commun de ces agents était la novocaïne qui a été utilisée par les dentistes pendant de nombreuses années. La lidocaïne est plus populaire aujourd'hui.

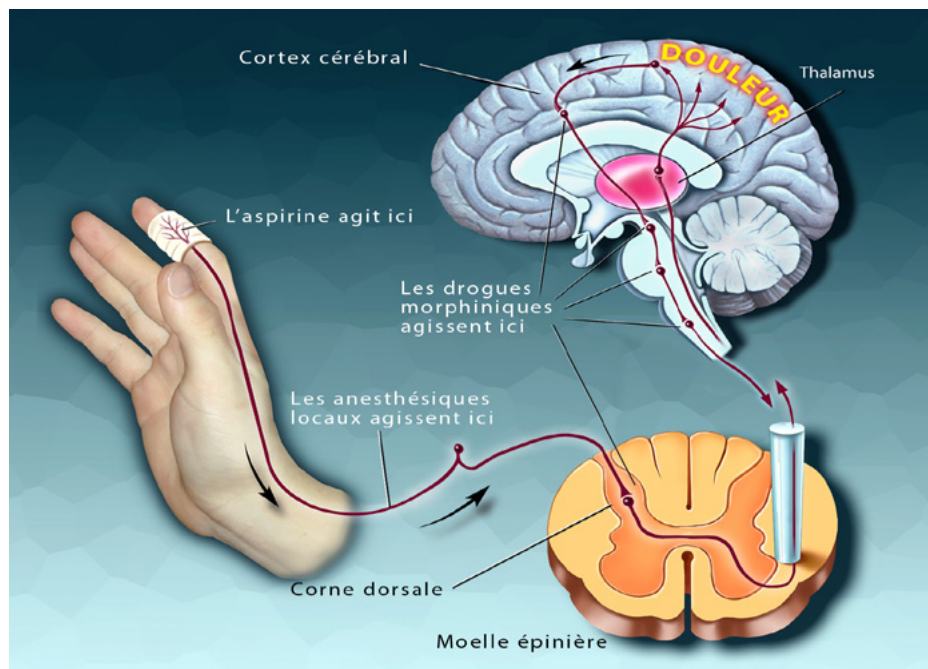
L'analgésie se réfère à la perte de la sensation douloureuse. Les quatre principaux types d'analgésiques, ou antalgiques, sont les analgésiques non-opioïdes comme l'aspirine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui incluent l'ibuprofène et le naproxène, les opioïdes (morphine, codéine), les antiépileptiques (gabapentine, topiramate) et les antidépresseurs (amitriptyline, la duloxétine). Le paracétamol, ou acétaminophène, possède des propriétés analgésiques mais ne réduit pas l'inflammation.

Les AINS sont utiles pour traiter la douleur légère ou modérée, tels que les maux de tête, les entorses ou le mal de dents. Parce que les AINS sont des anti-inflammatoires, ils sont également efficaces pour traiter les blessures, les douleurs postopératoires ou l'arthrite. Les AINS agissent en inhibant les enzymes cyclo-oxygénase (COX) qui sont responsables de la synthèse de médiateurs chimiques pro-inflammatoires et générateurs de douleur, les prostaglandines. Souvent, la douleur modérée est traitée par la combinaison d'un opiacé léger, comme la codéine, avec de l'aspirine ou un autre AINS. Les opioïdes sont les analgésiques les plus puissants et sont utilisés pour les douleurs sévères. Ils ont cependant de nombreux effets secondaires indésirables, tels que la dépression respiratoire et la constipation et peuvent entraîner une dépendance chez certains patients.

Les médicaments antiépileptiques et antidépresseurs sont utiles principalement pour traiter les douleurs neuropathiques qui résultent d'une lésion ou blessure du système nerveux. Ces douleurs incluent la douleur neuropathique diabétique, dans laquelle l'hyperglycémie endommage les nerfs, les névralgies, douleurs nerveuses ou sensations d'engourdissement provoquées par des virus (zona), les douleurs de membres fantômes et la douleur consécutive à un accident vasculaire cérébral (AVC). Les meilleurs résultats ont été rapportés avec des antidépresseurs qui régulent la sérotonine et la noradrénaline. Fait intéressant, les inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (ISRS), ne soulagent pas la douleur neuropathique. Pour certaines de ces douleurs dans lesquelles un contact léger sur la peau produit une douleur intense, des applications locales de lidocaïne peuvent être efficaces.

Le circuit nerveux de la douleur

Les études sur le système de contrôle de la douleur dans le corps ont non seulement démontré l'existence d'opiacés naturels - les endorphines - mais aussi identifié les récepteurs par lesquels les opioïdes exercent leurs effets. L'observation que les récepteurs aux opioïdes sont concentrés dans la moelle épinière a conduit à l'utilisation d'injections de la morphine et d'autres opioïdes dans le liquide céphalo-rachidien dans lequel baigne la moelle épinière. Cette technique a vu le jour à la suite d'expériences réalisées sur des animaux qui ont montré que de telles injections de morphine permettaient un contrôle efficace de la sensation douloureuse.



Sur le site d'une blessure, le corps produit des prostaglandines, qui augmentent la sensibilité à la douleur. L'aspirine prévient la production de prostaglandines. Les anesthésiques locaux bloquent la propagation des potentiels d'action le long des nerfs. Les opiacés agissent principalement dans le système nerveux central en bloquant le transfert des signaux de la douleur de la moelle épinière au cerveau.

Cette technique qui ne provoque pas d'effets secondaires de type paralysie ou engourdissement, est maintenant couramment utilisée chez l'homme pour traiter des douleurs post-opératoires ou des douleurs chroniques en implantant sur les patients des mini-pompes.

De nouvelles cibles sont en vue. Les techniques de biologie moléculaire et de génétique ont permis l'identification de nombreuses molécules, comme des canaux ioniques ou des récepteurs, localisés de façon prédominante ou exclusive sur les nocicepteurs, les fibres nerveuses périphériques qui détectent les stimuli douloureux. Ces découvertes devraient permettre le développement de médicaments dépourvus de nombreux effets secondaires. En effet, ces derniers résultent généralement de la présence dans le corps entier des molécules qu'ils ciblent. Ainsi, par exemple, la constipation provoquée par la morphine résulte de son action sur récepteurs opioïdes dans l'intestin. On peut donc attendre une action beaucoup plus spécifique d'analgésiques qui ne cibleraient des molécules exclusivement présentes au niveau des nocicepteurs. Parmi les nombreuses cibles identifiées dans les nocicepteurs, on trouve des récepteurs canaux spécialisés - dont un est activé par la capsaïcine, la substance âcre dans les piments forts, et un autre par l'huile de moutarde - ainsi qu'une variété de canaux ioniques sodiques et calciques activés par des acides. Le blocage de plusieurs de ces molécules a été efficace pour combattre la douleur chez les animaux, suggérant que le développement de drogues ciblant ces molécules chez l'homme aurait une grande valeur thérapeutique pour le traitement des douleurs aiguës et persistantes. À

la suite de ces études, l'utilisation d'applications locales (sur la peau) de capsaïcine à haute dose a été approuvée dans le traitement de certaines douleurs neuropathiques. Cette approche entraîne très probablement la mort des fibres nerveuses sensibles aux stimulations douloureuses mais comme ces fibres vont régénérer, le traitement devra être répété.

La douleur est une sensation complexe qui est largement générée dans le cerveau, pas dans les nocicepteurs qui sont stimulés lors d'une lésion. La douleur a aussi une composante émotionnelle et des expériences douloureuses passées peuvent avoir une influence sur notre perception de la douleur plus tard. Toutes ces variables doivent être prises en compte pour traiter la douleur. Le fait que des placebo et l'hypnose puissent diminuer notre perception de la douleur souligne l'importance de ces facteurs psychologiques.

Convulsions et épilepsie

Les convulsions résultent de l'apparition soudaine de décharges anormales synchronisées dans des neurones du cerveau connectés entre eux et qui peuvent altérer de façon temporaire une ou plusieurs fonctions cérébrales. Elles se manifestent au cours de l'épilepsie, un trouble neurologique chronique qui se caractérise par l'apparition spontanée de telles décharges. Plus de 50 millions de personnes souffrent d'épilepsie dans le monde et 85 % de ces cas se trouvent dans les pays développés.

Les épilepsies peuvent débuter à n'importe quel âge. Certaines sont idiopathiques, ou sans cause certaine, d'autres sont symptomatiques et ont une cause présumée. La plupart des épilepsies idiopathiques sont dues à la transmission d'un ou de plusieurs gènes mutés, souvent codant pour un canal ionique. Les épilepsies symptomatiques résultent d'une grande variété de maladies ou lésions cérébrales, comme un traumatisme à la naissance, un traumatisme crânien, une infection, une tumeur cérébrale, un accident vasculaire ou une maladie neurodégénérative.

Les épilepsies peuvent être généralisées ou focales (ou partielles). Les crises généralisées s'accompagnent typiquement d'une perte de conscience et peuvent entraîner un nombre important de changements comportementaux, comme des convulsions ou un changement brutal du tonus musculaire. Elles apparaissent lorsque l'activité électrique synchronisée anormale touche une grande partie du cerveau, souvent incluant le thalamus et le cortex cérébral. Les épilepsies focales induisent des perturbations sensorielles plus restreintes, des mouvements répétitifs incontrôlés ou des comportements automatiques confus. De telles crises apparaissent suite à une activité électrique excessive dans une région cérébrale restreinte.

Il existe de nombreux médicaments anti-épileptiques disponibles ciblant principalement les canaux ioniques ou les récepteurs aux neurotransmetteurs. Les épilepsies généralisées sont bien contrôlées par les anti-épileptiques qui permettent à 80 % des malades de vivre sans crises. Malheureusement, les épilepsies partielles sont plus difficiles à traiter. Parfois, un traitement avec un seul anti-épileptique permet d'abolir les crises ou d'en réduire la fréquence, mais souvent l'utilisation combinée de plusieurs médicaments est nécessaire. L'identification de nouvelles mutations génétiques responsables de certaines formes d'épilepsie devrait permettre la mise au point de nouveaux traitements.

La chirurgie est une option très efficace dans le cas de certaines épilepsies focales qui ne répondent pas aux anti-épileptiques (pharmaco-résistantes). Des enregistrements électriques de l'activité cérébrale des patients permettent une localisation précise de la zone du cerveau à l'origine des crises (foyer). Une fois cette zone trouvée, les neurochirurgiens peuvent l'enlever. La chirurgie permet une amélioration significative ou une rémission complète des crises pendant au moins plusieurs années.

Un nouveau traitement par stimulation électrique a été développé récemment pour les patients souffrant d'épilep-

sies partielles pharmaco-résistantes. Un appareil implanté délivrant des petits pulses de courants électriques au cerveau via le nerf vague. Cette approche ne soigne pas mais les stimulations du nerf vague ont permis de réduire la fréquence des crises chez certains patients.

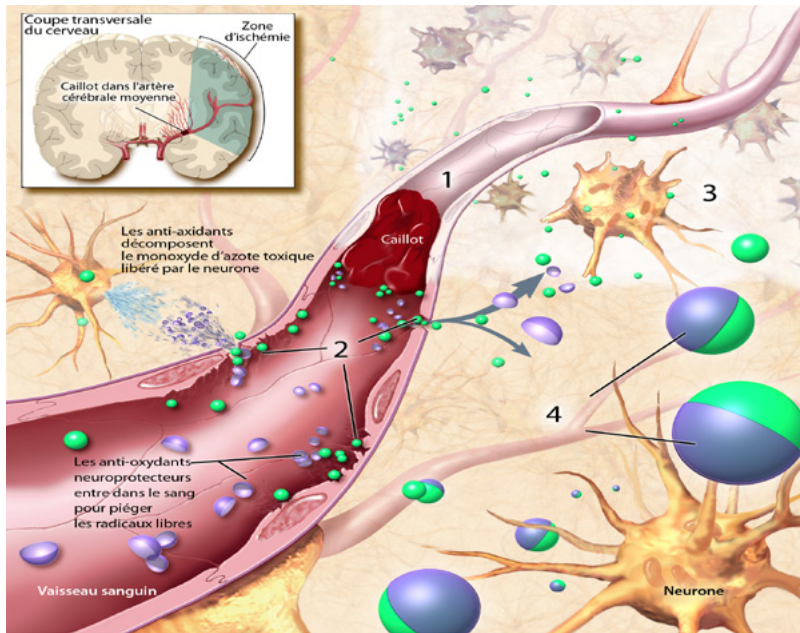
Accidents vasculaires cérébraux

Un accident vasculaire cérébral (AVC) se produit lorsqu'un vaisseau sanguin amenant oxygène et nutriments au cerveau éclate (hémorragie) ou est obstrué (ischémie) par un caillot sanguin ou la présence d'une autre particule. Dans les deux cas, une partie du cerveau n'est plus irriguée par le sang et les neurones de cette région, privés d'oxygène, meurent en quelques minutes. Selon sa localisation, un AVC peut entraîner plusieurs types de perturbations permanentes, comme une paralysie ou la perte du langage.

Le nombre d'AVC en France (1 500 000) est supérieur à celui des infarctus du myocarde. Dans la grande majorité de ces cas (80 %), la cause est une ischémie. Le risque d'AVC augmente avec l'âge, même si 20 % des personnes atteintes ont moins de 20 ans, et ce risque est un plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Un patient sur 5 meurt dans le mois suivant l'AVC et un quart des personnes touchées ne reprennent pas leur activité professionnelle. Au-delà de la détresse individuelle (3/4 des patients gardent des séquelles importantes et 1/4 sont dépressifs), l'AVC représente aussi un lourd fardeau économique pour la société.

Jusqu'à très récemment, les personnes touchées par un AVC avaient très peu d'options thérapeutiques. Le scénario actuel est un peu moins sombre. En effet, nous avons maintenant une meilleure compréhension des mécanismes qui conduisent à la mort des neurones après un AVC et une capacité croissante à trouver des moyens de protéger ces neurones. Par ailleurs, l'utilisation de médicaments générés par bio-ingénierie et pouvant dissoudre le caillot, comme l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), est maintenant le traitement standard dans de nombreux hôpitaux. Ce traitement permet la restauration rapide de la circulation à travers les vaisseaux bouchés par un caillot, avant que la baisse en oxygène n'entraîne une perte neuronale permanente. Donné dans les 3 heures suivant l'AVC, ce traitement permet souvent de limiter les dégâts qui en découlent.

Nos connaissances des facteurs de risque ont aussi beaucoup progressé. Les principaux sont le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité, un taux élevé de cholestérol, les maladies cardiaques et des antécédents familiaux. Combattre ces facteurs par un régime approprié, l'exercice physique et l'utilisation de certains médicaments permet d'éviter l'AVC. D'autres traitements spécifiques impliquant une intervention chirurgicale ou l'utilisation de stents artériels permettent d'enlever les caillots se formant dans les vaisseaux du cou. Ces traitements et d'autres ciblant les maladies cardiaques peuvent aider à prévenir un arrêt de la perfusion sanguine du cerveau. Les anti-



Un AVC survient lorsqu'un vaisseau sanguin qui apporte oxygène et nutriments au cerveau éclate ou est obstrué par un caillot de sang, comme représenté dans le coin supérieur gauche de l'image. Ce manque de sang conduit à une cascade d'anomalies neurochimiques qui peuvent entraîner la mort des cellules en quelques minutes. Des radicaux libres sont libérés, endommageant les cellules endothéliales de la paroi des vaisseaux et les mitochondries des neurones. Normalement, le corps arrive à éliminer les radicaux libres, mais lors d'un AVC, l'endommagement des cellules endothéliales conduit à une production beaucoup plus importante ne pouvant être maîtrisée et qui touche alors le tissu cérébral. Selon son emplacement, l'AVC peut entraîner des problèmes différents, comme une paralysie d'un côté du corps ou la perte de la parole.

coagulants préviennent la formation de caillots pouvant atteindre le cerveau et déclencher un AVC.

D'autres thérapies expérimentales, toujours à l'étude, peuvent conduire à des améliorations encore plus importantes dans le futur. Certaines stratégies efficaces dans les études animales ciblent des mécanismes à l'intérieur même du neurone. De cette façon, le cercle vicieux d'une détérioration locale, dans la zone ischémique, suivie d'un élargissement de la mort neuronale à d'autres régions proches peut être ralenti.

De nouvelles données cliniques suggèrent que, suite à un AVC affectant l'utilisation d'un bras, favoriser l'utilisation de ce bras en restreignant celle du bras non affecté peut aider la récupération fonctionnelle. Une autre possibilité prometteuse pour améliorer la récupération après un AVC concerne l'utilisation de cellules souches neurales. Certaines études chez l'animal ont montré que l'injection de cellules souches permet une certaine récupération même si l'injection est pratiquée plusieurs jours après l'accident. L'administration de facteurs de croissance pourrait encore accroître les bénéfices de la transplantation des cellules souches. Il faut maintenant étudier si de telles thérapies peuvent être appliquées à l'homme.

Traduction : Etienne Audinat, Université Paris Descartes, Paris