



NEUROSTIMULATION DANS LE CLUSTER HEADACHE (ou algie vasculaire de la face)

**Etude de l'effet thérapeutique et des mécanismes d'action
dans les formes chroniques pharmacorésistantes**

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Médicales

Delphine MAGIS

Promoteur : Jean Schoenen

2010-2011

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer mes plus profonds remerciements à mon promoteur le Professeur Schoenen. Je le connais depuis plus de 10 ans maintenant puisque j'ai débuté comme étudiant-chercheur dans son laboratoire au sortir de ma deuxième candidature en 1999, alors qu'il venait de reprendre la Chaire de Neuroanatomie. A la fois chercheur passionné et brillant clinicien, spécialiste en céphalées mondialement connu, il m'a donné le goût de la recherche et de la Neurologie, en particulier de l'étude des céphalées, souvent considérées (à tort) comme un « parent pauvre » de la discipline. Fraîchement diplômée Docteur en Médecine et débutant ma spécialisation en Neurologie, il m'a incitée à m'inscrire en école de doctorat et n'a cessé de m'encourager à poursuivre ce travail. Qu'il soit assuré de ma reconnaissance.

Mes secondes pensées vont vers le Professeur Maertens de Noordhout, mon président de comité de thèse. J'ai la chance de travailler sous ses bienveillants auspices depuis 2009 comme médecin spécialiste dans le Service Universitaire de Neurologie au CHR Citadelle de Liège. Clinicien et électrophysiologiste hors pair, il m'a non seulement donné l'opportunité matérielle de rédiger ce travail, mais m'a également prodigué maints conseils lors de la rédaction d'articles et de cette thèse, avec l'humilité et la finesse qui le caractérisent.

Je souhaite ensuite remercier les médecins-chercheurs que j'ai eu successivement l'occasion de côtoyer au laboratoire, pour tous les bons moments, scientifiques ou non, passés ensemble. En premier lieu Gianluca « Pasquale » Coppola, Laura Di Clemente et Michel Vandenheede, devenus des amis. Ensuite Anna Ambrosini qui m'a prise sous son aile en 1999, Marta Allena, Monica Bolla, Pierre-Yves Gérardy et Simona Sava.

Je désire aussi remercier Madame Marie-Aurélié Bruno et le Professeur Steven Laureys du Coma Science Group (Centre de Recherche du Cyclotron de l'ULg) pour leur aide indispensable dans l'analyse des données TEP, ainsi que les Docteurs Jean-Michel Remacle, Micheline Mouchamps et Frédéric Belle du Service de Neurochirurgie du CHR Citadelle, qui ont réalisé les implantations des neurostimulateurs et procèdent au remplacement des batteries.

Le laboratoire des céphalées ne serait rien sans ses piliers, experts techniques, informaticiens et Mac Gyvers à leurs heures, Victor De Pasqua et Pascale Gérard, qui ont écolé et aident encore des générations de chercheurs depuis plus de 20 ans : un grand merci.

Je remercie également les membres de mon comité de thèse : le Docteur Dominique Dive, le Professeur Roland Hustinx, le Professeur Gustave Moonen – chez qui j'ai eu la chance d'effectuer ma spécialisation en neurologie - et le Docteur Jean-Louis Pépin.

Enfin, ce travail n'aurait jamais vu le jour sans l'amour, l'optimisme et les encouragements constants de mon époux Vincent et de nos filles Alix et Blandine, nées durant ce doctorat. Je remercie également mes parents, mes famille et belle-famille pour leur soutien et l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail.

Résumé

Le cluster headache (ou algie vasculaire de la face) est une céphalée primaire dont la prévalence avoisine celle de la sclérose en plaques et qui touche préférentiellement les hommes. Les crises sont caractérisées par la présence d'une douleur périorbitaire unilatérale extrêmement violente associée à des signes autonomes au niveau de l'œil ipsilatéral. L'évolution classique de cette céphalée, à l'origine de la terminologie anglaise « céphalées en grappes », est épisodique, mais 10% des patients ont ou développent au fil du temps une forme chronique, c'est-à-dire qu'ils n'ont plus de rémissions d'une durée supérieure à 1 mois. Parmi ces patients chroniques, certains deviennent résistants aux traitements prophylactiques médicamenteux : on parle alors de cluster headache chronique « réfractaire » (CHCr). Durant les dernières décennies, diverses procédures thérapeutiques alternatives plus ou moins invasives visant le nerf trijumeau ou les efférences parasympathiques ont été essayées pour soulager ces patients, hélas sans résultat durable ou au prix de séquelles neurologiques permanentes.

Un nouvel espoir est né il y a une dizaine d'années suite aux résultats encourageants obtenus chez un premier patient souffrant de CHCr traité par neurostimulation profonde hypothalamique, résultats confirmés par une étude pilote liégeoise sur 5 patients. Toutefois, cette technique reste invasive et non dépourvue de risques, notamment d'hémorragie cérébrale. C'est la raison pour laquelle nous avons consacré notre travail à une autre technique de neurostimulation, moins périlleuse, la stimulation du nerf grand occipital (ONS), dont nous avons étudié dans cette thèse les effets cliniques à moyen et long termes, ainsi que le mode d'action.

Entre 2005 et 2009 nous avons recruté en tout 15 patients souffrant de CHCr pour implantation d'une électrode de stimulation « en barrette » comportant 4 points de contact (Medtronic 3587A Resume II) du côté des crises. Les 8 premiers patients ont fait l'objet

d'une première synthèse après un suivi moyen de 15.1 mois. Deux patients étaient asymptomatiques, 3 avaient une réduction de la fréquence des crises d'environ 90%, 2 de 40%, tandis que le dernier n'avait pas supporté les paresthésies induites par la stimulation et avait éteint son stimulateur. Aucun effet secondaire majeur n'a été constaté, et nous avons inclus 7 patients supplémentaires dont la synthèse à long terme (jusqu'à 5 ans d'ONS) confirme l'efficacité et la bonne tolérance de la technique. Onze patients ont une amélioration en fréquence excédant 90%, 60% d'entre eux restant en outre asymptomatiques durant des périodes prolongées. L'ONS n'a eu aucun effet sur l'intensité des crises. Comme particularités cliniques, nous avons noté durant l'ONS la survenue de crises autonomes non douloureuses du côté habituel et implanté du cluster headache, ainsi que de rares crises typiques du côté opposé. Les effets secondaires les plus fréquents sont la déplétion de la batterie nécessitant son remplacement (64% des patients) ainsi que des infections locales de l'électrode implantée immédiates ou différées (20%). Une réduction du traitement prophylactique médicamenteux n'a été possible que chez 29% des patients.

Nous avons étudié le mécanisme d'action de l'ONS de deux manières : par des enregistrements neurophysiologiques (algométrie et réflexe de clignement nociceptif), et par neuroimagerie fonctionnelle (tomographie à émission de positons au 18-FDG). Ces études montrent pour la première fois que l'hypothalamus postérieur, connu pour s'activer pendant la crise, reste hypermétabolique même en dehors des crises dans le cluster headache chronique. Elles suggèrent surtout que l'ONS exerce son bénéfice via un processus central de neuromodulation lente au sein de la « neuromatrice de la douleur », et via l'activation du gyrus cingulaire antérieur périgénual, point de départ d'un système de contrôle antalgique descendant, utilisant les opioïdes endogènes. Il ne semble pas y avoir d'effet antinociceptif direct au niveau du noyau spinal du trijumeau et l'ONS ne modifie pas l'hyperactivité hypothalamique, ce qui explique sans doute pourquoi les crises resurgissent dans les jours qui suivent l'arrêt du neurostimulateur.

En conclusion, nous avons démontré dans une étude ouverte l'efficacité et la bonne tolérance de l'ONS en tant que traitement prophylactique du CHCr. Cette technique de neuromodulation a l'avantage d'être peu invasive, non mutilante et dénuée d'effets indésirables sévères. L'étude de son mode d'action par neurophysiologie et neuroimagerie fonctionnelle montre que l'ONS n'est pas un traitement curatif mais palliatif du CHCr, puisqu'elle agit via sur des aires cérébrales impliquées dans le contrôle descendant de la douleur, mais non sur l'hypothalamus qui est censé être impliqué de manière plus causale dans la genèse des crises douloureuses et des signes autonomes associés.

Summary

Cluster headache is a primary headache disorder belonging to the so-called “trigeminal autonomic cephalalgias”. Its prevalence is close to that of multiple sclerosis and it affects more males than females. Attacks are characterized by severe unilateral periorbital pain associated with ipsilateral autonomic signs. The classical, most frequent form is episodic with a circannual periodicity with bouts of attacks alternating with periods of complete remission. Unfortunately, 10% of patients have or develop a chronic form with time, i.e. they have no remissions lasting at least 1 month (CCH). Among these chronic patients, some become resistant to prophylactic drugs and are considered as refractory (rCCH). They are severely disabled and often suicidal. Various alternative, mostly destructive, procedures have been tempted to relieve these patients over the last decades, targeting the trigeminal nerve or the parasympathetic outflow, but none provided sustained relief, or some relief was achieved at the expense of permanent neurological deficits.

New hope arose ten years ago when spectacular results were obtained in a rCCH patient treated by deep hypothalamic neurostimulation. These results were confirmed by a pilot study of 5 rCCH patients performed at our Research Centre. However, this technique is invasive and not riskless, as it may cause cerebral haemorrhage. This is the reason why we turned to a less hazardous technique, occipital nerve stimulation (ONS). We studied its therapeutic effects and tolerance over the middle and the long term, as well as its mode of action.

Between 2005 and 2009 we enrolled in total 15 patients suffering from rCCH for unilateral implantation of a paddle style lead with 4 electrode plots (Medtronic 3587A Resume II) on the side of the headache. Results in the first 8 patients were summarized after a mean follow-up of 15.1 months. Two patients were pain-free, 3 had a reduction of attack frequency by 90%, 2 by 40%, while another patient did not tolerate the paraesthesias

induced by ONS and switched the stimulator off. No major side effects were reported. Hence, we included 7 additional patients. Their long-term follow-up (up to 5 years ONS) confirms the excellent efficacy and tolerance of ONS: 11 patients have a $\geq 90\%$ improvement in attack frequency and 60% have pain-free periods of several months. ONS has no significant effect on pain intensity of remaining attacks. Clinical peculiarities associated with the treatment are non painful autonomic attacks on the cluster side, and transient switching of attacks to the opposite side. The most frequent side effects were battery depletion and replacement (64%) as well as immediate or delayed local infections of the implanted material (20%). Only 29% of patients were able to reduce their preventive drug treatment.

We studied the mechanisms of action of ONS in two ways: first with neurophysiological recordings (algometry and nociception-specific blink reflex), and second with functional neuroimaging (positron emission tomography with 18-FDG). These studies show for the first time that the posterior hypothalamus, known to be hyperactive during attacks, is hypermetabolic between attacks in rCCH patients. Moreover, they suggest that ONS exerts its benefit through slow central neuromodulation of the “pain neuromatrix”, and via activation of the perigenual anterior cingulate gyrus that is involved in a top-down opioidergic pain control system. ONS has no detectable antinociceptive effect on spinal trigeminal nucleus and does not modify the hypothalamic hypermetabolism, which probably explains the recurrence of attacks within days after stimulator arrest.

To summarize, we have demonstrated in an open, non-controlled but prospective long term study the therapeutic efficacy and good tolerance of ONS as a preventive treatment of rCCH. This neuromodulation method has the advantage of being minimally invasive, riskless, and devoid of serious side effects. Our neurophysiological and neuroimaging studies of its mechanisms of action show that ONS acts on pain control systems, but not on the posterior hypothalamus that is supposed to be more causally related to the occurrence of cluster attacks and autonomic symptoms.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction : le Cluster Headache

- 1.1 Historique de la maladie**
- 1.2 Description**
- 1.3 Diagnostic différentiel**
- 1.4 Epidémiologie et génétique**
- 1.5 Etat des connaissances sur la physiopathologie**
- 1.6 Traitements médicamenteux**
 - 1.6.1 Traitements de crise
 - 1.6.2 Traitements prophylactiques
- 1.7 Forme chronique résistante : définition et alternatives thérapeutiques non médicamenteuses existantes**
 - 1.7.1 Définition d'une céphalée réfractaire
 - 1.7.2 Alternatives thérapeutiques invasives « périphériques »

II. La neurostimulation

- 2.1 La neurostimulation cérébrale profonde (DBS)**
 - 2.1.1 Principe et bases physio(patho)logiques
 - 2.1.2 Expérience liégeoise :
 - Efficacité
 - Suivi à long terme (données personnelles)
 - Effets secondaires
 - Mode d'action : réflexes nociceptifs et test à la nitroglycérine
 - 2.1.3 Confrontation aux résultats de la littérature et discussion
 - Efficacité
 - Effets secondaires
 - Mode d'action
 - Coûts
 - 2.1.4 Résumé et constatations
- 2.2 La neurostimulation sous-occipitale (ONS)**
 - 2.2.1 Bases physio(patho)logiques de la technique
 - 2.2.2 Etude clinique (données personnelles)

- Population et méthode
- Résultats :
 - a) Etude pilote de 8 patients
 - b) Suivi à long terme de 15 patients
- Conclusions préliminaires sur l'effet thérapeutique
 - Confrontation aux données de la littérature
 - Comparaison avec la DBS
 - L'ONS : un effet placebo ?

2.2.3 Etude du mécanisme d'action de l'ONS (données personnelles)

- Résultats neurophysiologiques
- Etude du mode d'action par TEP au 18-FDG
- Conclusions préliminaires concernant le mécanisme d'action
 - Conclusions « neurophysiologiques »
 - Conclusions de la neuroimagerie fonctionnelle

III. Conclusions générales et perspectives

3.1 Conclusions cliniques

3.2 Conclusions physiopathologiques

3.3 Perspectives

- Optimisation de la cible stéréotaxique de la DBS
- Stimulation électrique transcutanée
- Stimulation percutanée du nerf sus-orbitaire
- Stimulation combinée
- Stimulation du ganglion sphéno-palatinal
- Stimulation du nerf vague
- Autres techniques de neuromodulation

IV. Bibliographie

V. Annexes

LISTE DES ABREVIATIONS

- AUC : aire sous la courbe
- CCA : cortex cingulaire antérieur
- CCAP : cortex cingulaire (antérieur) périgénuat
- CH : cluster headache
- CHCr : cluster headache chronique réfractaire au traitement médicamenteux
- DBS : stimulation cérébrale profonde
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- IRMf : IRM fonctionnelle
- LTD : dépression à long terme
- LTP : potentiation à long terme
- MBV : morphométrie basée sur les voxels
- nsBR : réflexe de clignement nociceptif
- ONS : stimulation du nerf grand occipital
- RVM : partie rostroventrale médiane du bulbe
- SGP : substance grise périaqueducale
- SNS : stimulation du nerf susorbitaire
- SPGS : stimulation du ganglion sphéno-palatinal
- SUNCT : Short Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing
- TAC : céphalées trigéminales autonomes
- TEP: tomographie par émission de positons
- TENS : stimulation électrique transcutanée de nerf
- VNS : stimulation du nerf vague



Au fil du temps, les douleurs faciales qui font l'objet de ce travail ont reçu des dénominations diverses suivant l'épicentre de la douleur, les signes associés ou les mécanismes étiopathogéniques supposés : érythroprosopalgies de Bing, céphalées de Horton, céphalées histaminique, névralgies migraineuses ou ciliaires de Harris, névralgies pétreuses de Gardner, érythromélgies de la tête, névralgies spéno-palatines, de Vidien, de Charlin ou de Sluder, hémicrânes périodiques neuralgiformes...

Dans la communauté médicale Française, le terme « algies vasculaires de la face » est communément utilisé, mais chez bon nombre de patients la douleur dépasse le territoire facial, et il est de plus en plus évident que le primum movens de la maladie est neuronal et non vasculaire. Nous avons dès lors opté pour la terminologie anglo-saxonne qui est maintenant internationalement adoptée, rappelle le décours temporel si typique de la maladie et ne préjuge pas de la pathogénie, à savoir « cluster headache » (CH) et nous l'utiliserons tout au long de ce mémoire.

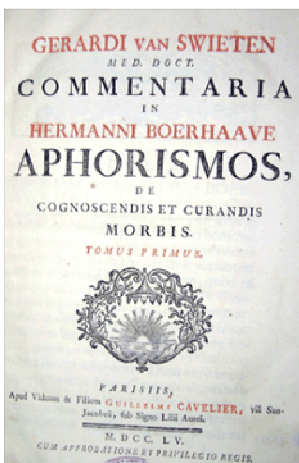
1.1 Historique

La première trace historique du CH dans la littérature est un sujet de controverse. Les praticiens de l'Antiquité font certes mention de céphalées dans leurs écrits, mais aucune n'a les caractéristiques évoquant la maladie. Il faut attendre le XVIIème siècle pour obtenir des descriptions plus pathognomoniques, avec Nicolaas Tulp (1641) – immortalisé dans le tableau de Rembrandt « La leçon d'anatomie » - puis Thomas Willis (1672), qui ont relaté le cas de patients souffrant de céphalées récurrentes remarquables de par leur caractère fixe au cours du nycthémère (1-3).



Figure 1 Rembrandt van Rijn. « *La leçon d'Anatomie du Dr Nicolaas Tulp* » (1632).

En 1745, Gerardi van Swieten, médecin particulier de l'impératrice Marie-Thérèse d'Autriche, publie dans ses *Commentaria in Hermannii Boerhaave Aphorismos* ce qui est considéré par beaucoup comme étant la première description du CH épisodique *sensu stricto*, car remplissant tous les critères anamnestiques de la maladie selon l'International Headache Society (4-5) :



« Un homme d'âge moyen, robuste et en bonne santé, était frappé chaque jour à la même heure d'une douleur susorbitaire gauche, à l'endroit où le nerf quitte l'os frontal ; après un court moment l'œil gauche commençait à rougir et les larmes à couler ; il avait alors la sensation que son œil jaillissait hors de l'orbite et la douleur était d'une telle intensité qu'il en devenait fou. Après quelques heures tout ce mal cessait et l'œil reprenait son apparence normale. »

En 1747, Joannes Christoph Ulricus Oppermann décrit l'*Hemicrania Horologica*.

Au XXème siècle, en 1926, Wilfred Harris, un neurologue londonien intéressé par le phénomène des névralgies, effectue l'une des premières descriptions complètes de la céphalée, qu'il nomme alors « névralgie migraineuse » (*migrainous neuralgia*). Outre l'aspect descriptif clinique, il mentionne l'efficacité de l'ergotamine en traitement de crise (6). En 1939 et les années qui suivent, Bayard T. Horton (1895-1980) décrit les signes et symptômes du CH, qu'il considère comme étant une variante de migraine, donc une pathologie liée à une vasodilatation douloureuse des vaisseaux (7).

Il l'appelle alors « céphalée histaminique » en référence à l'histamine qui est à l'époque l'un des seuls vasodilatateurs connus, et dont l'injection en sous-cutané déclenche des crises chez certains patients. Le terme « céphalée de Horton » sera ensuite employé par ses disciples en guise d'hommage.



Figure 2 BT Horton

Horton néglige toutefois l'une des principales caractéristiques de la pathologie, à savoir le caractère circadien des symptômes (8). C'est finalement l'appellation de « cluster » proposée par Kunkle et collègues (9) qui l'emportera. Cette céphalée hors du commun et dans un premier temps relativement orpheline fera ensuite l'objet d'un intérêt croissant, avec notamment mise en place d'un « Cluster Club » dans les années 1970 par Ottar Sjaastad (10).

Parmi les « cluster » célèbres, on retiendra Franz Kafka (11) et peut-être Harry Potter, même si les céphalées dont souffre ce dernier sont le plus souvent de nature migraineuse (12).



1.2 Description

Le CH est une céphalée primaire, appartenant au groupe des céphalées dites « trigéminales autonomes » (puisque s'accompagnant de symptômes autonomes du côté de la douleur), dont il constitue la forme la plus fréquente.

Les cliniciens ancestraux avaient déjà mis en exergue deux des caractéristiques les plus remarquables de cette terrible maladie qu'est le CH : premièrement la douleur, une des plus violentes qui soit, et d'après certaines patientes pire qu'un accouchement (cité dans (13)), ensuite la (fréquente) périodicité de la maladie au cours du nyctémère et des saisons (céphalées en grappes ou « cluster »).

La symptomatologie du CH est bien codifiée dans la 2^{ème} édition de la Classification Internationale des Céphalées (ICHD-II code 3.1 ; 3.1.1 pour la forme épisodique, 3.1.2 pour la forme chronique – vide infra) (4). Le diagnostic peut être suspecté chez les patients souffrant de crises douloureuses orbitaires, périorbitaires et/ou temporales unilatérales

d'intensité sévère, s'accompagnant d'au moins un des signes suivants (ipsilatéral à la douleur) : injection conjonctivale/larmolement, congestion nasale et/ou rhinorrhée, œdème palpébral, sudations faciales profuses, myosis et/ou ptosis, agitation motrice ; les crises durant entre 15 et 180 minutes sans traitement et survenant à une fréquence de une 1 jour sur 2 jusqu'à 8 par jour. Un minimum de 5 crises est nécessaire afin d'affirmer le diagnostic ; l'anamnèse, l'examen clinique et l'imagerie cérébrale excluant toute autre pathologie sous-jacente (4).



Figure 3 Crise de cluster headache gauche avec les signes autonomes caractéristiques.

Généralement la céphalée est donc strictement unilatérale, mais un changement de côté est décrit dans 15% des cas (14). Il arrive également que certains sujets ne fassent en tout et pour tout qu'une seule série de crises sur leur vie ; et chez 3% il n'y a pas de signes autonomes (15).

Environ 10 à 15% des patients souffrent d'une forme chronique (3.1.2), c'est-à-dire qu'ils présentent des crises depuis plus d'un an sans rémission, ou avec des intervalles libres inférieurs à 1 mois. Ces formes chroniques peuvent apparaître de novo, ou être le résultat d'une évolution naturelle défavorable d'un cluster épisodique. Alternativement, les patients peuvent également passer d'une forme chronique à une forme épisodique.

Tableau 1. Critères diagnostiques du CH selon la 2nde classification internationale des céphalées de 2004 - ICHD-II**3.1 Cluster headache**

A. Au moins 5 crises remplissant les critères B à D

B. Douleur périorbitaire sévère ou très sévère, unilatérale, de topographie orbitaire, supraorbitaire et/ou temporale, durant entre 15 et 180 minutes si non traitée

C. Céphalée s'accompagnant d'au moins une des caractéristiques suivantes :

1. Injection conjonctivale et/ou larmoiement ipsilatéral
2. Congestion nasale et/ou rhinorrhée ipsilatérale
3. Œdème palpébral ipsilatéral
4. Sudation faciale ou frontale ipsilatérale
5. Myosis et/ou ptosis ipsilatéral
6. Acatheisie, agitation

D. Crises survenant à une fréquence d'1 jour sur 2 à 8 par jour

E. Symptômes non attribuables à une autre pathologie

3.1.1 Cluster headache épisodique

A. Remplit les critères A à E de 3.1

B. Au moins 2 périodes durant 7 à 365 jours et séparées par des rémissions > 1 mois

3.1.2 Cluster headache chronique

A. Remplit les critères A à E de 3.1

B. Crises durant depuis plus d'un an sans rémission ou avec des rémissions < 1 mois

1.3 Diagnostic différentiel du CH

Le diagnostic différentiel est avant tout clinique.

Il convient dans un premier temps de différencier le CH des autres grands types de céphalées primaires : la migraine (ICHD-II code 1) et la céphalée de tension (ICHD-II code 2) (4).

La migraine est plus fréquente que le CH puisqu'elle touche environ 15% de la population, et possède une prépondérance féminine. Les crises de migraine durent en moyenne plus longtemps (quelques heures à plus d'une journée), et surviennent souvent de manière récurrente sans avoir l'aspect cyclique saisonnier retrouvé dans le CH. Le caractère (péri)menstruel des crises est assez suggestif d'une céphalée migraineuse. La latéralisation

stricte de la douleur est peu typique d'une migraine, souvent la céphalée est à bascule (d'une crise à l'autre ou lors d'une même crise), ou se bilatéralise. Pendant la crise migraineuse, le patient a tendance à s'isoler au calme et à économiser ses mouvements ce qui contraste avec l'agitation psychomotrice de la crise de CH. La présence de prodromes de type aura visuelle ou visuosensitive typique oriente vers une migraine, mais une aura peut exceptionnellement précéder une crise de CH (16). Finalement, les signes autonomes ipsilatéraux à la douleur, si caractéristiques de la crise de CH, peuvent aussi accompagner certaines formes de migraines (anciennement désignée sous le terme de migraine « rouge »), mais sont alors moins prononcés et constants.

Tableau 2. Comparaison de la migraine et du CH.

Migraine	CH	Caractéristiques communes
Absence de périodicité (hors menstruations)	Périodicité (quotidienne et annuelle)	Handicap Alcool favorise les crises
Crises >4h F>H	Crises <3h H>F	Efficacité des triptans
Prostration, calme	Agitation psychomotrice	
Symptômes autonomes peuvent être présents mais moins typiques et moins constants	Symptômes autonomes typiques	
Douleur modérée à sévère	Douleur (très) sévère	
Uni ou bilatérale	Unilatéral	
Sensoriphobie et signes digestifs	Photophobie ipsilatérale ; signes digestifs exceptionnels	
Influencée par les variations oestrogéniques	Effet oestrogénique absent	

La distinction avec une céphalée de tension est plus aisée, puisque cette dernière est souvent bilatérale, de moindre intensité et ne s'accompagne pas de manifestations autonomes ni de sensoriphobie ou signes digestifs.

Dans un second temps, le diagnostic différentiel doit être effectué entre le CH et les autres céphalées trigéminales autonomes, bien que ces dernières soient plus rares : il s'agit de

l'hémicrânie paroxystique (code ICHD-II 3.2, formes épisodique et chroniques) et du SUNCT (Short Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing, code 3.3). Il est important de les reconnaître car leur traitement a des aspects spécifiques.

Tableau 3. Comparaison entre les différents types de céphalées trigéminales autonomes

	Cluster headache	Hémicrânie paroxystique	SUNCT
Sex ratio H/F	3/1	1/2	2/1
Durée des crises	15-180 minutes	2-30 minutes	5-240 secondes
Fréquence des crises	1-2 par jour jusque 8 par jour	5-40 par jour	3-200 par jour
Périodicité	Forme épisodique pouvant être saisonnière	Episodique ou chronique	Episodique ou chronique
Traitement(s) de 1er choix	Verapamil Lithium	Indomethacine	Antiépileptiques

La durée des symptômes est un point clé dans le diagnostic différentiel, puisque ces crises sont en moyenne plus brèves que celles de CH (5-240 secondes pour le SUNCT, 2-30 minutes pour l'hémicrânie paroxystique). L'hémicrânie paroxystique est plus fréquente chez les femmes et sa résolution complète sous traitement par une dose thérapeutique d'indométacine (minimum 150 mg/jour) constitue un critère diagnostique. Il faut toutefois signaler que ce dernier traitement est parfois efficace dans les cas de CH réputés « réfractaires », dont il n'est pas exclu qu'ils constituent une forme intermédiaire entre hémicrânie paroxystique et CH. Quant au SUNCT, il est d'une part très rare, et d'autre part sa principale caractéristique est la fréquence extrêmement élevée des crises (plusieurs centaines par jour), rendant la confusion avec un CH improbable.

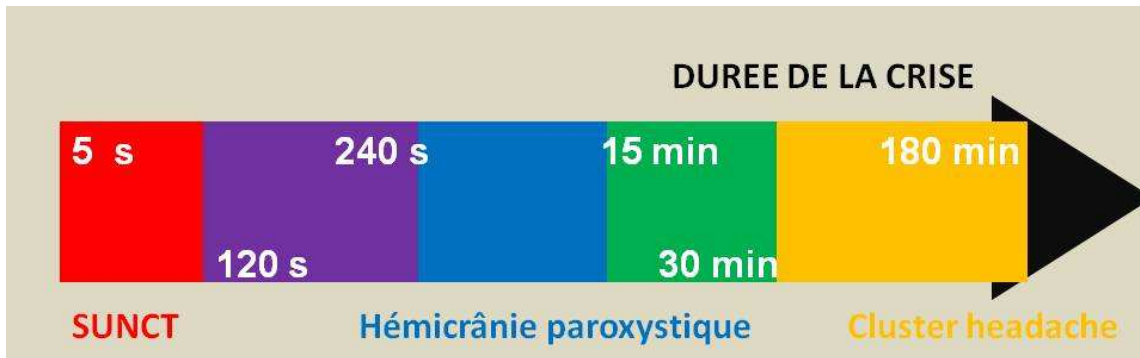


Figure 4 Les céphalées trigéminales autonomes : continuum.

Une fois ces deux premiers pas diagnostiques effectués, il convient de reconnaître les signes et symptômes qui pourraient indiquer qu'il s'agit d'une forme secondaire de CH. D'après les critères de l'IHS, pour qu'une céphalée puisse être reconnue comme secondaire, il faut « une relation temporelle claire entre la survenue ou l'aggravation/l'amélioration significative des crises et une pathologie quelle qu'elle soit, connue pour pouvoir favoriser la survenue de céphalées (4) ». Des « atypies » dans la présentation clinique permettent de suspecter un CH symptomatique : début tardif (> 50 ans), anomalies à l'examen neurologique (par exemple hypoesthésie dans le territoire du trijumeau), fond douloureux persistant entre les crises, absence de périodicité circadienne ou circannuelle, aggravation progressive. Il arrive toutefois que seule l'imagerie permette de distinguer un CH « idiopathique » d'une forme symptomatique (17). Les lésions structurelles les plus fréquemment décrites sont les tumeurs cérébrales bénignes ou malignes, parmi lesquelles la moitié sont des adénomes hypophysaires, ensuite les dissections d'artère carotide - à envisager systématiquement lors d'un premier épisode, mais également vertébrales (moins fréquentes), les malformations vasculaires (anévrismes et malformations artérioveineuses) (17). Certaines céphalées occasionnées par ces lésions peuvent mimer en tous points un CH, allant même jusqu'à répondre au sumatriptan (18-19) ou à présenter une périodicité par exemple. Comme autres entités mimant parfois un CH, on retiendra les processus pathologiques orbitaires, les sinusopathies voire les pulpites dentaires. Beaucoup plus

fréquemment, le patient erre entre différentes spécialités avant d'aboutir in fine chez un neurologue qui affirmera le diagnostic de CH.

D'une façon générale, une attitude raisonnable est de réaliser une imagerie cérébrale (de préférence une IRM avec séquences angiographiques) chez tout patient présentant un CH réfractaire ou des atypies anamnestiques ou cliniques. La littérature la plus récente recommande toutefois de considérer la réalisation d'une imagerie chez tout patient présentant une céphalée trigéminal autonome, a fortiori s'il existe des atypies (17).

Tableau 4. Lésions structurelles pouvant être associées avec des symptômes de céphalées trigéminales autonomes.

Nature de la lésion	Exemples cités dans la littérature
<i>Vasculaire</i>	Dissection d'artère carotide ou vertébrale Anévrysme intracrânien (polygone...) Anévrysme d'artère carotide ou vertébrale Malformation artérioveineuse Maladie de Moya-Moya Thrombophlébite cérébrale Vol sous-clavier
<i>Tumeurs</i>	Adénome hypophysaire Méningiome et autres tumeurs intracrâniennes bénignes Kyste épidermoïde Pseudotumeur orbitaire Astrocytome du tronc cérébral Méningiome cervical Métastases méningées Carcinome du nasopharynx
<i>Autres</i>	Pathologie inflammatoire démyélinisante du SNC Syringomyélie cervicale Sinusite ethmoïdale chronique Corps étranger Aspergillome

Pour terminer, signalons qu'en raison de la localisation et de l'intensité de la douleur, le CH est souvent confondu par des médecins non expérimentés avec la névralgie du trijumeau.

Cette dernière affecte toutefois plus classiquement les territoires des 2^{ème} et 3^{ème} divisions du nerf trijumeau (<5% la 1^{ère} division), la douleur est également fort intense et unilatérale mais s'apparente souvent à une décharge électrique durant quelques secondes, parfois jusque 2 minutes. Les paroxysmes douloureux sont stéréotypés et peuvent être déclenchés par le fait de parler, de manger ou de se raser, ou par l'effleurement de zones dites gâchettes telles que la joue ou un pli nasogénien.

1.4 Epidémiologie et génétique

Le CH survient plus volontiers chez les individus jeunes de sexe masculin (2.5 à 7 hommes pour 1 femme selon les sources). Une méta-analyse récente estime sa prévalence à environ 1 ‰ (20), mais il semble évident que l'affection est sous-diagnostiquée avec notamment un retard parfois considérable avant l'arrivée au diagnostic. Les premiers symptômes surviennent généralement dans la trentaine, mais on rapporte dans la littérature l'existence d'une dizaine de cas d'enfants souffrant de la maladie (21), la plus jeune étant âgée de 2 ans seulement (22), ou à l'opposé d'individus âgés (23). De manière inexplicée, la prévalence du tabagisme est supérieure chez les patients souffrant de CH par rapport à la population générale (24).

On a longtemps considéré qu'il s'agissait d'une affection sporadique, mais les données récentes de la littérature (découlant d'études de jumeaux monozygotes ou de pédigrées familiaux) tendent à suggérer qu'environ 5% des CH seraient hérités selon un mode autosomique, probablement dominant (25). Ainsi, les descendants au premier degré d'un patient souffrant de cluster verraient leur risque relatif de déclarer la maladie augmenter de 5 à 18 fois, tandis qu'il serait majoré de 2 à 3 fois chez les individus descendant au 2^{ème} degré (26).

Les gènes candidats sont nombreux mais les résultats des études de corrélation sont souvent discordants : mutation du mtDNA (27-29), antigènes HLA (30-32), polymorphismes

du CACNA1A (33), ou plus récemment le gène du récepteur 2 à l'hypocrétine (ou orexine) HCRTR2 (34-37). Ce dernier est toutefois prometteur, du fait qu'il serait en outre impliqué dans la modulation des influx nociceptifs par l'hypothalamus postérieur (38), structure-clé de la physiopathologie du CH (voir paragraphe 1.5). Signalons que les gènes des NO synthases (39) (NB : le monoxyde d'azote – NO - est vasodilatateur et les donneurs de NO sont connus comme pouvant être capables de déclencher les crises, de sorte que l'on soupçonne le NO de jouer un rôle dans la physiopathologie des céphalées neurovasculaires) et le gène CLOCK (impliqué dans les rythmes circadiens, (40)) ne seraient pas associés à la survenue du CH chez ces patients.

Tableau 5 Etudes épidémiologiques existantes.. H=homme, F=femme. Adapté de Fischera, Cephalgia 2008.

Auteur	Année	Pays	Taille de la population	Nb de patients atteints	Prévalence (P) /Incidence (I) par 100.000	Sex ratio (H/F)	Remarques
Ekbon	1978	Suède	9.803	9	92 (P)	-	juste H
D'Alessandro	1986	San Marino	21.792	15	69 (P)	14	
Rasmussen	1991	Danemark	740	1	135 (P)	-	non précisé
Mitsikostas	1994	Grèce	449	0	0 (P)	-	
Swanson	1994	USA	6.476	23	10 (I)	3.6	
Tekle Haimanot	1995	Ethiopie	15.500	5	32 (P)	-	non précisé
Alders	1996	Malaisie	595	0	0 (P)	-	
Pereira	1999	Portugal	2.008	2	100 (P)	-	juste H
Tonon	2002	San Marino	26.628	15	56 (I)	-	juste H
Sjaastad	2003	Norvège	1.838	7	381 (P)	6	
Katsarava	2004	Allemagne	3336	4	119 (P)	3	
Torelli	2005	Italie	7.522	21	279 (P)	1.3	
Black	2005	USA	9.837	4	2 (I)	-	juste H
Black	2005	USA	9.837	26	10 (I)	4.2	
Ekbon	2006	Suède	31.750 jumeaux	45	144 (P)	4.6	
Evers	2007	Allemagne	1312	2	150 (P)	-	juste H

1.5 Etat des connaissances sur la physiopathologie

Les hypothèses physiopathologiques découlent avant tout d'observations cliniques complétées d'examens paracliniques (prélèvements sanguins, imagerie...), et se doivent d'intégrer les caractéristiques principales du CH :

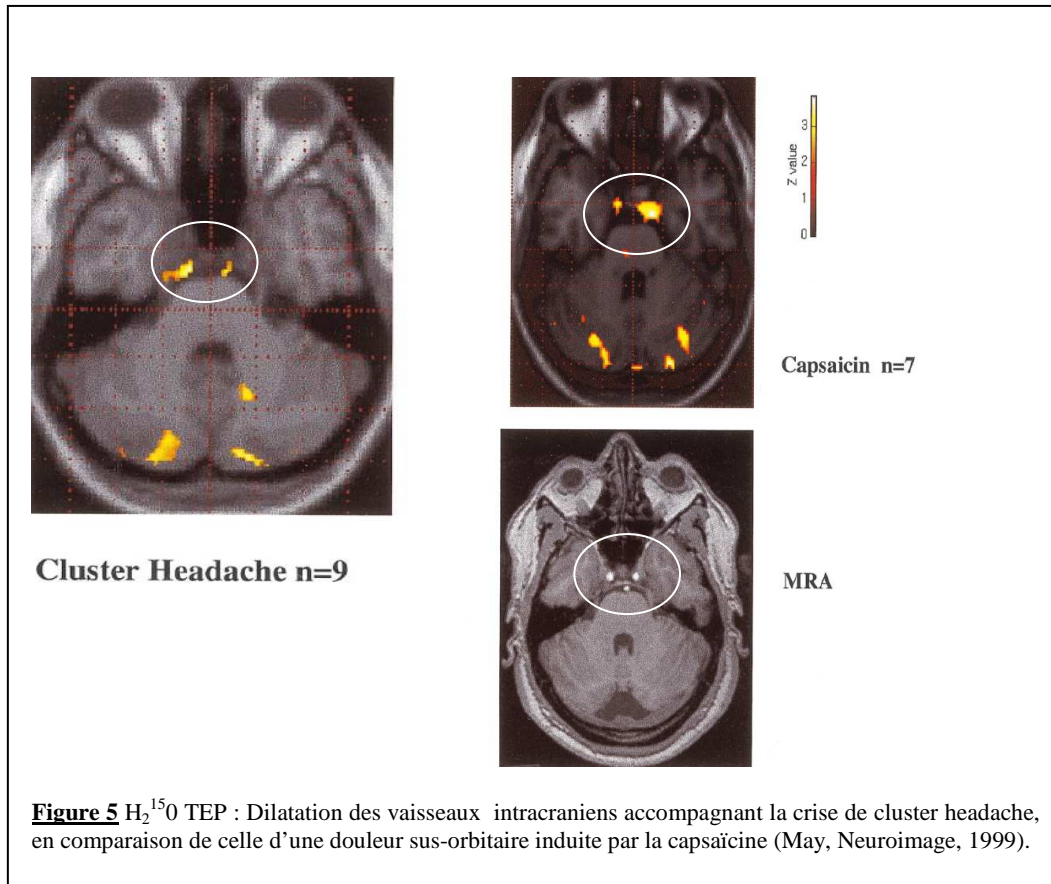
- 1) La topographie de la douleur (1^{ère} branche trigéminal – mais pas uniquement puisque nombre de patients décrivent également une gêne occipitale ou cervicale, voire des douleurs des mâchoires supérieure ou inférieure).
- 2) Les signes autonomes ipsilatéraux (paralysie sympathique et hyperactivité parasympathique), dont il convient de signaler qu'ils sont dissociables de la douleur dans un petit nombre de cas : 3% des patients n'ont en effet pas de signes autonomes (41-42), et inversement des cas de crises autonomes sans céphalées sont décrits après intervention thérapeutique (43).
- 3) Le caractère circadien et circannuel des crises, qui a souvent été négligé.
- 4) Le net dimorphisme sexuel aux dépens des mâles.

Les théories « périphériques »

Le CH a longtemps été considéré comme une forme de migraine, avec pour théorie physiopathologique commune celle de la céphalée «vasculaire», induite par des modifications de calibre des vaisseaux intra- et extracrâniens. Preuve en était par exemple l'efficacité des dérivés de l'ergot sur les 2 types de céphalées.

La vasodilatation des artères intracrâniennes est un processus décrit lors des crises de CH (44), et a été objectivée en imagerie fonctionnelle (45). L'œdème périvasculaire irriterait les fibres sympathiques péricarotidiennes et engendrerait la symptomatologie autonome. La dilatation vasculaire n'est cependant pas spécifique de la pathologie, puisque retrouvée également dans les modèles expérimentaux de céphalées (stimulation des terminaisons

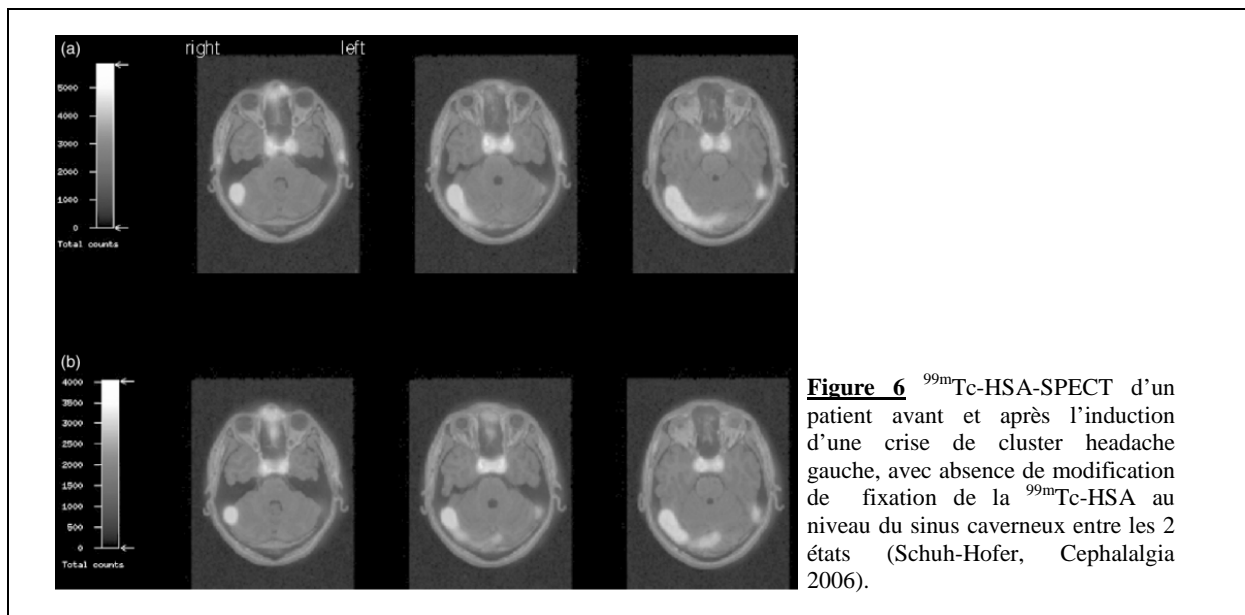
nociceptives de la branche ophtalmique du V par la capsaïcine) (45), et pourrait donc correspondre à un mécanisme physiologique (réflexe trigémino-parasympathique)(44).



Il est également démontré que les substances vasodilatatrices comme l'alcool ou la nitroglycérine ne déclenchent le plus souvent les crises qu'en période de cluster « actif ». Il est donc peu probable que la douleur du CH découle d'un mécanisme de vasodilatation, qui apparaît plutôt en être la résultante.

Fin des années 80, les chercheurs ont proposé une autre théorie qui permettait d'expliquer les 2 grands traits de la maladie – douleur et signes autonomes ipsilatéraux, à savoir une inflammation de la paroi du sinus caverneux, seule région dont l'atteinte est susceptible de léser à la fois les fibres nociceptives A δ et C du nerf ophtalmique (V1), et les fibres sympathiques (et même les quelques fibres parasympathiques qui peuvent accompagner le nerf VI), en tout cas si l'on adopte un point de vue « périphérique » et monolésionnel (46).

Leur hypothèse était soutenue par des descriptions de cluster symptomatiques consécutifs à des lésions structurales de la ligne médiane et surtout péricaverneuses (méningiomes, adénomes hypophysaires...(47)). Toutefois, des phlébographies orbitaires n'ont pas décelé d'anomalies spécifiques au CH par rapport aux autres céphalées (migraines, céphalées de tension...) (48). De même, l'existence d'une inflammation stérile du sinus caverneux devrait théoriquement s'accompagner d'une extravasation locale de protéines plasmatiques, notamment de l'albumine, or des études tomoscintigraphiques à l'albumine marquée (SPECT ^{99m}Tc -HSA) n'ont pas révélé de différence entre les patients atteints de CH et les sujets contrôles, ce qui plaide également contre la théorie « caverneuse » (49-50).



Une autre hypothèse périphérique implique le nerf trijumeau lui-même. On a montré que la concentration plasmatique de CGRP (calcitonin gene-related peptide), un neurotransmetteur abondant au niveau des terminaisons nerveuses trigéminovasculaires, augmentait dans la veine jugulaire des patients en crise du côté de celle-ci (51). Des études récentes ont montré une normalisation du CGRP après administration de sumatriptan ou d'oxygène, ou résolution spontanée de la crise de CH (52). Mais cette particularité est aussi retrouvée dans les crises de migraine (53). L'efficacité remarquable du sumatriptan, un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT(1B/D) (notamment situés sur les muscles lisses des

vaisseaux et en présynaptique sur les terminaisons nerveuses périphériques), dans la crise de CH, pourrait être un autre argument en faveur d'une étiologie trigéminal périphérique, mais elle persiste après section complète du nerf (54). Il est donc plus probable que son action s'exerce plus en amont, au niveau central. Bartsch et al. ont par exemple montré que l'activation par le naratriptan du récepteur sérotoninergique 5HT(1B/1D) dans la substance grise périaqueducule ventrolatérale diminue l'excitabilité des neurones du noyau spinal du trijumeau en réponse à la stimulation dure-mérienne (55).

Il est donc peu vraisemblable que le CH dans sa forme primaire trouve sa source dans une atteinte périphérique, qu'elle soit vasculaire, trigéminal ou mixte.

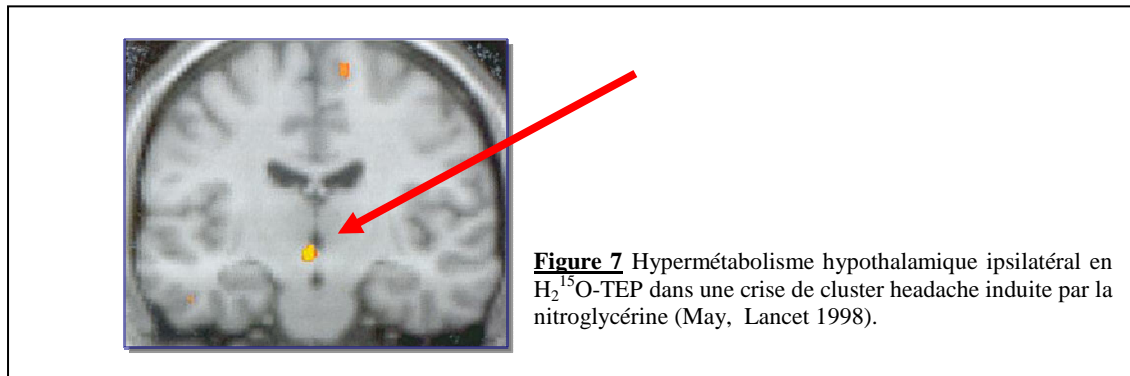
Les théories « centrales »

Le caractère circadien et circannuel du CH dans sa forme épisodique, la plus fréquente, a orienté vers une implication hypothalamique (56). L'hypothalamus joue en effet un rôle-clé dans le maintien de l'homéostasie et le contrôle des biorhythmes: système endocrinien, régulation du système nerveux autonome, alimentation, contrôle de la température interne, cycle veille-sommeil, et enfin comportement sexuel.

Le rôle de l'hypothalamus dans le CH a été dans un premier temps étudié de manière indirecte par le dosage sanguin de différentes hormones. On a ainsi rapporté une diminution des taux de testostérone en période active (57), et un profil nyctéméral irrégulier de la sécrétion d'autres hormones (58). La mélatonine est une hormone d'origine épiphysaire impliquée dans le rythme circadien, dont le profil de sécrétion est modulé par un oscillateur situé dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus ventral, eux-mêmes influencés par des afférences rétino-hypothalamiques directes en provenance des neurones rétinien à mélanopsine. Il a été démontré que la périodicité de sa sécrétion était abolie chez les patients souffrant de CH, et qu'elle avait une modeste efficacité comme traitement prophylactique (revue dans (59)). Un autre argument indirect en faveur d'une participation hypothalamique était l'efficacité du carbonate de lithium en prévention des crises

spontanées, remarquée dès les années 1970 (60). Le lithium exerce son action via des mécanismes centraux et il est notamment démontré qu'il agit au niveau hypothalamique en modulant les régions impliquées dans les rythmes circadiens, ce qui expliquerait en partie son bénéfice dans la dépression bipolaire.

L'avènement de l'imagerie fonctionnelle a permis d'objectiver plus directement l'activation hypothalamique dans le CH en tomographie à émission de positons (TEP), ipsilatérale à la douleur, que les crises soient induites par la nitroglycérine (61) ou spontanées (62).



Ces résultats ont été confirmés par d'autres techniques de neuroimagerie, à savoir la « voxel-based morphometry » (VBM) (63), la spectroscopie IRM (64) et l'IRM fonctionnelle (IRMf) (65). Cette activation n'est cependant pas spécifique du CH puisqu'elle a également été décrite dans d'autres céphalées primaires comme le SUNCT (66) ou la migraine (67), mais aussi dans d'autres types de douleurs (68-69). Il est intéressant de signaler qu'elle n'a pas été retrouvée chez un patient souffrant de SUNCT symptomatique sur tumeur du tronc cérébral (70).

L'implication de l'hypothalamus dans la modulation de la douleur est connue depuis longtemps par les études in vitro et in vivo de destruction ou de stimulation de différentes régions hypothalamiques (71-75). Il possède de multiples connections avec différentes structures corticales (dont le cortex cingulaire antérieur et l'insula) mais également avec différentes entités plus rostrales, parmi elles le noyau spinal du trijumeau. L'étude de cette boucle « trigémino-hypothalamique » semble primordiale pour la compréhension de la physiopathologie du cluster headache. Elle concernerait plus particulièrement

l'hypothalamus postérieur, dont l'action modulatrice sur les structures trigéminales a été suggérée via l'effet de l'orexine chez l'animal : l'injection d'orexine A ou B dans l'hypothalamus postérieur du rat était capable de moduler la réponse du noyau spinal du trijumeau à une stimulation douloureuse dans le territoire du V1 – supraorbitaire ou durale (38). Son existence a ensuite été suggérée chez des patients souffrant de CH (76). Dans cette dernière étude, 10 patients souffrant de CH chronique et ayant bénéficié avec succès de neurostimulation hypothalamique profonde (DBS, vide infra) ont subi un examen par TEP scanner ($H_2^{15}O$), qui a démontré l'activation ipsilatérale des noyau et ganglion du trijumeau lors de l'allumage du neurostimulateur hypothalamique (76). Il s'agit de la première démonstration de l'existence de connexions fonctionnelles entre l'hypothalamus postérieur et les structures trigéminales chez l'homme. Par ailleurs, le noyau spinal du trijumeau a des projections sur l'hypothalamus, comme l'ensemble des voies médiales nociceptives (77).

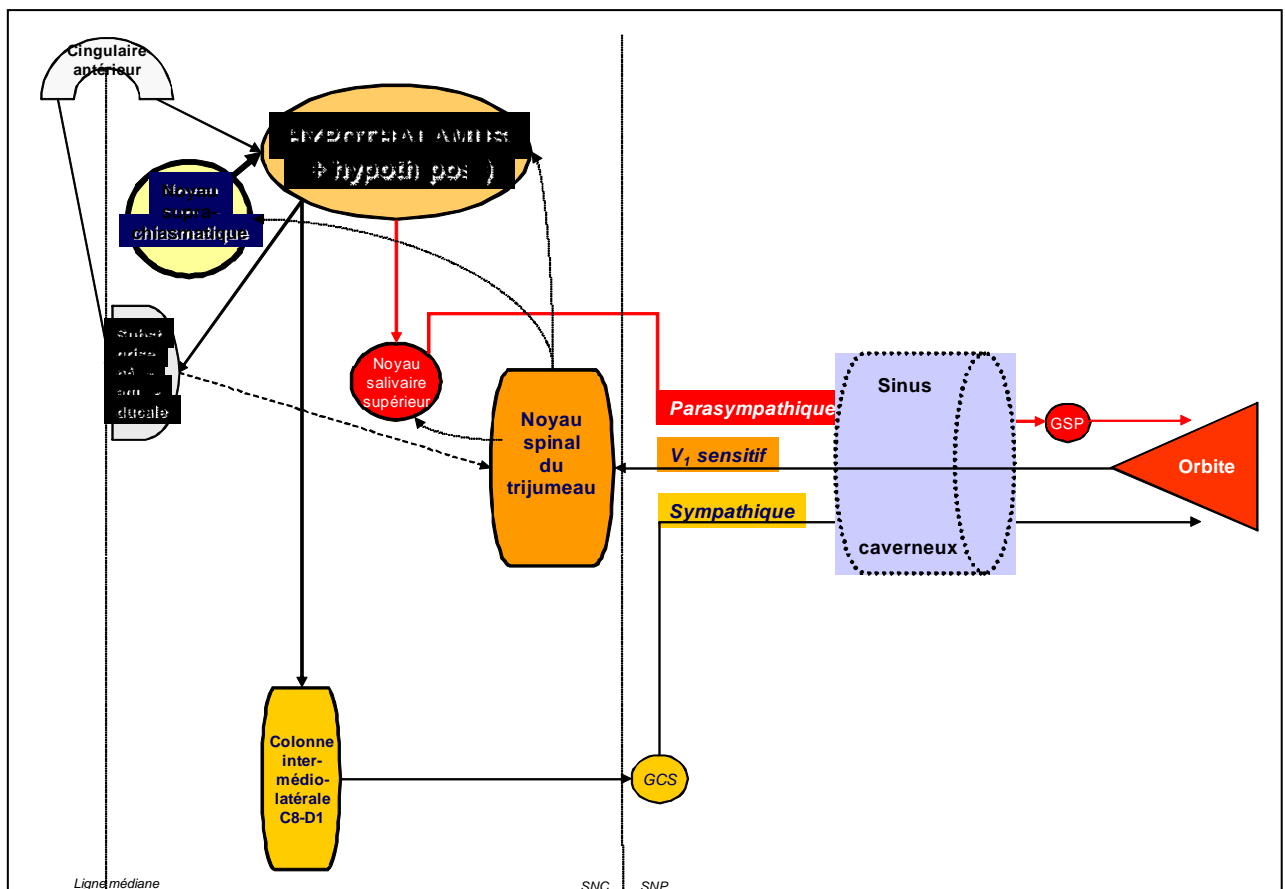


Figure 8 Schéma intégrant les connexions fonctionnelles potentiellement impliquées dans la physiopathologie du cluster headache. Tiré et modifié de Schoenen J, Lancet 1998. SPG=ganglion sphéno-palatin, SCG=ganglion cervical supérieur. Les lignes pointillées indiquent des connexions qui pourraient jouer un rôle déterminant dans la genèse ou le contrôle des crises.

Le rôle exact de l'hypothalamus postérieur dans la physiopathologie du CH reste donc incertain. Les données les plus récentes pourraient suggérer qu'il ne serait pas la source des crises comme on le pensait, mais qu'il jouerait un rôle dans la régulation des influx nociceptifs en provenance du noyau spinal du trijumeau, ce qui expliquerait notamment l'effet de la neurostimulation hypothalamique comme traitement prophylactique des crises de CH (vide infra).

1.6 Traitements médicamenteux

1.6.1 Traitements de crise

Leur but est de soulager la douleur le plus rapidement possible.

Les traitements actuels les plus efficaces sont le sumatriptan 6 mg (Imitrex®) en injection sous-cutanée, et l'inhalation d'oxygène pur.

Le sumatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques 5 HT₁ B/D. Il agit au niveau de récepteurs vasculaires entraînant une vasoconstriction, mais aussi à hauteur de récepteurs présynaptiques des portions périphériques et centrales des afférences nociceptives trigéminales, et même au niveau de la substance grise périaqueducale (54). Dans le CH, la voie d'administration sous-cutanée est préférée car plus rapide et plus efficace. Son efficacité est de 75% endéans les 20 minutes (78). Des études plus récentes ont également montré que des administrations en spray nasal de sumatriptan 20 mg (79) ou de zolmitriptan 5 mg (80), un autre triptan, pouvaient être efficaces en 30 minutes, avec dès lors une application thérapeutique préférentielle dans les crises de longue durée.

L'oxygène pur inhalé au masque à un débit > 10 litres/minute durant 15 minutes est efficace dans près de 60% des cas (81). Il reste une alternative de choix lorsque les patients sont intolérants ou ont des contre-indications au traitement par triptans. L'oxygène pur normobare

mérite donc d'être tenté vu son coût peu important et ses effets secondaires acceptables (82).

1.6.2 Traitements prophylactiques

Traitements oraux

Dans le CH de forme épisodique, leur prescription a pour but de diminuer la fréquence des crises et si possible de les éradiquer entièrement, c'est-à-dire d'abréger la durée d'une grappe de crises. Ils ne seront poursuivis le plus souvent que quelques semaines et ensuite progressivement réduits. Chez les patients présentant une forme chronique, leur utilisation sera prolongée des mois voire des années, souvent en association, pour diminuer la fréquence des crises et tenter d'obtenir une éventuelle rémission, dont il est parfois bien difficile de dire si elle est consécutive au traitement ou liée à l'évolution naturelle de la maladie.

Le verapamil (Isoptine®) constitue le traitement prophylactique de premier choix du CH (83). Il s'agit d'un antagoniste calcique initialement utilisé dans la pathologie cardiovasculaire. Il bloque principalement les canaux calciques de type L, mais exercerait également une action au niveau d'autres types de canaux calciques. Dans le CH, son mode d'action n'est pas connu, mais il est le plus souvent efficace à une posologie au moins deux fois supérieure à celle utilisée en cardiologie, à savoir entre 480 et 720 mg/jour voire plus (84). Ceci pourrait être dû à un passage limité au niveau de la barrière hémato-encéphalique (via la glycoprotéine P) (84). L'utilisation de telles doses nécessite une surveillance cardiologique, même si en pratique courante les complications cardiaques sérieuses sont exceptionnelles si certaines règles sont respectées. Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme avant la mise sous verapamil, ce dernier pouvant aggraver les blocs de conduction, mais aussi lors de la majoration des doses. Une étude réalisée par Cohen et al. a montré que 36% des patients traités par verapamil avaient une bradycardie (<60), tandis que 12%

développaient un bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré (85). En pratique courante, sauf lorsque des doses supérieures à 480 mg/j sont nécessaires, la réalisation régulière d'ECG n'est pas obligatoire si un premier contrôle ECG s'est avéré normal, si le patient n'a pas de plaintes et si les paramètres cardiovasculaires cliniques restent normaux. Les effets secondaires les plus fréquents du verapamil sont la constipation opiniâtre, la fatigue et les oedèmes des membres inférieurs.

Parmi les traitements alternatifs, on retiendra le carbonate de lithium (Camcolit[®], Maniprex[®]), utilisé de longue date surtout dans les formes chroniques (86), mais dont l'efficacité dans la forme épisodique a été mise en doute dans une étude randomisée contre placebo (87). L'utilisation du traitement au long cours est limitée par ses effets secondaires, comme le tremblement, les nausées, la confusion et les troubles thyroïdiens. Le monitoring sanguin permet de viser la dose adéquate, afin d'obtenir un taux sérique compris entre 0.8 et 1.2 mEq/l.

Les stéroïdes oraux (prednisone, au moins 100mg) sont également utilisés de longue date mais la démonstration de leur efficacité est basée sur l'expérience clinique et non sur de réelles études randomisées (83). Ils sont le plus souvent utilisés dans les formes épisodiques compte tenu de leurs effets secondaires. Les patients chroniques développent en effet souvent une cortico-dépendance invalidante empêchant la réduction des doses et l'arrêt du traitement, sous peine de récurrence immédiate des crises.

Le méthysergide (Deseril[®]) est un autre traitement de seconde ligne, mais a l'inconvénient de devoir être interrompu tous les 6 mois durant 1 mois pour éviter le risque de fibrose rétropéritonéale. Aucune étude randomisée contrôlée n'est disponible. Les effets secondaires habituels sont nausées, douleurs abdominales ou des membres inférieurs, et plus rarement ergotisme. A cause de ses propriétés vasoconstrictrices, le méthysergide est contre-indiqué en cas d'artériopathie coronarienne ou périphérique.

Le topiramate (Topamax[®]) a montré une certaine efficacité dans le traitement prophylactique du CH dans des études ouvertes (88-89), tout comme l'acide valproïque (Depakine[®]) (90) et

la gabapentine (Neurontin[®]), même si les preuves d'efficacité sont loin d'être aussi solides que dans la migraine.

Enfin, il existe des rapports anecdotiques d'efficacité d'autres traitements expérimentaux en cas d'échec des traitements classiques, notamment pour la méthadone (91), certains hallucinogènes (92) et plus récemment pour la warfarine (93).

Cas particulier de l'infiltration sous-occipitale (du nerf grand occipital ou d'Arnold)

A côté des traitements prophylactiques oraux, une technique utilisée de longue date sur base empirique dans le CH est l'infiltration sous-occipitale de corticoïdes et d'anesthésiques locaux (figure 9) (94-96). On sait que de nombreux patients souffrant de CH se plaignent souvent d'une « gêne » ou « raideur » sous-occipitale du côté atteint en phase active. Aucune étude placebo-contrôlée n'était disponible jusqu'aux travaux réalisés par le Dr Anna Ambrosini et ses collègues dans l'Unité de Recherche sur les Céphalées de l'ULg. Ils ont apporté la preuve dans une étude en double aveugle contre placebo que cette technique est un traitement de choix (95). Dans cette étude, les crises disparaissaient chez plus de 80% des patients après infiltration d'une préparation associant betametasone à courte et longue durée d'action (Diprophos[®]) et de xylocaïne, et cette rémission se maintenait durant au moins 1 mois chez plus de 50%. Il est depuis lors de coutume en consultation de céphalées à Liège, ainsi que dans d'autres centres, de proposer aux patients en période active une infiltration de ce type avant toute initiation d'un traitement prophylactique oral. Le mécanisme via lequel l'infiltration du nerf grand occipital est efficace sur la prévention des crises de CH n'est pas bien connu, mais on suppose que cette dernière agit par l'intermédiaire de convergences fonctionnelles entre le nerf grand occipital d'Arnold (racine C2) et des afférences trigéminales au niveau du noyau spinal du trijumeau, aussi nommé « complexe trigéminocervical ». Cette hypothèse est sous-tendue par des études du réflexe de clignement avant et après infiltration (97).

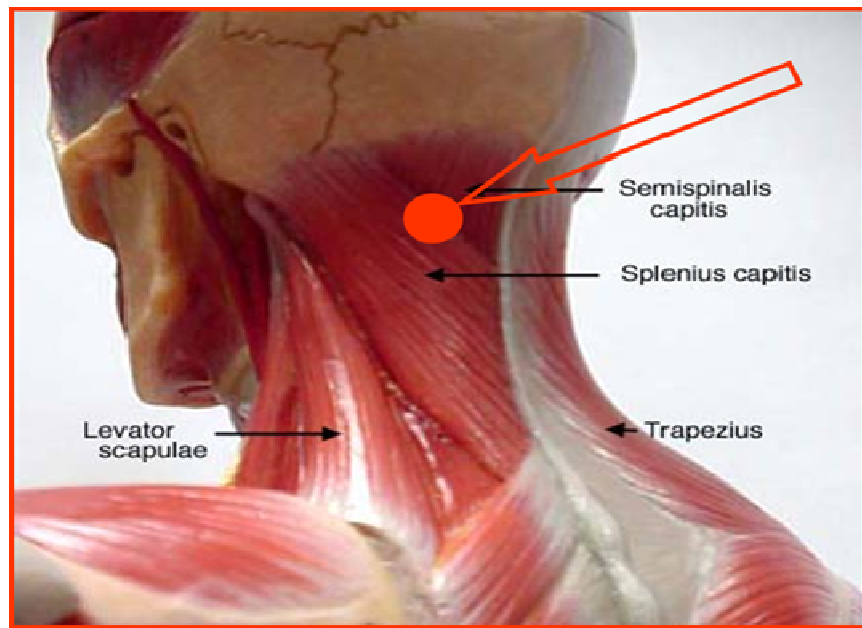


Figure 9 Site d'injection de la préparation à base de corticostéroïdes dans l'infiltration sous-occipitale

1.7 Forme chronique résistante : définition et alternatives thérapeutiques non médicamenteuses existantes

1.7.1 Définition d'une céphalée réfractaire au traitement médicamenteux

Le caractère résistant d'une céphalée a été défini par un consensus d'experts et publié en 2006 (98) (tableau 6).

Tableau 6 Critères diagnostiques d'une céphalée réfractaire au traitement médicamenteux (traduit de Goadsby, Cephalalgia 2006)

Echec d'un traitement adéquat dont l'indication est reconnue au niveau national

Traitement adéquat

Dose appropriée

Durée de traitement appropriée

Absence d'abus d'antalgiques

Echec

Absence d'effet thérapeutique ou insuffisant

Effets secondaires intolérables

Contre-indication à l'emploi de la molécule

Dans le CH, échec d'au moins 4 classes pharmacologiques dont au moins 2 font partie des médicaments 1 à 3 :

1 Vérapamil

2 Lithium

3 Methysergide

4 Mélatonine

5 Topiramate

6 Gabapentine

Dans le cas du CH, au moins 4 traitements prophylactiques (dont minimum 2 de niveau A, soit vérapamil, lithium ou methysergide) doivent avoir été essayés à dose adéquate, se soldant par une absence d'effet significatif ou par une intolérance. Les contre-indications éventuelles sont également considérées comme « échec » thérapeutique.

Environ 1% des patients souffrant de CH chronique sont réfractaires au traitement médicamenteux (**CHCr**). Compte tenu du caractère extrêmement douloureux de la maladie,

certaines patients avec CHCr choisissent le suicide comme seule « option thérapeutique », tant leur existence est devenue abominable dans ces conditions. Afin de tenter de les soulager, différentes interventions invasives et parfois mutilantes ont été essayées depuis des années, mais aucune d'entre-elles n'a apporté de résultat satisfaisant sur le long terme.

1.7.2 Alternatives thérapeutiques invasives « périphériques »

Deux pistes ont dans un premier temps été explorées : premièrement, l'interruption de la voie vasodilatatrice parasympathique par action sur le nerf grand pétreux superficiel et le ganglion sphéno-palatinal ; deuxièmement, l'interruption de la transmission de la douleur par section des voies trigéminales.

Voie vasodilatatrice

Les lésions du nerf grand pétreux superficiel par section ou bloc, ainsi que les ablations par radiofréquence du ganglion sphéno-palatinal,(99-100) n'ont donné que des résultats médiocres avec souvent une amélioration très transitoire, quoique des données plus récentes semblent montrer en ouvert une modeste efficacité avec une réduction d'environ 60% de la fréquence hebdomadaire (101).

Voie nociceptive

L'ablation par radiofréquence du ganglion de Gasser ou du nerf trijumeau (102-104), de même que la décompression microvasculaire (105) sont des interventions relativement mutilantes dont l'effet à long terme reste également marginal : 2 résultats très significatifs sur 7 interventions chez Taha (102), 3 sur 10 chez Donnet (104), aucun chez Lovely (105), avec de surcroît un risque élevé de séquelles douloureuses sous forme de neuropathie du V ou d'anesthésie douloureuse pour les premières procédures.

La rhizotomie rétro-gassérienne percutanée par injection de glycérol permet de léser le nerf V, vraisemblablement via les propriétés hypertoniques de la solution, de manière relativement peu invasive (106). Les résultats de cette technique sur le long terme sont aussi mitigés : chez Ekborn et al., seuls 2 patients sur 7 (dont 6 chroniques) ont ainsi eu un effet durable sur leurs symptômes douloureux (106) ; tandis que Hassenbusch et al. ont eu 3 patients sur 8 CHCr asymptomatiques à 1 an (107).



Le caractère mutilant des interventions destructrices des voies parasympathiques ou nociceptives, associé aux résultats peu satisfaisants à long terme, ont poussé les chercheurs à se tourner vers de nouvelles techniques chirurgicales.

« Dans la méthode polarisée de Brenner, une des électrodes est placée au niveau de la partie cervicale du sympathique, une autre électrode est mise dans la main. Dans la migraine sympathico-tonique, c'est l'anode qui est appliquée sur le sympathique, et la chaîne de la pile, composée de 10 à 15 éléments, est brusquement fermée : l'anode, pôle positif, produit un effet sédatif. Dans la migraine angioparalytique, c'est la cathode qui est mise sur le sympathique, et la chaîne n'est pas fermée brusquement, mais au contraire, tour à tour ouverte et fermée; parfois, en inversant le sens du courant, l'excitation est plus violente. La cathode, pôle négatif, augmente l'excitabilité (...).

Courant alternatif obtenu par induction, à l'aide d'un champ magnétique variable (bobines de Ruhmkorff ou de Clarke), le courant faradique, lui, produit des contractions musculaires rythmées discontinues (la fin d'une onde est séparée du début de la suivante par un intervalle important) qui augmentent la circulation sanguine, et diminuent l'inflammation du muscle.

Antérieurement à 1870, de petits appareils portatifs ont vu le jour, qui permettaient de transporter chez les malades une pile d'une puissance suffisante, et autorisaient le traitement de crise. »

(E.Lardreau-Cotelle, BIUM, Paris, 2008).

L'emploi de stimulations électriques dans le traitement des douleurs chroniques n'est guère récent. Dans l'Antiquité déjà, Scribonius Largus, médecin personnel de l'empereur romain Claude, soulageait son illustre patient de ses céphalées et arthralgies en appliquant une raie électrique, la *Torpedo marmorata*, en regard de la zone douloureuse. Bien plus tard, au XIXème siècle, des machines d'électrostimulation (galvanisation – courant continu et faradisation – courants interrompus) étaient fabriquées en France et en Angleterre notamment (figure 10).



Figure 10 " Davis/Kidder magneto-electrical machines for the treatment of nervous diseases", 1854 et 1880 (images ASPAD).

De nos jours, la neurostimulation est une technique thérapeutique utilisée de plus en plus fréquemment dans le traitement des douleurs neuropathiques chroniques, comme alternative à la chirurgie lésionnelle ou en complément du traitement médicamenteux (108), mais elle n'avait été jusqu'ici que peu étudiée dans le cas particulier des céphalées réfractaires.

Récemment, plusieurs centres à la pointe ont appliqué des procédures de neurostimulation existantes à des cas de céphalées réfractaires, en se basant sur les découvertes physiopathologiques les plus récentes pour en déterminer la cible. Les 2 techniques principales sont la stimulation cérébrale profonde - deep brain stimulation (DBS), et la stimulation du nerf grand occipital ou nerf d'Arnold – occipital nerve stimulation (ONS), à laquelle nous avons consacré notre travail. De manière plus marginale, quelques patients isolés ont bénéficié d'essais par stimulation du nerf vague (VNS) (109-110), du nerf sus-orbitaire (SNS) (111), et du ganglion sphéno-palatine (SPGS) (112) mais nous n'aborderons pas ces techniques de façon exhaustive ici (vide infra, perspectives).

2.1 Stimulation cérébrale profonde (DBS)

2.1.1 Principe et bases physio(patho)logiques

Le principe est d'implanter une (ou plusieurs) électrode(s) de stimulation intracérébrale(s) jusqu'à une région cible préalablement repérée par des coordonnées stéréotaxiques.

La DBS est utilisée de longue date dans le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson et de certains mouvements anormaux, mais également dans la douleur réfractaire. L'emploi de la stimulation intracérébrale comme traitement antalgique remonte en effet aux années 50. Heath en 1954 et Pool en 1956 ont ainsi rapporté des cas de patients psychiatriques ayant été efficacement soulagés de douleurs chroniques par une stimulation des noyaux de la région du septum (113). Dans les années 70 ont été publiées les premières

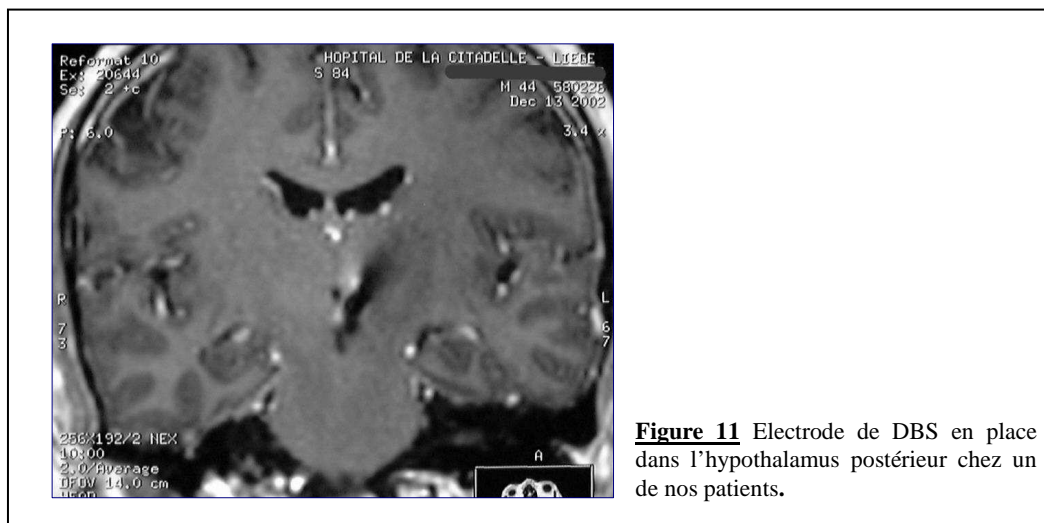
études de stimulation chronique de structures intracérébrales dans le traitement des douleurs neuropathiques rebelles : thalamus, substance grise périaqueducale, substance grise périventriculaire (3^{ème} ventricule), cortex moteur etc. (113) Compte tenu de son caractère invasif et du risque opératoire, la DBS était et est toujours réservée aux cas réfractaires.

Le mécanisme d'action de la DBS en général reste peu connu et sujet à de nombreuses controverses (114). L'une d'entre-elles est l'effet direct de la stimulation à haute fréquence sur la structure-cible. Un mécanisme d'excitation avait dans un premier temps été suspecté, étant donné par exemple qu'une DBS de structures somesthésiques (noyau ventro-postéro-latéral du thalamus...) induisait des paresthésies et non une hypoesthésie. Cette hypothèse a été infirmée dans le cas de la maladie de Parkinson, où une DBS du pallidum interne ou du noyau sous-thalamique produisait le même résultat « curatif » qu'une destruction des structures en question, d'où un probable effet inhibiteur (115). La littérature récente est plus nuancée et émet la possibilité de la coexistence des 2 processus, via divers mécanismes à l'échelle moléculaire : bloc de dépolarisation, déplétion de neurotransmetteurs, stimulation de récepteurs présynaptiques avec libération de neurotransmetteurs...(114). Outre un effet excitateur/inhibiteur direct sur la cible, la DBS est également susceptible d'agir en régularisant un profil de décharge anormal de certains neurones ou un fonctionnement aberrant de certaines voies ou circuits, induisant une modulation à distance du fonctionnement neuronal. Ceci apparaît particulièrement vrai dans le cas de la DBS hypothalamique dans le CH (vide infra).

La DBS de l'hypothalamus ventro-postérieur a été la première technique de neurostimulation étudiée dans le CHCr. Cette cible a été choisie en fonction des résultats des études de neuroimagerie revues plus haut (44, 61-63), montrant une activation préférentielle de cette région cérébrale pendant les crises de CH, bien que celle-ci ne soit pas spécifique puisque

retrouvée également dans d'autres types de céphalées (66-67) et de douleurs extracrâniennes (68-69). Les études menées chez l'animal suggéraient en outre un rôle de l'hypothalamus dans la modulation nociceptive (116) ainsi dans le système nerveux autonome (117). Toutefois, la neurostimulation hypothalamique comme traitement antalgique n'avait encore jamais été pratiquée chez l'homme mais uniquement chez l'animal (118), la seule expérience chez l'homme étant la destruction stéréotaxique de l'hypothalamus postéromédian comme traitement de la douleur cancéreuse (74-75).

Le premier essai clinique sur un patient souffrant de CHCr a été réalisé par l'équipe de Leone à Milan et publié en 2001 dans le *New England Journal of Medicine* (119). Leurs coordonnées stéréotaxiques ont servi de base pour les études ultérieures.



2.1.2 Expérience liégeoise (120-122)

Notre unité de recherche sur les céphalées a réalisé la deuxième étude de DBS chez des patients souffrant de CHCr.

- Efficacité initiale

La population recrutée se composait de 6 patients (5H/1F) souffrant de CHCr en phase chronique depuis 4.5 ± 2.6 ans (écart-type, ET), et avec une fréquence préimplantatoire de 1 à 7 crises par jour. Les coordonnées stéréotaxiques utilisées furent celles publiées par Leone en 2001. Lors de la publication des résultats dans la revue *Brain* en 2005, soit après un suivi moyen de 14.5 ± 1.5 mois, 2 patients étaient asymptomatiques depuis environ 4 mois, un patient était très significativement amélioré avec moins de 3 crises par *mois*, et un autre n'avait qu'un soulagement très partiel avec des rémissions toujours transitoires. Malheureusement, une patiente était décédée peu après la procédure d'implantation, des suites d'une hémorragie intracérébrale et le dernier patient avait présenté une attaque de panique ingérable durant la procédure de placement des électrodes de stimulation, qui avait dû être arrêtée.

- Suivi à long terme – contribution personnelle

Une nouvelle synthèse des résultats eut lieu courant 2008 (publié dans (123)). Le suivi était de 34 à 40 mois. Deux patients étaient en rémission. Le premier (DB) alternait des phases de rémission et d'exacerbations douloureuses aussi intenses qu'auparavant et avait donc coupé son stimulateur, entrant spontanément en rémission après 3 mois, et le restant au dernier contact 19 mois plus tard. Le second (EF) avait tenté de couper son stimulateur 3 mois auparavant avec pour conséquence une résurgence des crises, d'évolution favorable suite à la réactivation de l'appareil. Un 3^{ème} patient (AB) avait un soulagement partiel de ses crises et nécessitait toujours un traitement prophylactique à petites doses, mais était très

satisfait de son état. Le 4^{ème} patient (CF) est resté en rémission totale pendant 3 mois après l'arrêt planifié de son stimulateur. Ses crises ont alors récidivé, mais ont à nouveau disparu lorsque le stimulateur a été remis en route. Le patient est malheureusement décédé dans un accident de roulage en 2006.

Nous avons effectué une nouvelle mise au point du suivi en octobre 2009. Le premier patient (DB) est toujours en rémission et son stimulateur éteint depuis 2006. Le second patient en rémission (EF) a finalement récidivé des crises fréquentes quelques mois après la rémission ayant suivi la réactivation de son stimulateur, ce qui a nécessité la réintroduction d'un traitement prophylactique par carbonate de lithium, méthylprednisolone et clomipramine, Le 3^{ème} patient (AB) a récidivé des crises pluriquotidiennes fin 2008, après une courte période asymptomatique de 6 mois, et son traitement préventif a dû être renforcé.

Tableau 7 Suivi à long terme des patients ayant bénéficié d'une DBS hypothalamique.

DBS	Suivi 2004 (Brain 2005)	Suivi 2008 (Handbook of Clinical Neurology 2010)	Suivi fin 2009
DB 12/2002	- Période initiale de 15 jours sans crise - Instable durant 7 mois - Asymptomatique durant 5 mois - Récidive	- Rémission complète depuis février 2006, stimulateur éteint	- Rémission complète depuis février 2006
EF 03/2003	- Asymptomatique durant 8 mois - Récidive brève - Asymptomatique depuis 5 mois	- Rémission complète durant 2 ans, essai d'interruption de la stimulation avec résurgence des crises, réversible	- Récidive des crises depuis mai 2009
AB 04/2003	- Asymptomatique durant 8 mois - Récidive de fréquence similaire	- Asymptomatique durant 1 an (fin 2005-2006) - Récidives de quelques mois alternant avec des phases de rémission (6 mois en 2008)	- Quasi asymptomatique depuis février 2009 (quelques crises sur 1 an), récurrence début 2010: batterie vide
CF 06/2003	- Asymptomatique durant 12 mois (dont 3 avec stimulateur éteint) - Récidive rapidement résolutive après remise en route de la stimulation	- Consultation septembre 2005: toujours asymptomatique sauf 1 crise la veille de la consultation - Décédé en 2006	

- Effets secondaires et complications

Les effets secondaires de la DBS les plus fréquemment rencontrés sont les perturbations oculomotrices (diplopie, sensations ébrieuses...), qui augmentent avec l'intensité de stimulation et en représentent le facteur limitant.

Dans notre série, un patient a été victime d'une attaque de panique majeure associée à une activation végétative prononcée (polypnée, hypertension, tachycardie), ayant nécessité l'arrêt de la procédure.

En dehors de ces effets secondaires relativement bénins, la DBS peut être la source de complications sérieuses de par son caractère invasif. Celles-ci sont heureusement rares mais non exceptionnelles : nous avons eu ainsi à déplorer un décès par hémorragie intracérébrale massive dans le postopératoire immédiat chez l'un des 6 patients opéré à Liège. L'intervention s'était déroulée sans particularité à l'exception d'un épisode hypertensif à 160/120 mmHg, et la survenue d'une crise de CH traitée par dihydroergotamine IV. La patiente a sombré dans le coma 5 heures après l'intervention et est décédée 3 jours plus tard. La tomodensitométrie cérébrale a révélé une hémorragie massive au sein de l'hémisphère implanté avec inondation ventriculaire (figure 12). L'autopsie a confirmé la présence d'une suffusion hémorragique suivant le trajet de l'électrode, sans qu'aucun processus pathologique ne soit identifié le long de celle-ci. Comme la patiente s'était injecté quotidiennement des morphiniques durant des années, la présence d'une vasculopathie – complication classique chez les patients toxicomanes – a été recherchée minutieusement par le neuropathologiste, mais aucune lésion histopathogénique susceptible de favoriser une hémorragie n'a été mise en évidence.

Nous n'avons pas eu de complication infectieuse à déplorer. Sur les 3 patients restant sous DBS à long terme, un seul remplacement de batterie a été nécessaire (batterie à plat après 7 années de DBS chez AB).

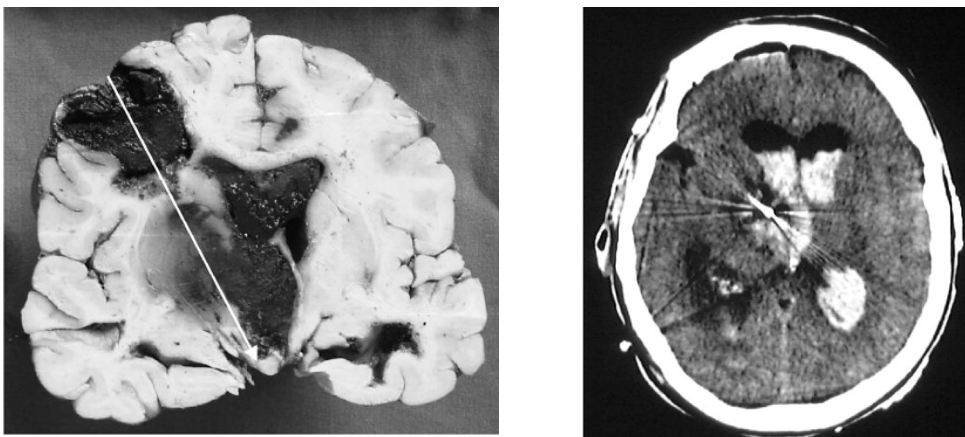


Figure 12 Hémorragie intraventriculaire et parenchymateuse chez la patiente 6, scanner cérébral (gauche) et section neuropathologique. La flèche blanche indique le trajet de l'électrode.

- Mode d'action de la DBS dans le CH : test à la nitroglycérine et réflexes nociceptifs

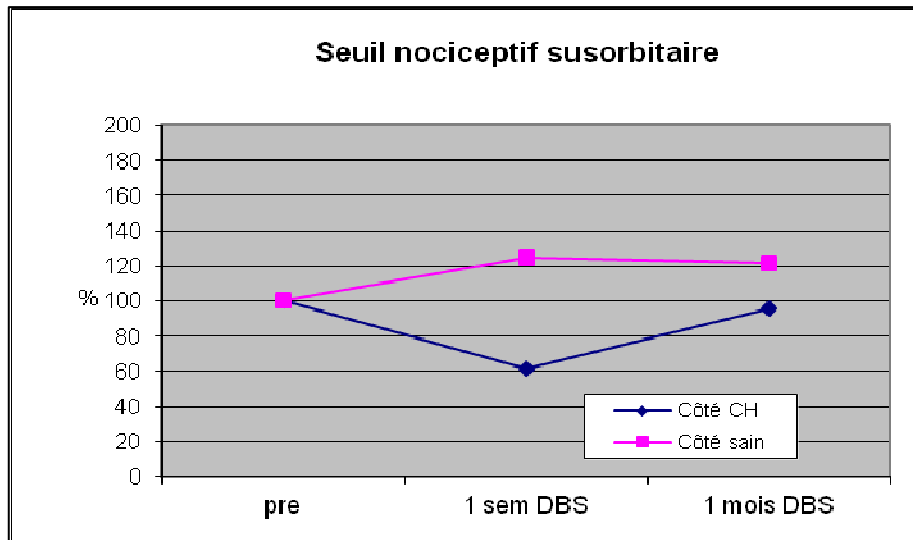
Durant l'implantation des patients liégeois, le chirurgien a procédé à des enregistrements par microélectrodes et n'a pu identifier de profil d'activité neuronale particulier au niveau de la cible, contrairement à ce que l'on voit dans la DBS du noyau sous-thalamique ou du globe pâle (vide infra 2.1.3).

Quatre patients ont accepté de subir un test à la nitroglycérine (NTG, 3 puffs de Nitrolingual = 1.2 mg) préalablement à l'implantation et après 1 semaine et 1 mois de DBS, puisqu'on sait que le trinitrate de glycérine est capable de déclencher une crise de CH en période active de la maladie. Avant DBS, la NTG provoquait une crise typique de CH chez 3 des 4 patients, ils étaient 2/4 après 1 semaine de DBS et 0/3 après 1 mois.

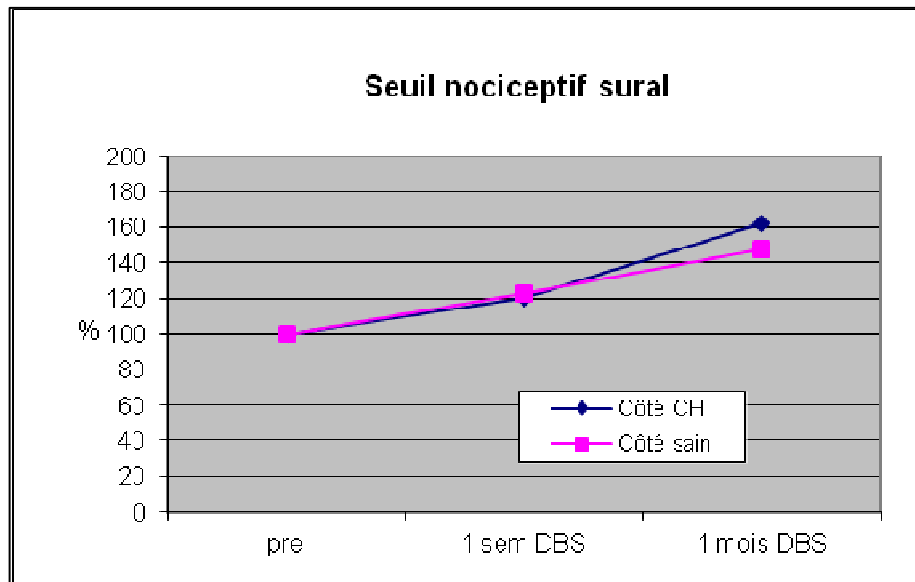
Différentes mesures algométriques (seuils de douleur à la pression en différents points du corps : tempes, avant-bras et chevilles, seuils de douleur électriques en susorbitaire et sural, figure 13) et électrophysiologiques (enregistrement du réflexe de clignement nociceptif par stimulation susorbitaire et du réflexe de flexion du muscle biceps fémoral) ont été obtenues avant et après 1 semaine et 1 mois de DBS (vide infra pour méthodologie détaillée).

- Au niveau céphalique, le seuil de douleur électrique susorbitaire du côté de la DBS était significativement *diminué* après 1 semaine ($p=0.001$) mais non après 1 mois de neurostimulation. Les seuils de douleur à la pression n'étaient pas modifiés, tandis que le réflexe de clignement nociceptif était significativement *accru* du côté DBS 1 mois après l'intervention ($p=0.04$).
- Au niveau périphérique, l'effet inverse fut observé même si toutes les mesures n'atteignaient pas la signification statistique. En effet, les seuils de douleurs à la pression étaient uniformément *plus élevés* en extracéphalique après la DBS, de même que le seuil de douleur électrique au niveau sural était *plus important* après 1 mois de stimulation.

A.



B.



C.

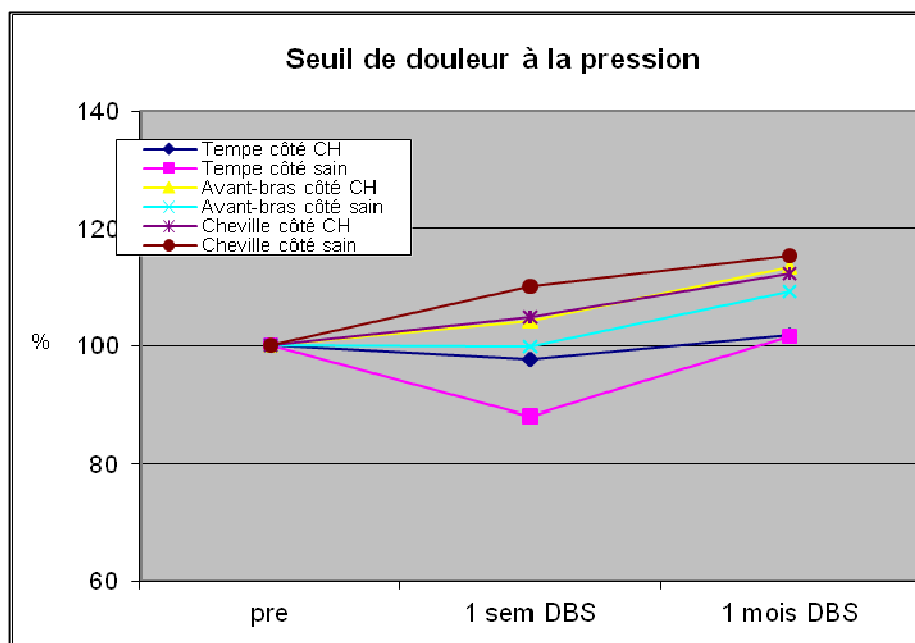


Figure 13. Mesures algométriques. Seuils électriques nociceptifs lors d'une stimulation susorbitaire (A) et surale (B), seuils de douleur à la pression lors d'une stimulation des tempes, des avant-bras et des chevilles (C) : % de changement après 1 semaine et 1 mois de DBS en fonction de la mesure de base.

Sous réserve d'un échantillon de patients très limité, ces observations suggèrent donc que la DBS de l'hypothalamus ventropostérieur aurait un effet antalgique au niveau des membres, mais non au niveau céphalique où elle entrainerait plutôt une diminution des seuils à la douleur et une augmentation du réflexe de clignement nociceptif. D'un point de vue physiopathologique, on peut en déduire que l'effet thérapeutique de la DBS dans le CH ne semble pas lié à une action analgésique simple au sein du système trigéminal.

2.1.3 Confrontation aux résultats de la littérature et discussion

- Efficacité

Toutes études confondues, on dénombre environ une soixantaine de patients implantés à ce jour (février 2011 : publications (120, 124-126) et abstracts cités dans (127)). Les résultats sont résumés dans le tableau 8 (adapté de (127)). Soixante-deux pourcent de ces patients ont été significativement améliorés par la DBS hypothalamique, pour un suivi entre 1 et 6 années.

La plus longue série est celle de l'équipe milanaise, qui dénombre 16 patients implantés avec une moyenne de 4 années de suivi (128). Après 2 ans, 13 patients étaient asymptomatiques ou significativement améliorés, tandis qu'après 4 années 10 patients (62%) sont totalement asymptomatiques. La DBS n'a plus aucun effet chez 3 patients sans que l'on ait pu démontrer de déplacement d'électrode et malgré les adaptations du protocole de stimulation. Il est toutefois intéressant de signaler que ces 3 patients sont passés d'une forme chronique à une forme épisodique de CH selon les critères de l'IHS (4).

Tableau 8 Synthèse des résultats des différentes études de DBS hypothalamique dans le cluster headache chronique. Traduit et modifié de Bartsch, Current Opinion in Neurology, 2009. A= abstract.

Auteur	Nb patients	Nb rémission	Nb amélioration >50%	Durée de suivi (ans)
Schoenen	6	2	1	4
D'Andrea	3	2	0	2.5
Leone	16	10	0	4
Benabid (A)	1	1	0	1
Starr	4	0	2	1
Owen	1	1	0	0.7
Nikkhah	2	0	0	2
Mateos (A)	2	1	1	1
Black (A)	2	0	2	2.6
Bartsch	6	2	1	1.4
Fontaine	11	3	3	1
Piacentino (A)	4	3	1	>0.4
Total	58	25 (43%)	11 (19%)	1.8

= 62% améliorés

- Effets secondaires

Dans la littérature (120, 125), deux patients ont été victime d'attaques de panique majeures associées à une activation végétative prononcée (polypnée, hypertension, tachycardie), celle de notre série ayant nécessité l'arrêt de la procédure. D'autres complications concernent le matériel lui-même, qui peut être le siège d'un dysfonctionnement ou d'un processus infectieux.

L'hémorragie intracérébrale est une complication inhérente à la technique de DBS, quelle qu'en soit l'indication, et peut être d'importance variable depuis la simple pétéchie jusqu'à l'hémorragie massive avec compression des structures infratentorielles et décès rapide. Dans les mouvements anormaux où l'expérience et les séries de patients sont plus longues, on évalue sa prévalence entre 1 et 2%, avec des variations en fonction de la zone stimulée : plus importante pour le noyau sous-thalamique que pour le globe pâle ou le thalamus par

exemple (129) ; toutefois certaines séries parlent de 5 à 6% (130-131). Le « potentiel hémorragique » de l'hypothalamus n'est pas connu, mais si l'on effectue le rapport entre le nombre total de patients implantés (environ 58) et les complications hémorragiques décrites (2, dont l'une létale), on arrive à des chiffres similaires à ceux des pathologies extrapyramidales.

- Mode d'action de la DBS

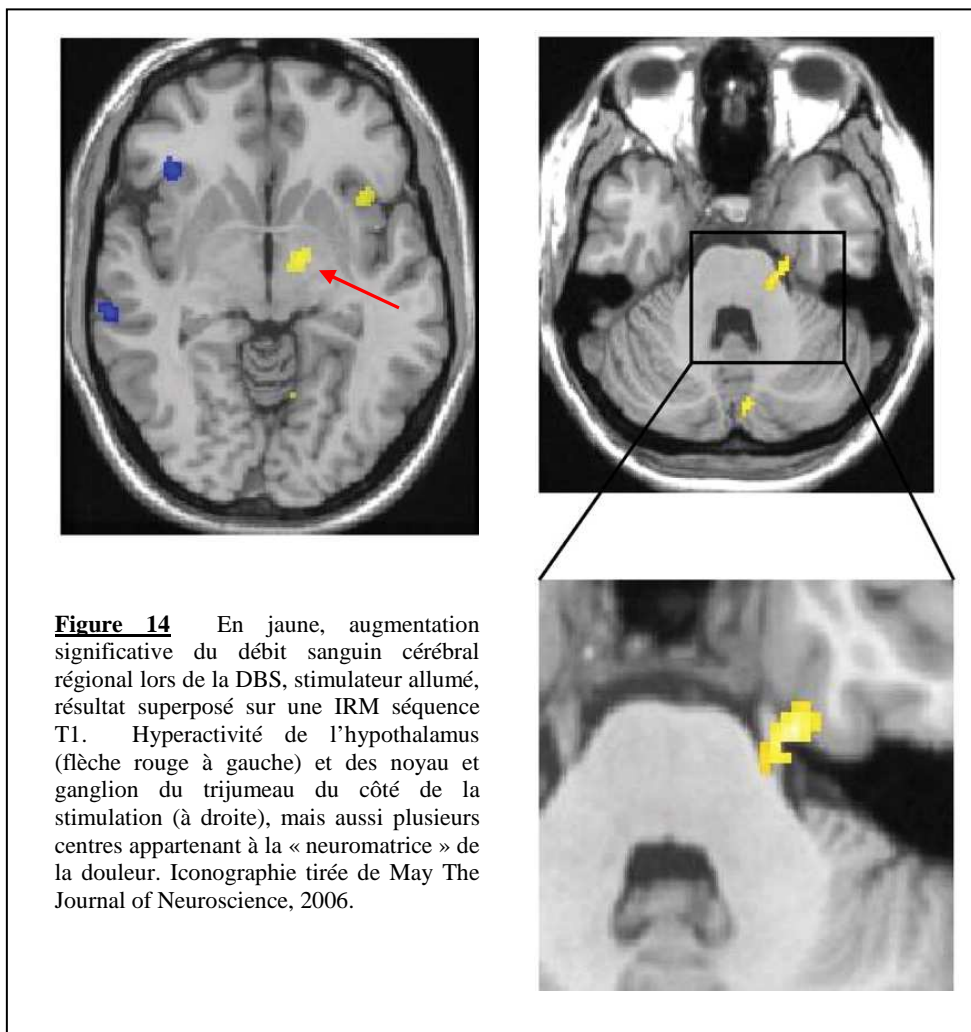
Contrairement à la DBS du noyau sous-thalamique chez les parkinsoniens, on ne connaissait pas jusqu'ici de marqueur clinique ou physiologique qui permettait d'évaluer avec précision le bon positionnement de l'électrode de stimulation dans la DBS hypothalamique. Il convient de signaler que les coordonnées stéréotaxiques utilisées pour la stimulation ont été modifiées par l'équipe italienne en 2003 (132), éloignant celle-ci du mésencéphale. Alors que l'étude liégeoise (120) a suivi les recommandations publiées en 2001, l'équipe allemande (125) a utilisé les coordonnées revues en 2003, sans grande différence sur la réponse clinique, si l'on excepte la nécessité d'utiliser des intensités de stimulation accrues avec les coordonnées de 2001 semble-t-il (120). Des enregistrements par microélectrodes avaient été effectués chez plusieurs patients mais n'avaient pas permis d'identifier de cycle caractéristique de décharge neuronale dans cette structure cérébrale (124-125), y compris lors de l'application de stimulations extérieures, dont certaines spécifiquement somesthésiques évoquées dans le territoire du trijumeau (125). Une étude plus récente a émis la possibilité d'un repérage du fait que les décharges dans l'hypothalamus postérieur seraient moins fréquentes que dans le thalamus voisin (133). Dernièrement, une équipe française s'est penchée sur ce problème et a étudié la position de l'électrode « hypothalamique » chez 10 patients stimulés par CT scanner ou IRM (134). Les coordonnées stéréotaxiques ainsi obtenues ont été reportées sur des atlas 2D et 3D. Les auteurs ont montré que les électrodes implantées n'étaient pas situées dans l'hypothalamus proprement dit, mais dans des structures plus postérieures à la jonction diencéphalo-

mésencéphalique comme la substance grise mésencéphalique, le noyau rouge, le fasciculus retroflexus ou le faisceau longitudinal dorsal de Schultze. Ils ont aussi constaté que la localisation des électrodes ne différait pas significativement entre répondeurs et non répondeurs au traitement, suggérant que d'autres facteurs que la localisation de l'électrode doivent expliquer une partie de l'effet thérapeutique.

On pourrait se demander si l'évolution favorable de la plupart des patients traités n'est pas simplement liée à l'histoire naturelle de leur maladie plutôt qu'à la DBS. En effet, même dans les formes chroniques de CH, la fréquence des crises n'est pas stable sur le long terme et des rémissions spontanées ont été rapportées (135). Deux publications (120, 124) rapportent cependant la résurgence de crises après des délais variables, mais relativement courts, lors de l'arrêt planifié ou accidentel du neurostimulateur (3 mois dans l'étude liégeoise), ce qui plaide a priori contre la possibilité d'une simple évolution naturelle. Pour des raisons éthiques et méthodologiques évidentes, les études de DBS ne comportent pas de bras placebo et l'on ne peut exclure formellement un effet placebo, qui fluctue entre 14 et 43% dans les traitements médicamenteux du CH selon les sources et les critères utilisés (136). Le maintien à très long terme du bénéfice thérapeutique chez bon nombre de patients plaide a priori contre cette hypothèse. En revanche, Fontaine et al. (126) ont récemment comparé stimulation active et « fictive » (en réalité le stimulateur était coupé) sur un échantillon de 11 patients, en double-aveugle, les périodes ON et OFF durant chacune 1 mois, et ont constaté que cette randomisation n'avait aucune influence sur la réponse thérapeutique (6 patients sur 11 améliorés). Ils ont ensuite suivi la population durant 10 mois ON et objectivé un effet thérapeutique persistant chez 50%, ce qui corrobore les chiffres des études ouvertes antérieures. La limite de cette étude est la très courte période de randomisation d'1 mois, et le fait que les paramètres de stimulation aient inévitablement été choisis de manière « itérative » en début de traitement chez les patients ON (car on ne sait pas au départ quels paramètres vont être efficaces chez un patient donné). Il est donc bien

difficile de déduire quoi que ce soit de cette unique étude en double-aveugle, mais sa méthodologie est intéressante et mérite d'être implémentée.

Les modifications physiologiques induites par la DBS hypothalamique ont été étudiées de manière indirecte, afin de mieux comprendre le rôle de l'hypothalamus dans la genèse des crises de CH et le mode d'action de la DBS. Dix patients implantés en Italie ont ainsi bénéficié d'une étude par $H_2^{15}O$ TEP (76). Ceci a permis de montrer qu'en plus de l'hypothalamus à l'endroit de la stimulation, la DBS active plusieurs aires impliquées dans la douleur et faisant partie de la « neuromatrice de la douleur » (pain matrix), et qu'il existe de probables connexions fonctionnelles entre hypothalamus et structures trigéminales du tronc cérébral (voir introduction et figure 14).



Dans l'étude liégeoise, la DBS diminue le seuil de douleur au niveau des membres mais pas au niveau céphalique, et ne modifie pas significativement le réflexe de clignement nociceptif (vide supra). En revanche, dans une étude italo-allemande comparant 11 patients souffrant de CH implantés à des patients non implantés et des sujets sains (137), une augmentation du seul seuil douloureux au froid fut trouvée au niveau de la face chez les patients implantés. Celle-ci persistait pendant l'arrêt transitoire du stimulateur.

On a également remarqué que la DBS n'était pas efficace comme traitement de la crise de CH (138), et qu'elle ne modifiait pas le rythme veille-sommeil (139). Compte tenu des données issues de l'expérimentation animale, on aurait pu attendre des effets importants de la DBS hypothalamique sur le système nerveux autonome. En réalité, la seule modification observée chez les patients implantés était une augmentation du tonus sympathique lors du tilt test (140)

Ces différentes études n'ont pas permis de déterminer avec certitude le mécanisme d'action de la DBS hypothalamique dans le CH, ni même la ou les structures anatomiques qui sont responsables de l'effet thérapeutique. Le caractère relativement long des latences d'apparition de ce dernier à l'instauration de la DBS, et de disparition à l'arrêt de la stimulation plaide néanmoins pour un mécanisme complexe et global, faisant probablement intervenir des mécanismes de neuroplasticité dans plusieurs circuits nerveux.

- Coûts

Le coût de la technique n'est pas négligeable. En effet, les patients implantés jusqu'ici ont le plus souvent bénéficié de matériel fourni à titre gracieux par les firmes vu le caractère expérimental de la procédure. Le coût de la seule prise en charge initiale d'un patient (matériel, chirurgie et hospitalisation) a récemment été évalué à 25.000 euros/patient, s'y surajoutent 13 000 euros/patient environ pour le suivi ambulatoire, soit 38 000 euros environ (chiffres de l'équipe italienne). Toutefois, l'économie moyenne réalisée dans les dépenses pour les médicaments prophylactiques et surtout critiques (sumatriptan) serait de 188.000

euros/patient, ce qui donnerait un avantage pharmaco-économique à la DBS en plus de son avantage thérapeutique (141).

2.1.4 Résumé et constatations

- D'un point de vue thérapeutique, la DBS est une technique efficace dans le CHCr, puisqu'elle améliore environ 60% de patients de manière significative. A titre de comparaison, la DBS du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson était efficace chez 3 patients sur 4 dans l'étude originale (130). Il s'agit toutefois d'une technique invasive et non dénuée de risque. La revue des séries publiées nous permet ainsi d'estimer le risque d'hémorragie cérébrale, qu'elle qu'en soit la taille, à 4% environ, ce qui contraste avec les 1-2% rapportés pour la DBS dans la maladie de Parkinson.

- Sur le plan physiopathologique, les différentes mesures réalisées chez la population implantée, confrontées aux observations cliniques, confirment que le rôle de l'hypothalamus dans la genèse du CH serait plus « accessoire » que beaucoup ne l'ont pensé. Il n'en constitue en tout cas pas le seul acteur.

Il était donc nécessaire de développer d'autres techniques moins invasives et si possible d'une efficacité similaire à celle de la DBS.

2.2 Stimulation du nerf grand occipital (ONS)

2.2.1 Bases physio(patho)logiques de la technique

La stimulation électrique répétitive percutanée d'une structure nerveuse périphérique est une technique peu invasive reconnue comme efficace dans le contrôle de la douleur résistante au traitement médicamenteux (142-143).

Des travaux effectués chez l'animal ont montré la présence d'afférences convergentes cervicales et trigéminales (somatiques et méningées) au niveau des neurones nocicepteurs de 2^{ème} ordre dans le noyau spinal du trijumeau (144). Nous avons exposé en 1.6.2 l'efficacité de l'infiltration sous-occipitale de stéroïdes et/ou d'agents anesthésiques locaux dans la prophylaxie du CH (94-95).

Quelques patients souffrant de céphalées rebelles (CH ou migraine) ont dès lors bénéficié avec un certain succès de l'implantation d'un neurostimulateur au niveau du nerf d'Arnold ou nerf grand occipital (ONS) dans le cadre d'essais thérapeutiques (145-146).

C'est dans ce contexte que nous avons décidé d'entreprendre une étude pilote de neurostimulation sous-occipitale dans le CH chronique réfractaire.

2.2.2 Etude clinique (données personnelles) (121-122, 147-152)

- Population et méthode

Population

Au total, 15 patients souffrant de CHCr ont été recrutés de 2005 à 2009 (14 hommes, 1 femme, âge moyen 47.6 ± 11.5 ans), via la consultation spécialisée des céphalées du Service Universitaire de Neurologie sur le site du CHR Citadelle. Les patients faisaient pour la plupart partie de la patientèle du service ou avaient été référés par des neurologues

extérieurs pour prise en charge de leur CHCr. Lors de l'implantation, la durée moyenne de la phase chronique du CH était de 7.07 années (ET 4.23 ans). Huit patients étaient atteints de CH droit tandis que les 7 autres avaient un CH latéralisé à gauche. Six patients présentaient une forme d'emblée chronique de la maladie, les autres avaient d'abord débuté leur CH sous forme épisodique puis avaient évolué vers une forme chronique.

Les critères d'inclusion suivants furent considérés :

- Au moins 2 années d'évolution de la phase chronique du CH
- Une fréquence hebdomadaire de 4 crises au minimum
- Latéralisation stricte des crises depuis le début de la maladie
- Absence de pathologie organique ou psychiatrique invalidante associée (NB : imagerie cérébrale par résonance magnétique normale)
- Résistance au traitement (NB : pour les patients inclus entre 2004 et 2006 les critères de résistance suggérés par Goadsby et collègues courant 2006 (98) n'avaient pas encore été publiés mais étaient largement respectés, ils furent utilisés pour les patients suivants)

Tous les patients ont signé un consentement éclairé avant la procédure. Un premier accord d'implantation de 5 patients a été obtenu auprès du Comité d'Ethique de la Faculté de Médecine de l'Université de Liège. Compte tenu du caractère encourageant des résultats à 16 mois (148), nous avons été autorisés à inclure 10 patients supplémentaires. Le recrutement s'est donc déroulé en 2 phases : les 5 premiers patients ont été inclus en 2004 et implantés de février à mai 2005 ; les 10 suivants ont été progressivement implantés d'août 2006 à janvier 2009.

Les résultats à moyen terme ont fait l'objet d'une première publication (Lancet Neurology 2007, (149)). Dans cette étude pilote, nous avons alors inclus 8 patients souffrant de CHCr:

7 hommes et une femme, d'un âge moyen de 45.3 ans (ET 9.7 ans). Leur maladie évoluait depuis 13.6 années en moyenne (ET 3.4) dont 5.1 années de phase chronique (ET 1.7). Le CH était latéralisé à gauche chez 3 patients et à droite chez les 5 autres (caractéristiques résumées dans le tableau 10 disponible plus bas).

Les critères de résistance au traitement n'avaient pas encore été publiés et le caractère résistant des céphalées fut retenu sur base de l'absence d'amélioration significative et prolongée ou de l'intolérance aux différentes prophylaxies suivantes, utilisées seules ou en double voire triple association (tableau 9): methylprednisolone (≥ 64 mg/j durant ≥ 4 semaines), verapamil (≥ 720 mg/j durant ≥ 12 semaines), carbonate de lithium (dose nécessaire pour obtenir une concentration sérique entre 0.8 et 1 mmol/l, durant ≥ 16 semaines), indometacine (150 mg/j durant 2 semaines), methysergide (4-6 mg/j ≥ 4 semaines), acide valproïque et topiramate (les deux molécules chez 6 patients, une seule chez les 2 autres, respectivement à une posologie ≥ 1000 mg/j et ≥ 150 mg/j durant ≥ 88 semaines) ; et au moins une des molécules suivantes : mélatonine (≥ 9 mg/j – NB : non commercialisée en Belgique à ce moment-là), tartrate d'ergotamine (1-2 mg/j), clomipramine (50-100 mg/j), gabapentine (800-1200 mg/j), amitriptyline (75-100 mg/j). Tous les patients avaient également reçu au minimum une infiltration sous-occipitale d'un mélange contenant de la betamethasone à courte et longue durée d'action (Diprophos® 2ml) et de lidocaïne à 2% (0.5 ml) sans effet durable, et deux d'entre-eux avaient également eu un bloc du ganglion ptérygopalatin. Les différents traitements prophylactiques avaient été administrés durant 2 années au minimum avant l'inclusion. Durant toute la durée d'attente avant l'implantation, nous avons continué à effectuer différentes tentatives d'optimisation du traitement de fond, sans succès.

Verapamil	Carbonate de lithium		Méthylprednisolone (orale)		Bétaméthasone (infiltration sous-occipitale)		Indométacine		Méthysergide		Valproate		Topiramate		Autres	Remarques
	Dose	Durée	Dose	Durée	Nombre	Dose	Durée	Dose	Durée	Dose	Durée	Dose	Durée			
ES	960	3	400*	12	1	1	7	1	4	6	1500*	2	-	-	Dothiepine 25 mg Clomipramine 75 mg Carbamazépine 400 mg Clomipramine 75 mg Gabapentine 1200 mg	Traitement par verapamil continu entre 1992 et 2005, plusieurs doses différentes 2 blocs pterygo-palatins
NB	720	7	1200	4	1	1	2	75	4	4	1000	4	100	12		
AD	840	4	2000	24	1	1	2	150	Oui	1	2000	3	200	10	Amytriptiline 75 mg Carbamazépine 400 mg	1 bloc pterygo-palatin
CA	480*	6	1200	8	32	1	4	?	3	6	1000	1	100*	5	Gabapentin 1600 mg Amytriptiline 75 mg Flunarizine 15 mg	
MG	720*	4	500*	4	32*	48	2	75	Oui	1	Oui	1	Oui	1	Riboflavine 400 mg Flunarizine 15 mg Amytriptiline 75 mg	Corticodépendance
CM	720	1	800*	5	1	1	1	1	2	18	Oui	1	-	-	Propranolol 40 mg Amytriptiline 50 mg Pizotifen	Dépendance au méthysergide
JD	720	13	1000*	16	1	1	2	1	1	1	1	1	100*	2	Bisoprolol 10 mg	
PO	840	1	2000*	1	64	2	1		3	3			100	4	Ergolamine tartrate	
* Effets secondaires majeurs expliquant l'interruption ou la limitation des doses: décompensation cardiaque, tremblement insupportable, diabète, confusion																
Les doses sont exprimées en mg, la durée du traitement en mois																
I = inconnu																
Seules les doses maximales sont renseignées, avec leurs durées respectives																
Les prophylaxies ont été données seules ou en association																
NB: La mélatonine n'était pas disponible dans les pharmacies belges au moment de l'étude																

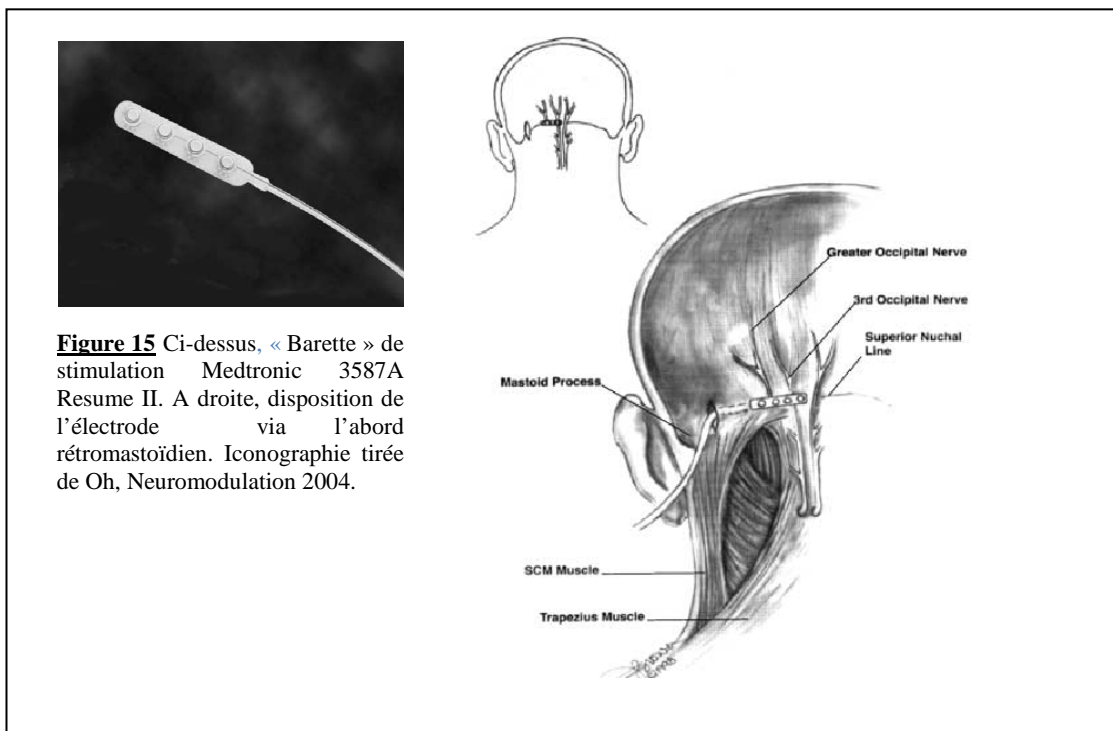
Tableau 9. Prophylaxies anticéphalalgiques utilisées chez les 8 premiers patients implantés

Les résultats à long terme ont fait l'objet d'une seconde publication en 2011 (152), cette dernière incluant la totalité des patients implantés (N=15) et dont les caractéristiques ont été décrites ci-dessus.

Chirurgie : technique et aléas

La chirurgie s'est déroulée en 2 temps. Le matériel de stimulation a été fourni à titre gracieux par la firme Medtronic® (Minneapolis, USA).

Le premier temps a consisté en l'implantation sous-occipitale du côté du cluster headache d'une tête de stimulation en « barrette » comportant 4 électrodes distales numérotées de 0 à 3 (figure 12, Medtronic 3587A Resume II, Medtronic®, Minneapolis, USA), en sous-cutané via un abord rétromastoïdien C1-2-3. La technique suivie est celle décrite par Oh et al. (146).



La procédure a été réalisée par notre confrère le Docteur JM Remacle du service de Neurochirurgie du CHR Citadelle, qui possède une expérience dans le domaine de la neurostimulation puisqu'il s'occupe également de la neurostimulation profonde chez les patients parkinsoniens. Pour placer au mieux la barrette de stimulation, celui-ci a dû se baser

sur des repères anatomiques et non sur le ressenti des paresthésies par le patient, puisque la chirurgie s'est déroulée sous anesthésie générale, à sa demande. Il avait en effet tenté d'intervenir sous anesthésie locale chez le premier patient, mais celui-ci bougeait continuellement malgré ses consignes, de sorte qu'une conversion en anesthésie générale avait été nécessaire. Après cette première étape, l'électrode est connectée à un boîtier de stimulation externe et allumé dès la survenue d'une crise typique de CH. Les paramètres de stimulation sont choisis de manière à obtenir des paresthésies dans le territoire d'innervation du nerf grand occipital.

Trois jours environ après la première intervention (le patient restant hospitalisé en surveillance dans le service de neurochirurgie), un boîtier de stimulation interne (Medtronic 7425 Itrel 3, Medtronic®, Minneapolis, USA) est implanté sous anesthésie générale en sous-cutané dans la région prépectorale, à l'instar d'un pacemaker, et le patient regagne son domicile 24 à 48 heures plus tard.

La batterie ayant une durée de vie limitée, plusieurs patients ont dû subir un remplacement de celle-ci durant l'étude (vide infra). En raison des intensités de stimulation relativement élevées nécessaires à l'obtention d'un effet positif, l'Itrel 3® s'est avéré être un boîtier de stimulation peu pratique car assez rapidement vidé. Nous avons donc demandé la fourniture de batteries plus épaisses mais d'une durée de vie supérieure à la firme pour les patients nécessitant un remplacement, à savoir un Synergy®. Ce dernier ne permet toutefois pas l'utilisation du boîtier comme pôle positif de stimulation, contrairement à l'Itrel 3®.

Suivi

Celui-ci a été assuré par les 2 investigateurs principaux (D Magis et J Schoenen).

Les paramètres de stimulation ont été progressivement adaptés selon la réponse clinique et en suivant une matrice de programmation : variation de l'intensité (en V), de la fréquence (en Hz) et de la durée de l'impulsion (en μ s), le but étant d'obtenir des paresthésies dans le territoire d'innervation du nerf grand occipital, celles-ci remontant le plus haut possible au

niveau du crâne (figure 18). Chez les premiers patients implantés, les paramètres de stimulation ont été choisis de manière « empirique », tandis que les derniers patients ont bénéficié de l'expérience des expérimentateurs dans le choix des paramètres de stimulation. Ainsi, nous avons sélectionné les patterns de stimulation qui nous étaient apparus les plus efficaces dans la première vague de patients pour les appliquer d'emblée à la seconde vague. Tous les patients ont reçu une télécommande qui leur permettait d'éteindre ou allumer le stimulateur, mais également de modifier l'intensité de stimulation dans une fenêtre de voltage préalablement définie par l'expérimentateur.

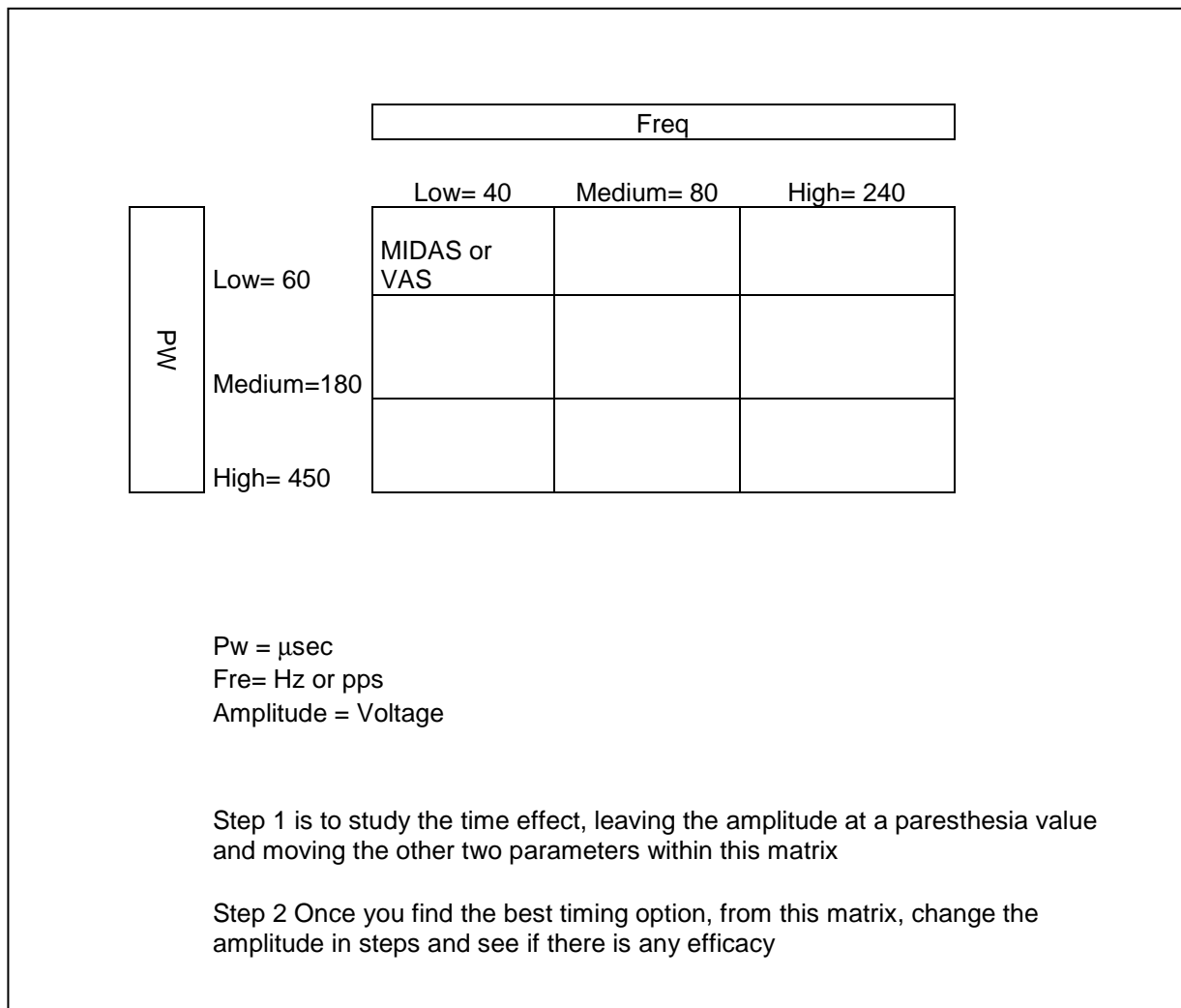


Figure 16 Matrice de programmation suggérée par Medtronic et utilisée chez nos patients.

Durant minimum 1 mois avant l'implantation, tous les patients ont rempli un calendrier de céphalées spécialement conçu pour le CH, qui a servi de référence objective pour l'interprétation des résultats. Ils ont ensuite continué à compléter ce document après l'intervention. Les patients doivent y consigner le nombre de crises, ainsi que l'intensité de chacune cotée de 1 (la plus légère) à 4 (la pire douleur), la présence de signes autonomes ipsilatéraux (larmoiement, rhinorrhée, ptosis, injection conjonctivale) et enfin le traitement de crise administré (sumatriptan en injection sous-cutanée de 6 mg, oxygène au masque ou antidouleur). Les sujets implantés ont été examinés à intervalles réguliers de 1 à 3 semaines les premiers mois, ensuite de manière plus espacée (2-4 mois). Lors de chaque visite, nous récoltions les calendriers et vérifiions les paramètres de stimulation, en les adaptant si nécessaire. Nous restions également disponibles par téléphone pour répondre aux questions des patients, ainsi que pour les recevoir en urgence si nécessaire, politique que nous appliquons de manière générale à tous nos patients souffrant de CH.

Statistiques

Nous avons calculé la fréquence moyenne des crises par jour et par semaine, ainsi que l'intensité moyenne de chaque crise en nous basant sur les calendriers remis par les patients. Le taux de crises par patient par mois a été calculé en additionnant le nombre total de crises tous patients confondus et en divisant le chiffre obtenu par le nombre total de mois passé dans l'étude pour chaque patient. Ce résultat a été exprimé en terme de ratio en divisant le taux de crise par personne par mois après l'ONS par celui avant l'ONS. Nous avons également analysé le pourcentage d'amélioration de la fréquence mensuelle après l'ONS, ainsi que les données algométriques et électrophysiologiques en utilisant le test de Wilcoxon (Wilcoxon's signed rank test for paired variables) au moyen du logiciel Statistica® 7.1 (Statsoft France, 2005). Le niveau de significativité fut fixé à $p < 0.05$.

- Résultats

a) Etude pilote de 8 patients (149)

Résultats cliniques

Les caractéristiques des patients et les données cliniques sont résumées dans le tableau 10.

La durée moyenne du suivi (au moment de la rédaction du compte-rendu publié) était de 15.1 mois (ET 9.5, range 3-22).

Tableau 10 Principales caractéristiques des patients implantés et résultats. Sont également listés les paramètres de stimulation efficaces, la récurrence des crises après arrêt du stimulateur et les effets secondaires/ particularités.

Patients	Age, sexe	Durée du CH (années)	Durée du CCH (années)	Côté	Suivi (mois)	FMC /sem* AVANT ONS	FMC /sem* APRES ONS	IM /crise** AVANT ONS	IM /crise** APRES ONS	Prophylaxie AVANT et APRES ONS	Paramètres de stimulation efficaces***	Récurrence des crises à l'arrêt de l'ONS	Effets secondaires et particularités
1	45, M	19	9	D	22.0	2.03	3.5	2.22	0.94	Verapamil 600 mg (avant et après)	NA	NA	absence d'efficacité après 4 mois arrêt du stimulateur par le patient paresthésies insupportables
2	49, F	13	3	D	22.0	32.9	25	164	1	Verapamil (avant: 480 mg, après: 120 mg) Melatonine (avant: 6 mg, après: 3mg)	B+2- 7.5 V 50 Hz 300 µs	OUI	batterie vide après 20 mois d'ONS
3	46, M	16	7	G	22.0	26.88	0	2.55	0	Verapamil (avant: 720 mg, après: 600 mg) Carbonate de lithium (avant: 2000 mg, après 800 mg)	0+1+2+ 10.0 V 90 Hz 450 µs	OUI	signes autonomes isolés après 1 mois d'ONS changement de côté bref après 7 mois batterie vide après 11 mois d'ONS extinction spontanée du stimulateur à proximité de frégates militaires
4	32, M	4	4	D	22.0	8.12	0.47	2.6	3	Verapamil (avant: 240 mg, après: 720 mg) Carbonate de lithium (avant: 800 mg, après: 0)	0+1+2+ 5.8 V 50 Hz 360 µs	OUI	batterie vide après 10 mois d'ONS douleur cutanée occasionnée par la ceinture de sécurité
5	52, M	12.5	4	G	18.5	1.12	0	2.8	0	Verapamil (avant: 360 mg, après: 0)	B+1- 2.4 V 40 Hz 270 µs	OUI	bref changement de côté après 15 mois d'ONS discrète migration d'électrode après 12 mois d'ONS (chirurgie non nécessaire)
6	60, M	16	5	D	4.0	7	0.21	4	2	Methysergide (avant: 2mg, après: 0) Carbonate de lithium (avant: 800 mg, après: 0) Verapamil (après: 240 mg)	B+2- 6.0 V 100 Hz 360 µs	OUI	douleur prépectorale supportable quand le boîtier est utilisé en anode
7	31, M	15	6	D	4.0	1.12	0.21	3	2	Verapamil (avant et après: 720 mg) Carbonate de lithium (avant: 1000 mg, après: 200 mg)	B+3- 8.3 V 90 Hz 360 µs	OUI	néant
8	47, M	12	3	G	3.0	28	17	2.11	15	Verapamil (avant: 840 mg, après: 480 mg)	B+2- 6.0 V 50 Hz 270 µs	NA	déplacement de l'électrode après chute

* FMC = Fréquence Moyenne des Crises

** IM = Intensité Moyenne d'une crise, douleur évaluée de 1 (la plus faible) à 3 (la pire)

*** (1) profil de stimulation, (2) amplitude, (3) fréquence, (4) durée d'impulsion

NA = non applicable

La fréquence moyenne des crises avant l'ONS était de 13.4 /semaine (ET 11.9), après l'ONS elle passe à 2.8 /semaine (ET 3.5), soit une réduction de 79.9%. Toutefois, si l'on exclut le patient 8, dont la durée d'ONS n'est que de 3 mois, le pourcentage d'amélioration en fréquence est de 93.2%. Le taux de crises par patient par mois était de 57.4 au départ (459 crises sur un total de 8 mois). Après l'ONS, il chute à 28.8 (2942 crises sur 102 mois), ce qui donne un ratio de 0.5. Sur toute la période d'ONS, la fréquence mensuelle moyenne est de 29 crises/mois, ce qui résulte en une réduction de 28.4% /mois par rapport à antérieurement ($p=0.03$).

L'intensité moyenne des crises avant l'ONS était de 2.62 (ET 0.49), et passe à 1.47 après l'ONS (ET 0.85), soit une diminution de 44%. En guise de traitement de crise, les patients utilisaient soit le sumatriptan en sous-cutané, soit l'oxygène inhalé au masque, soit les deux combinés. Il est intéressant de noter que la réduction de l'intensité des crises débute peu de temps après le début de l'ONS, donc avant la diminution de la fréquence, et atteint son maximum après 2 mois environ.

Tous les patients ont été capables de réduire substantiellement leur prophylaxie anticéphalalgique, et même de l'arrêter complètement en ce qui concerne le patient 5. Par contre, l'ONS n'a aucunement modifié l'efficacité des traitements de crise comme le sumatriptan. Toutefois, certains patients ont signalé avoir repris de l'oxygène pour soulager les crises plus légères, alors qu'ils l'avaient auparavant laissé tomber par manque d'efficacité.

Revue individuelle des patients

La cinétique d'évolution de tous les patients implantés au cours du temps est illustrée par la figure 17.

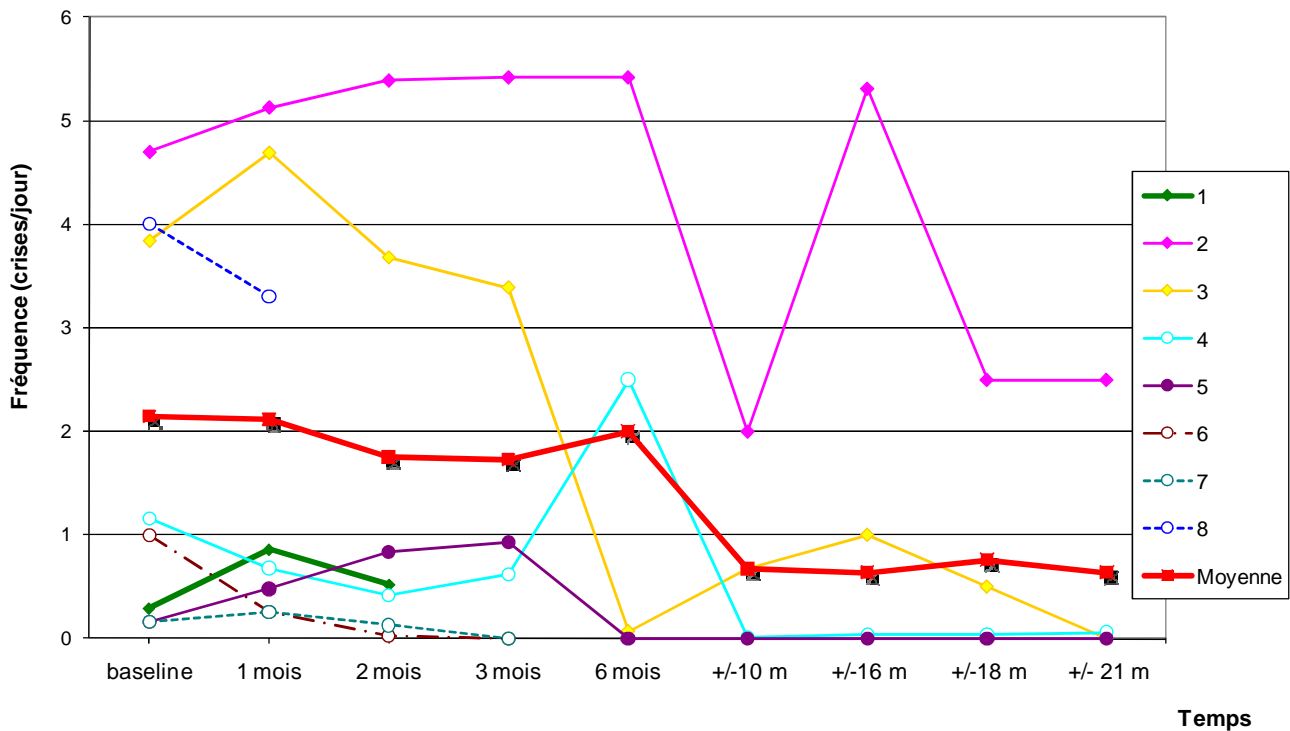


Figure 17 Evolution de tous les patients implantés individuellement au cours du temps, en termes de nombre de crises par jour. La ligne rouge représente la fréquence moyenne tous patients confondus.

Le patient 1 n'a pas été amélioré par l'ONS, et n'a guère supporté les paresthésies occasionnées par la stimulation, les jugeant « intolérables ». Il a donc éteint son stimulateur après 4 mois, de sa propre initiative, et a demandé le retrait du dispositif après 12 mois. Nous n'avons tenu compte que de ces 4 premiers mois dans notre analyse, le report des données sur 22 mois (« *last value carried forward* ») faussant en effet les résultats avec une diminution plus importante de la fréquence et de l'intensité moyennes du groupe entier.

La patiente 2 n'a ressenti aucune amélioration durant 9 mois, à l'issue desquels la fréquence de ses crises a chuté de 57% durant 5 mois. Après 16 mois, elle a été gravement dépressive suite à des problèmes familiaux sévères et a développé un abus d'antalgiques, puis a malheureusement constaté une recrudescence de ses crises, leur fréquence redevenant similaire à antérieurement. Après 18 mois, elle a objectivé une nouvelle amélioration significative jusqu'à ce que sa batterie soit vide.

Les résultats du patient 3 sont nettement plus encourageants. Après 6 mois d'ONS, il passe de 4 crises invalidantes par *jour* à 2 crises légères par *mois* et devient asymptomatique à 19 mois. Fait très intéressant, après 1 mois d'ONS ce patient avait présenté des crises réduites aux seuls signes autonomes, asymptomatiques sur le plan douloureux, durant environ 3 semaines et généralement aux mêmes heures que ses attaques habituelles de CH. Après 7 mois d'ONS, il avait également présenté des crises de CH du côté sain, d'évolution heureusement favorable en 1 mois.

Le patient 4 a également bien répondu à l'ONS, passant de 1.16 crise/jour à 1-2 crises/mois.

Le 5^{ème} patient est devenu asymptomatique après 5 mois d'ONS, mais 1 mois plus tard il a lui aussi développé des crises du côté sain, s'étant complètement résolues en 72 heures après réalisation d'une infiltration sous-occipitale. Il était toujours asymptomatique à 22 mois.

Les autres patients (6,7,8) appartiennent à la seconde phase d'implantations et ont donc un suivi nettement plus court. Les patients 6 et 7 n'avaient plus de crises après 2 mois, mais ont ensuite récidivé avec une fréquence très modeste inférieure à 1 crise/mois. Enfin, le patient 8 est amélioré d'environ 30%, tant en fréquence qu'en intensité, après seulement 3 mois d'ONS.

D'un point de vue subjectif, lorsqu'on les a interrogés, tous les patients opérés sauf un (voir ci-dessus) signalaient une amélioration significative de leur qualité de vie après l'ONS, et l'auraient recommandée à d'autres patients souffrant de CHCr.

Détails techniques

Avec les patients de la première vague de recrutement, nous avons dans un premier temps essayé différents paramètres de stimulation et montages (bi ou tripolaire), étant donné qu'il n'existait pas de recommandations spécifiques et qu'aucune amélioration clinique n'était initialement notée. Nous tentions de choisir le mode de stimulation qui induisait le plus de paresthésies dans le territoire du nerf grand occipital, et avons observé que le plus efficace était d'utiliser le boîtier de stimulation en tant qu'anode et les plots 1,2 ou 3 de la barrette en

cathode. Malheureusement et comme mentionné plus haut, ce mode de stimulation n'était possible qu'avec la batterie Itrel 3® et a dû être abandonné chez les patients tombés à court de batterie et placés sous Synergy®. Nous avons opté pour une stimulation tripolaire chez ceux-ci (plot 1 en cathode et 0 et 2 en anodes). A l'issue du suivi, la fréquence de stimulation moyenne était de 66Hz (40-100), l'intensité de 6.36V (2.4-10), et la durée d'impulsion de 364 µs (270-450). Tous les patients étaient stimulés en continu.

Afin de vérifier si l'amélioration observée chez nos patients était bien liée à la stimulation et non à l'effet du temps, nous avons transitoirement éteint le boîtier chez les répondeurs, et tous ont récidivé des crises d'intensité sévère endéans 1 à 4 jours. Par ailleurs, 4 patients (2, 3, 4 et 6) ont un jour signalé une disparition des paresthésies liées à la stimulation. Après vérification, il s'est avéré que leur batterie était vide. Tous ont noté soit une récurrence des crises, soit une aggravation de la fréquence et de l'intensité de celles-ci dans l'intervalle nécessaire au remplacement du boîtier, d'évolution favorable après la pose du nouveau stimulateur. Enfin, le patient 3 a présenté un arrêt spontané de son stimulateur lié semble-t-il à des interférences extérieures (ondes émises par des fréquences) à 7 mois d'ONS, résultant en une aggravation rapide de la fréquence de ses crises.

Effets indésirables

Nous n'avons déploré aucun effet secondaire majeur.

Les patients relataient une gêne locale voire une douleur au niveau de l'électrode juste après l'implantation, ou au niveau du boîtier, comme dans n'importe quelle chirurgie de ce type. Cette gêne s'estompait généralement en 2-3 semaines.

Certains patients ont également signalé une impression de raideur nucale, parfois durant plusieurs mois. Il faut mentionner dans ce contexte que le raccord entre l'électrode de stimulation sous-occipitale et le boîtier prépectoral passe au niveau de la face externe du cou et nécessite une tunnelisation préalable des tissus sous-cutanés, pouvant

éventuellement être responsable de cette sensation de moindre mobilité au niveau céphalique.

En ce qui concerne les paresthésies, on ne peut les qualifier d'effet indésirable sensu stricto, car elles sont inhérentes à la stimulation et témoignent du caractère correct du réglage. Tous les patients s'y sont habitués sauf le patient 1. Certains patients ressentaient cependant le besoin de diminuer l'intensité de stimulation pour la nuit en raison de la pression exercée par le coussin sur l'électrode, qui accroissait les paresthésies.

Comme déjà mentionné, 2 patients ont également eu des crises controlatérales en cours d'évolution, alors qu'ils n'en avaient jamais présenté auparavant, il s'agissait d'ailleurs d'un critère d'exclusion. Heureusement, celles-ci ont rapidement disparu après une infiltration sous-occipitale de betaméthasone et lidocaïne et n'ont pas récidivé jusqu'ici.

Quatre patients ont nécessité un remplacement de leur batterie après une moyenne de 11.5 mois d'ONS (4-20), explicable par les valeurs élevées d'intensité de stimulation nécessaires pour l'obtention de paresthésies efficaces.

Deux patients ont également constaté une réduction brutale des paresthésies, en réalité liée à une légère migration de l'électrode. L'une était spontanée et l'autre accidentelle, consécutive à une chute, mais les 2 cas de figure ont pu être résolus de manière conservatrice en adaptant le montage de stimulation.

Pour terminer, le cas de coupure spontanée du stimulateur chez le patient 3 a été attribué aux champs magnétiques émis par des frégates militaires sur son lieu de travail. Un réglage particulier du stimulateur par le technicien de la firme a permis d'éviter toute récidive.

b) Suivi à long terme de 15 patients (152)

Nous avons effectué une synthèse de l'évolution des différents patients lors de la rédaction de ce travail, la plupart des patients ont directement été interrogés par téléphone et pour la minorité qui n'a pu être contactée nous nous sommes basés sur le dernier rapport de

consultation (tableau 11). Le nombre total de sujets implantés s'élève à 15, 7 patients supplémentaires ayant été inclus depuis la mise au point publiée en 2007 (149). La durée moyenne de suivi *sous ONS* s'échelonne de 3 mois à 5 ans (moyenne 28.8 mois, NB : les mois écoulés sans stimulation n'ont pas été comptabilisés). Un patient a présenté une infection postopératoire immédiate et a été désimplanté après quelques jours, n'étant donc pas pris en compte dans la synthèse des résultats.

Efficacité clinique

Sur les 14 patients restants, 9 (64%) demeurent asymptomatiques durant des périodes prolongées (plusieurs mois), et étaient libres de crises lors de la mise au point téléphonique, à l'exception du patient 8 qui a constaté une résurgence des céphalées 2 semaines avant l'entretien (après une rémission de près de 2 ans, sans traitement prophylactique). Ce dernier est le seul patient asymptomatique ayant été capable d'arrêter son traitement préventif. Les 8 autres patients améliorés ont tous nécessité le maintien d'une prophylaxie, bien que 4 d'entre eux aient pu réduire leur posologie ou leur nombre (29%). Trois patients voient la fréquence de leurs crises diminuer de plus ou moins 90%. Les deux patients restants n'ont pas (patient 1) ou peu (patient 11) été améliorés par l'ONS.

En termes statistiques, la fréquence moyenne journalière des crises a globalement diminué de 2.24/j avant l'ONS à 0.12/j après l'ONS ($p=0.001$) chez les 14 patients suivis. Parmi les patients conservant des crises, il s'avère que l'intensité de celles-ci n'est guère modifiée par l'ONS sur le long terme (moyenne 2.5 avant, 2.8 après).

Subjectivement, à ce stade du suivi, 9 patients sont très satisfaits de l'ONS et 3 patients modérément satisfaits. Dix patients recommanderaient l'ONS à d'autres patients, tandis que les 4 autres ne la conseilleraient pas.

Effets indésirables

En référence aux effets indésirables listés plus haut, on signalera que 9 patients sur 14 (64%) ont dû subir un remplacement de leur boîtier, parfois à plusieurs reprises (jusque 2x/an pour l'un d'entre eux), pour cause d'épuisement de la batterie consécutif à l'emploi de voltages élevés. Ils ont pour la plupart ensuite bénéficié de l'implantation d'un nouveau type de boîtier de stimulation nommé Restore®, ayant la particularité d'être rechargeable au moyen d'un dispositif transcutané. Celui-ci représente néanmoins une contrainte du fait de la nécessité d'être rechargé plusieurs fois par semaine, chaque séance excédant souvent 1 heure et ne permettant pas au patient de vaquer normalement à ses activités.

En ce qui concerne les complications infectieuses, 3/15 patients, soit 20%, ont dû être explantés pour cause d'infection rebelle au traitement conservateur, après des intervalles postopératoires de 0.3, 24 et 36 mois. Si une contamination peropératoire malencontreuse est probable dans le premier cas de figure, on peut se demander quelle fut la porte d'entrée pour les 2 suivants. Dans une revue de la littérature portant sur les infections de pacemaker cardiaques (153), le taux de complication infectieuse s'échelonnait 0.5 à 12.6% en 3 ans selon les séries. Trois mécanismes possibles sont identifiés : premièrement une inoculation directe peropératoire, ensuite une érosion cutanée progressive (surtout chez les sujets maigres) ouvrant une porte d'entrée aux germes cutanés, et pour terminer une bactériémie transitoire trouvant un terrain de développement idéal en ce matériel étranger (153). A la lumière de ces mécanismes, il faut signaler que le patient explanté après 24 mois présentait une papule cutanée ulcérée en regard de l'électrode occipitale, dont le frottis a révélé la présence d'un *staphylococcus epidermidis* (le matériel de stimulation n'a pas été mis en culture malheureusement). Quant au second patient à infection tardive, il souffrait de problèmes dentaires et était sous traitement chronique par methylprednisolone pour une allergie cutanée, ce qui peut avoir contribué à affaiblir son immunité.

Concernant les effets indésirables spontanément évoqués par les patients, nombre d'entre eux citent le caractère rigide du câble reliant la batterie à l'électrode de stimulation occipitale,

occasionnant des sensations de traction au niveau du cou lors de certains mouvements notamment la pratique sportive, ou du port de charges lourdes. Cet inconvénient étant également relevé dans les études de DBS dans les mouvements anormaux, de nouveaux types de câbles plus élastiques viennent d'être développés et leur utilisation devrait se répandre à l'avenir. Le caractère insoutenable des paresthésies a été déploré par 2 patients (le premier patient, désimplanté après 4 mois, et un patient de la « nouvelle » série, qui a éteint son stimulateur après 3 mois en dépit d'une amélioration de 89%). Les autres s'y sont accoutumés et certains y trouvent même un côté « agréable ».

Au total, 5 patients sont actuellement explantés. Outre le patient 1 susmentionné, et les patients 5, 11 et 12 infectés, le patient 4 a demandé sa désimplantation après 44 mois en raison de l'inconfort précordial occasionné par la batterie, devenant de plus en plus pénible à supporter chez ce jeune patient de stature plutôt maigre. Pour rappel, ce patient avait été très significativement amélioré (tableau 11), et sa situation reste inchangée après 53 mois de suivi.

Particularités cliniques

L'existence de crises autonomes isolées et d'un possible changement de latéralité des crises avait été relevée dans la première série. Nous avons dès lors systématiquement interrogé tous les patients implantés au sujet de ces deux phénomènes dans le cadre de notre suivi. Les crises autonomes isolées sans aucune douleur sont décrites par 5/14 patients soit 36%, et ne les dérangent aucunement, elles sont généralement rares mais certains en présentent plusieurs fois par semaine. Cinq patients sur 14, soit également 36%, ont constaté l'apparition de crises controlatérales après ONS, heureusement celles-ci sont jusqu'ici restées très sporadiques. Enfin, une récurrence ou une aggravation des crises a été notée chez 8/11 patients améliorés après arrêt du stimulateur (72%).

Tableau 11. Récapitulatif du suivi des 15 patients implantés avec leurs différentes caractéristiques. e=épisodique, c=chronique, O =oui, N= non, na=non applicable. Le tableau a été divisé en 2 parties pour une meilleure lisibilité. La première partie reprend les caractéristiques des patients et les résultats cliniques avant et après ONS, la seconde récapitule les particularités cliniques et effets secondaires de l'ONS.

Patients	Age	Côté du CH et pattern évolutif	Durée du CCH (ans)	Durée de suivi depuis l'implantation (mois)	Nb crises /j avant ONS	Nb crises/j après ONS	% changement en fréquence	Intensité avant ONS (moy/crise)	Intensité après ONS (moy/crise)	%changement en intensité	Prophylaxie au moment de l'implantation	Prophylaxie au moment de la mise au point
1	50	D (e? c)	9	64	0.29	0.5	+72.4%	2.2	0.9	-59%	Verapamil 600 mg	Verapamil 600 mg
2	53	D (e7c)	3	60	4.7	0.43	-90.8%	1.6	3	+47%	Verapamil 480 mg Melatonine 6 mg	Melatonine 3 mg
3	51	G (e7c)	7	59	3.84	0	-100%	2.6	na	na	Lithium carbonate 1200 mg Verapamil 720 mg	Lithium carbonate 200 mg Verapamil 240 mg
4	37	D (e7c)	4	53	1.16	0.1	-91.4%	2.6	3.5	+36%	Verapamil 240 mg Lithium carbonate 800 mg	Verapamil 600 mg
5	57	G (e7c)	4	38	0.16	0	-100%	2.8	na	na	(Methylprednisolone 4 mg pour eczema) Verapamil 360 mg	(Methylprednisolone 4 mg pour eczema) Verapamil 360 mg
6	34	D (c)	6	41	0.16	0	-100%	3.0	na	na	Verapamil 240 mg Lithium carbonate 800 mg	Verapamil 720 mg Topiramate 50 mg Lithium carbonate 800 mg
7	63	D (e7c)	5	40	1.00	0	-100%	4.0	na	na	Methysergide 2 mg Lithium carbonate 800 mg	Verapamil 120 mg Lithium carbonate 800 mg
8	51	G (e7c)	3	39.5	4.00	0	-100% (récidive récente)	2.1	1.5	-29%	Verapamil 240 mg Methylprednisolone 8 mg	None
9	53	D (c)	29	35	1.5	0.16	-89.3%	2.6	3	+13%	Verapamil 600 mg Lithium carbonate 1000 mg Methysergide 4 mg	Verapamil 600 mg Methysergide 8 mg
10	33	G (e7c)	5	25	2.00	0	-100%	4.0	na	na	Verapamil 360 mg	Verapamil 480 mg
11	46	G (c)	2	21	0.57	0.5	-12.3%	3.4	3.6	+6%	Verapamil 720 mg Lithium carbonate 2400 mg Gabapentine 900 mg Escitalopram 15 mg	Bupropion 150 mg Verapamil 480 mg Lithium carbonate 1200 mg Gabapentin 1200 mg Indometacine 75 mg Clomipramine 75 mg Duloxetine 60 mg
12	34	D (e7c)	8	na	na	na	na	na	na	na	Methylprednisolone 8 mg	Methylprednisolone 8 mg
13	67	D (c)	5	15	3.5	0	-100%	4	na	na	Verapamil 160 mg Lithium carbonate 750 mg	Verapamil 240 mg Lithium carbonate 750 mg Celecoxib 200 mg/2 days Duloxetine 60 mg
14	55	G (c)	2	14	5.5	0	-100%	3.5	na	na	Methylprednisolone 16 mg Methysergide 2 mg Clomipramine 75 mg	Verapamil 360 mg Clomipramine 75 mg Lithium carbonate 1200 mg Melatonine 5 mg
15	30	G (c)	14	11	3.00	0	-100%	3	na	na	Methysergide 4 mg Topiramate 100 mg Verapamil 720 mg	Verapamil 720 mg Gabapentin 1200 mg Lithium carbonate 800 mg
Moyenne	47,60		7,07	36,62	2,50	0,12	-94,6%	3,60	3,00	+2,3%		

Patients	Changement de côté?	Crises autonomes pures ?	Récidive quand stimulateur arrêté (+délai)	Degré subjectif d'amélioration	Recommande ONS à d'autres patients	Effets secondaires	Problèmes techniques	Commentaires
1	N	N	na	0	N	Paresthésies intolérables		Explanté après 4 mois d'ONS
2	O (1 série)	N	O (4 jours)	2	O	Dysesthésies de l'oreille	Batterie vide x3	
3	O (crises isolées)	O	O (7 jours)	2	O	Aucun	Batterie vide x4 Migration d'électrode x1	
4	N	N	N	2	N	Inconfort au niveau de la batterie	Batterie vide x2	Amélioration stable depuis 44 mois d'ONS. Demande son explantation après 49 mois, persistance de l'amélioration à 53 mois
5	O (1 série)	O	O (heures)	2	O	Aucun avant l'infection	Infection tardive: explanté	
6	N	N	N	2	O	Inconfort au niveau du câble de connexion	Aucun	Stimulateur off à 37 mois d'ONS, absence de récurrence après 41 mois
7	N	N	O (jours)	1	O	Inconfort au niveau de la batterie	Batterie vide x3	Récidive transitoire lors de la diminution des doses de lithium
8	O (1 crise isolée)	O	Jamais essayé	1	O	Inconfort au niveau du câble de connexion	Batterie vide x1	Récidive 2 semaines avant l'entretien téléphonique
9	O (crises isolées)	N	N	0	N	Paresthésies intolérables	Aucun	Amélioration durable depuis l'arrêt du stimulateur à 3 mois, envisage de se faire explanter
10	N	O	O (1 jour)	2	O	Aucun	Batterie vide x1	
11	N	N	O (jours)	2	N	Aucun avant l'infection	Infection tardive: explanté	Douleur neuropathique trigéménée ipsilatérale
12	na	na	na	na	na	na	Infection immédiate: explanté	
13	N	N	O (jours)	2	O	Céphalée diffuse lorsqu'il secoue la tête	Batterie vide x1	
14	N	O	N	2	O	Aucun	Batterie vide x1	
15	N	N	O (jours)	1	O	Aucun	Batterie vide x1	Externalisation du 2ème stimulateur nécessitant une réintervention

Aspects techniques

Le tableau 12 reprend l'évolution individuelle de la fréquence des crises et les schémas de stimulation correspondant à la période écoulée. Chez les 12 patients bénéficiant d'un soulagement total ou partiel de leurs crises sous ONS, la durée de stimulation nécessaire avant d'obtenir une amélioration de 50% minimum s'échelonne de 2 à 10 mois (moyenne 4.83 ± 2.5). Les paramètres de stimulation les plus efficaces varient également d'un patient à l'autre, même si on peut dégager certaines caractéristiques communes. Par exemple, le fait d'utiliser le boîtier de stimulation comme cathode (B+, ce qui est uniquement possible avec le stimulateur Itrel 3) pourrait améliorer l'évolution, de même que l'utilisation de combinaisons tripolaires voire quadripolaires (0+1-2+, 0+2-3-, 1-2+3+, 0+1-2-3+ etc.). Pour terminer, à ce stade, les autres paramètres sont hautement variables : durées de stimulation entre 330 et 450 μ s, fréquences de 45 à 130 Hz, et intensités de 3.1 à 10.5 V. Il est intéressant de mentionner la résurgence de crises durant de courtes périodes chez pratiquement tous les patients améliorés (sauf le patient 5) lorsqu'un même schéma de stimulation est appliqué durant plusieurs mois. En cas de récurrence, une légère modification des paramètres de stimulation ou l'addition d'un second schéma de stimulation alternant avec le précédent étaient souvent suffisantes pour obtenir une nouvelle amélioration.

Tableau 12. Récapitulatif du suivi des 15 patients implantés avec leurs différents paramètres de stimulation. e=épisode, c=chronique, O =oui, N= non, na=non applicable.

Patients	Avant ONS	1 m	2 m	3 m	6 m	± 10 m	± 13 m	± 16 m	± 18 m	± 21 m	± 30 m	± 37 m	± 45 m	+/- 60 m	
Fréquence moyenne/]	0.29	0.9	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1	0+2- 1,6-3 V 390 µs 50 Hz	B+3- 3 V 390 µs 50 Hz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2	4.7 0+3- 3,3 V 360 µs 50 Hz	5.1 B+3- / (2-) 3,15 V 420 µs 50 Hz	5.4 B+2- 3 V 450 µs 50 Hz	5.4 2-3- 3,7 V 360 µs 75 Hz	5.4 B+2-3- 5,8 V 450 µs 2,1 Hz	2.0 B+2-3- 5,8 V 450 µs 2,1 Hz	2.0 B+2-3- 5,8 V 450 µs 2,1 Hz	5.3 B+2- 2 V 270 µs 40 Hz	2.5 B+2- 7,5 V 300 µs 50 Hz	2.5 B+2- 7,5 V 300 µs 50 Hz	3.5 B+2- 4,7 V 300 µs 100 Hz	2.5 B+2- 4 V 390 µs 60 Hz	2.0 B+2- 4 V 390 µs 60 Hz	0.43	
3	3.84 0+1-2+ 2,5 V 390 µs 45 Hz	4.7 B+2- 5,0 V 420 µs 50 Hz	3.7 B+2- 7,3 V 450 µs 60 Hz	3.4 B+1- 7,3 V 450 µs 60 Hz	0.1 0+1-2+ 9 V 450 µs 40 Hz	0.7 0+1-2+ 7,5 V 450 µs 40 Hz	0.7 0+1-2+ 8 V 450 µs 50 Hz	1.0 0+2-3+ 10,5 V 450 µs 50 Hz	0.5 0+1-2+ 10 V 450 µs 90 Hz	0 0+1-2+ 10 V 450 µs 90 Hz	0.3 A=0+2-3+ 10,5V 450 µs 90 Hz	0 A=0+2-3+ 10,5V 450 µs 90 Hz	0 A=0+2-3+ 10,5V 450 µs 90 Hz	0	
4	1.16 1+2-3+ 2,5-6V 420 µs 50 Hz	0.7 B+2- 4 V 420 µs 50 Hz	0.4 2+3- 6,8 V 420 µs 50 Hz	0.6 1-2+ 5,2 V 360 µs 60 Hz	2.5 0+1-2+ 5,8 V 360 µs 50 Hz	0 0+1-2+ 5,8 V 360 µs 50 Hz	0 0+1-2+ 5,8 V 360 µs 50 Hz	0 0+1-2+ 5,8 V 360 µs 50 Hz	0 0+1-2+ 3,8 V 360 µs 50 Hz	0.1 0+1-2-3- 6 V 420 µs 70 Hz	0.1 0+1-2-3- 6 V 420 µs 70 Hz	0.1 0+1-2-3- 6 V 420 µs 70 Hz	0.1 0+1-2-3- 6 V 420 µs 70 Hz	-	
5	0.16 B+2- 1,8 V 270 µs 40 Hz	0.5 B+2- 2,7 V 270 µs 40 Hz	0.8 B+2- 2,3 V 270 µs 40 Hz	0.9 B+2- 2,3 V 270 µs 40 Hz	0 B+2- 2,3 V 270 µs 40 Hz	0 B+2- 2,3 V 270 µs 40 Hz	0 B+2- 2,3 V 270 µs 40 Hz	0 B+2- 2,3 V 270 µs 40 Hz	0 B+2- 7 V 420 µs 60 Hz	0 B+2- 7 V 420 µs 60 Hz	0 B+2- 7 V 420 µs 60 Hz	0 B+2- 7 V 420 µs 60 Hz	0 B+2- 5,5 V 330 µs 90 Hz	0 B+3- 6,6 V 330 µs 60 Hz	
6	0.16 B+2- 9,7 V 210 µs 50 Hz	0.3 B+2- 9,7 V 210 µs 50 Hz	0 B+2- 10,5 V 360 µs 50 Hz	0.3 B+3- 6,0V 360 µs 100 Hz	0 B+3- 6,0V 420 µs 100 Hz	0 B+3- 6 V 420 µs 125 Hz	0 B+3- 6 V 420 µs 125 Hz	0 B+3- 6 V 420 µs 125 Hz	0.7 B+3- 6 V 420 µs 125 Hz	0 B+3- 6 V 420 µs 130 Hz	0 B+2-3- 5,2 V 360 µs 130 Hz	0 B+3- 5,5 V 330 µs 90 Hz	0 B+3- 6,6 V 330 µs 60 Hz	0	
7	1 B+2- 4 V 210 µs 35 Hz	0.3 B+3- 9 V 270 µs 50 Hz	0.1 B+3- 9 V 360 µs 90 Hz	0.4 B+3- 9 V 420 µs 125 Hz	0.1 1+2+3+ 4,5 V 420 µs 125 Hz	0.1 0+2-3- 8 V 420 µs 110 Hz	0 0+2-3- 8 V 420 µs 110 Hz	0 0+2-3- 8 V 420 µs 110 Hz	0 0+2-3- 8 V 420 µs 110 Hz	0 0+1-2-3- 6,5 V 360 µs 80 Hz	0 2 programmes couplés alternant chaque semaine: A1=0+1+2- / 5 V / 420 µs / 60 Hz A2=0+1+2- / 6,5 V / 390 µs / 60 Hz B1=0+1-2+ / 7V / 450 µs / 50 Hz B2= 0+1-2- / 6,5 V / 450 µs / 50 Hz	0 2 programmes couplés alternant chaque semaine: A1=0+1+2- / 5 V / 420 µs / 60 Hz A2=0+1+2- / 6,5 V / 390 µs / 60 Hz B1=0+1-2+ / 7V / 450 µs / 50 Hz B2= 0+1-2- / 6,5 V / 450 µs / 50 Hz	0 2 programmes couplés alternant chaque semaine: A1=0+1+2- / 5 V / 420 µs / 60 Hz A2=0+1+2- / 6,5 V / 390 µs / 60 Hz B1=0+1-2+ / 7V / 450 µs / 50 Hz B2= 0+1-2- / 6,5 V / 450 µs / 50 Hz	0 2 programmes couplés alternant chaque semaine: A1=0+1+2- / 5 V / 420 µs / 60 Hz A2=0+1+2- / 6,5 V / 390 µs / 60 Hz B1=0+1-2+ / 7V / 450 µs / 50 Hz B2= 0+1-2- / 6,5 V / 450 µs / 50 Hz	0
8	4 1+2+3- 5,0 V 330 µs 100 Hz	3.3 B+2- 4,5 V 150 µs 45 Hz	3 0+1-2-3+ 10,5 V 99 µs 31 Hz	1.5 0+2-3+ 7,0 V 180-390 µs 55-65 Hz	4.2 B+1- 4,3 V 420 µs 130 Hz	3.5 B+1- 1,3 V 420 µs 130 Hz	3.5 0-1-2+3+ 3,8 V 420 µs 130 Hz	7 B+1-2-3- 3,5 V 420 µs 130 Hz	7 B+1-2-3- 0,6 V 420 µs 130 Hz	1 B+1-2-3- 0,6 V 420 µs 130 Hz	0 B+1-2-3- 0,6 V 420 µs 130 Hz	0 B+1-2-3- 0,6 V 420 µs 130 Hz	0 B+1-2-3- 0,6 V 420 µs 130 Hz	0	
9	1.5 0-1+2+3+ 8,8 V 330 µs 60 Hz	0.3 B+3- 6,8 V 390 µs 90 Hz	0.1 0+2+3+ 4,0 V 420 µs 110 Hz	0.2 -	-	-	-	-	-	-	-	-	(0.2) OFF	-	
10	2 0+1-2+ 1,6 V 210 µs 60 Hz	0.1 0+1-2+ 4-8,3 V 300 µs 60 Hz	0.2 0+1-2+ 4-8,3 V 300 µs 60 Hz	0.3 0+1-2+ 3,0 V 420 µs 90 Hz	0 0+1-2+ 3,0 V 420 µs 90 Hz	0 0+1-2+ 7,6 V 450 µs 90 Hz	0 A=2+3- 2,0 V 150 µs 90 Hz	0 A=2+3- 2,0 V 150 µs 90 Hz	0 A=2+3- 2,0 V 150 µs 90 Hz	0 B=0+1-2+ 7,9 V 450 µs 90 Hz	0 B=0+1-2+ 7,9 V 450 µs 90 Hz	0 B=0+1-2+ 7,9 V 450 µs 90 Hz	0 B=0+1-2+ 7,9 V 450 µs 90 Hz	0	
11	0.6 B+0-1-2-3- 3,1 V 300 µs 50 Hz	0.5 B+0-1-2-3- 3,6 V 390 µs 70 Hz	0.5 B+0-1-2-3- 4 V 420 µs 60 Hz	0.3 0+1+2+3- 10,4V 420 µs 60 Hz	0.4 0+1+2+3- 9,5 V 420 µs 70 Hz	0.4 0-1-2-3+ 5,8 V 420 µs 85 Hz	0.4 A=0+1+2+3- 10,5V 420 µs 55 Hz	0.4 A=0+1+2+3- 10,5V 420 µs 110 Hz	0.4 0-1-2-3+ 10,5 V 440 µs 50 Hz or C=0-3+ 10,5 V 360 µs 60 Hz	0.5 0-1-2-3+ 10,5 V 440 µs 110 Hz (B non stop)	-	-	-	-	
13	3.5 0+1-2+3- 1,7 V 180 µs 75 Hz	0.3 0+1-2+3- 1,5 V 470 µs 75 Hz	0.1 0+1-2+3- 1,5 V 470 µs 75 Hz	0.1 0+1-2+3- 2,2V 270 µs 75 Hz	0.1 0+1-2+3- 2,4 V 270 µs 75 Hz	0.1 0+1-2+3- 3,3 V 330 µs 85 Hz	0.1 0-1-2+3+ 3,1 V 330 µs 130Hz	-	-	-	-	-	-	-	
14	5.5 A=0-1+2-3+ 2,9 V 300 µs 60 Hz	5.5 A=0-1+2-3+ 2,9 V 300 µs 60 Hz	5.5 A=0-1+2-3+ 3 V 300 µs 30 Hz	5.5 A=0-1+2-3+ 3,7 V 360 µs 45 Hz	0 A=0-1+2-3+ 3,7 V 360 µs 45 Hz	0 A=0-1+2-3+ 3,7 V 360 µs 45 Hz	0 A=0-1+2-3+ 3,7 V 360 µs 45 Hz	0 A=0-1+2-3+ 3,6 V 300 µs 45 Hz	0 A=0-1+2-3+ 3,6 V 300 µs 45 Hz	0 A=0-1+2-3+ 3,6 V 300 µs 45 Hz	0 A=0-1+2-3+ 3,6 V 300 µs 45 Hz	0 A=0-1+2-3+ 3,6 V 300 µs 45 Hz	0 A=0-1+2-3+ 3,6 V 300 µs 45 Hz	0	
15	3 0+1-2-3+ 4 V 300 µs 80 Hz	0.4 0-1-2+3+ 7,0 V 300 µs 80 Hz	0.4 0+3- 10,5V 450 µs 130 Hz	0 A=0+3- 10,5 V 450 µs 130 Hz	1.5 A=0+3- 10,5 V 450 µs 130 Hz	0 B=1-2+3+ 8,0 V 360 µs 130 Hz	0 B=1-2+3+ 8,0 V 360 µs 130 Hz	-	-	-	-	-	-	-	

Schéma de stimulation: combinaison d'électrodes, intensité (V), durée d'impulsion (µs), fréquence (Hz)

- Conclusions préliminaires sur l'effet thérapeutique

Notre étude prospective avec un suivi jusqu'à 22 mois montre que l'ONS semble être une technique de traitement efficace du CHCr, comme déjà suggéré par les cas anecdotiques publiés auparavant dans la littérature (145, 154-155). Le suivi à long terme jusqu'à 5 ans confirme cette hypothèse.

Dans l'étude prospective, la fréquence des crises par patient et par mois est réduite en moyenne de 50% sur la durée totale du suivi, ce qui peut sembler modeste vu qu'il s'agit seulement du seuil à partir duquel un traitement anti-céphalalgique est habituellement considéré comme efficace. Toutefois, cette mesure – en réalité exigée a posteriori par un lecteur de l'article - inclut les premiers mois d'ONS, qui ont nécessité de multiples ajustements des paramètres de stimulation dans la première cohorte de patients, vu l'absence de directives existantes (vide supra). Il faut également garder à l'esprit que la population étudiée était constituée de CH réfractaires, ayant épuisé la plupart des ressources thérapeutiques médicamenteuses existantes. Ces patients étaient souvent contraints d'ingérer de grandes quantités de médicaments prophylactiques variés pour espérer un taux de réduction des crises souvent misérable, et ce au prix d'effets secondaires souvent importants (cushing iatrogène sur corticoïdes, insuffisance vasculaire sur methysergide..), allant parfois jusqu'à mettre en jeu leur vie (bradycardie et pauses cardiaques sur le verapamil par exemple). Néanmoins, lorsque nous comparons la fréquence de base des crises avec celle du dernier mois de suivi (analyse effectuée dans la plupart des études prophylactiques sur les céphalées), l'amélioration était de 79.9%, ce qui est nettement plus impressionnant.

Nous n'avons pas objectivé d'effet significatif de l'ONS sur l'intensité des crises, tout comme d'autres études (156).

Le suivi à long terme (11-64 mois) confirme le fait que l'ONS est une option thérapeutique valable chez ces patients réfractaires, puisque 80% des patients ont une amélioration en

fréquence d'au moins 90%, et 60% des patients sont libres de crises durant des périodes prolongées. Cependant, à l'exception d'un patient, aucun de ces sujets répondeurs au traitement n'a été capable d'interrompre sa prophylaxie médicamenteuse, ce qui suggère que l'ONS n'est qu'un traitement symptomatique du CHCr et ne modifie pas la pathogénie de la maladie.

Enfin, il est intéressant de noter que nous n'avons pas trouvé de différence d'efficacité de l'ONS entre les patients ayant présenté un CH chronique d'emblée et ceux qui ont évolué vers la forme chronique à partir d'une forme épisodique.

Confrontation aux données de la littérature

Notre travail sur l'ONS dans le CHCr fut la première étude pilote prospective publiée dans la littérature. Notre suivi est également le plus long publié à ce jour. D'autres équipes ont expérimenté la technique depuis lors dans cette indication, mais les données publiées restent peu nombreuses. Ainsi, Schwedt et coll. (155) ont publié 3 cas de patients CHCr traités par ONS dans une étude incluant également d'autres céphalées chroniques réfractaires (migraine, hemicrania continua, céphalées post-traumatiques), mais ne détaillent pas les résultats des différents sous-groupes dans leur publication. L'amélioration subjective des patients en terme de douleur est de 52% en moyenne. La série de Burns (156) est plus intéressante, puisqu'elle regroupe 14 patients souffrant de CHCr implantés bilatéralement (pour pallier un éventuel changement de côté des crises), avec un suivi moyen de 1.4 ans. Aucun patient n'est en rémission complète, mais 3 ont une réduction de la fréquence des crises de plus de 90% et 2 de plus de 50%. Une amélioration plus discrète, entre 20 et 40%, est notée chez 4 patients. Leurs constatations en ce qui concerne le délai d'efficacité sont similaires aux nôtres, de même que la liste des effets indésirables : 43% des patients ont eu un remplacement de batterie (après une moyenne de 15.1 mois, 64% dans notre série pour laquelle il faut toutefois signaler que le suivi moyen est plus long puisque supérieur à 2 ans),

et 29% ont nécessité une chirurgie de révision ou d'explantation du matériel pour cause de migration d'électrode ou d'infection (36% dans notre série).

Comparaison avec la DBS

Dans l'étude pilote liégeoise, la DBS améliorait très significativement 3 patients souffrant de CHCr sur 4 (120), tandis que la série italienne, plus importante en nombre, démontre une rémission totale persistant chez 10 patients sur 16 après 4 années de suivi en moyenne (128). A titre comparatif, dans série d'ONS chez 15 patients avec un suivi moyen de 3 années, 9 demeurent asymptomatiques durant des périodes prolongées et 2 sont améliorés de plus de 90%, ce qui est donc globalement superposable. Toutefois, seul un patient a pu arrêter son traitement préventif dans notre série d'ONS alors qu'ils étaient 12, soit 75%, à Milan !

Une autre différence entre ONS et DBS semble être la cinétique d'action : la stimulation intracérébrale est en effet efficace après quelques jours ou semaines tout au plus, même si l'effet optimal n'est obtenu qu'après plusieurs mois d'ajustement des paramètres de stimulation. Une diminution de fréquence significative des crises n'apparaît dans l'ONS qu'après plusieurs mois, ce qui nous a conduit à considérer le traitement comme inefficace dans un premier bilan précoce publié en 2005 sous forme d'abstract (147). C'est la satisfaction subjectivement exprimée par les patients, peut-être liée une certaine réduction de l'intensité des crises pendant les premières semaines d'ONS, qui nous a incités à poursuivre l'étude. Le fait que les patients de la deuxième cohorte aient été objectivement améliorés dans un délai plus court plaide pour un effet d'apprentissage qui nous a permis de trouver plus rapidement les paramètres de stimulation optimaux. Le patient 1 est un échec du traitement, mais ayant arrêté son stimulateur après 4 mois, il ne nous a pas laissé le temps de lui trouver un protocole de stimulation optimal. Nous lui avons proposé une nouvelle tentative d'ajustement des paramètres de stimulation peu avant le retrait de son dispositif, mais il a refusé jugeant les paresthésies dues à l'ONS insupportables.

Pour terminer, tout comme dans la DBS, la réponse à l'infiltration sous-occipitale n'est pas prédictive de la réponse à l'ONS, puisque la plupart des patients que nous avons inclus ont été améliorés par l'infiltration, mais seulement de manière transitoire.

En conclusion, nos résultats à 5 ans suggèrent une efficacité globalement comparable de l'ONS par rapport à la DBS, soit environ 60% de rémissions. Toutefois, la rapidité d'action semble supérieure dans la DBS, de même que la durabilité des rémissions et la possibilité de réduire la prophylaxie anticéphalalgique.

L'ONS : un effet placebo ?

Le fait que les crises récidivent ou s'aggravent endéans les quelques heures ou quelques jours après arrêt (accidentel ou non) du stimulateur plaide contre les hypothèses d'une évolution naturelle favorable de la maladie ou d'un effet placebo.

Il n'a malheureusement pas été possible de réaliser une étude placebo-contrôlée. L'allumage du stimulateur déclenche en effet des paresthésies du cuir chevelu, bien ressenties par le patient, ce qui ne permet pas de réaliser « en aveugle » une stimulation contrôlée non efficace. Le patient est immédiatement alerté en cas de dysfonctionnement ou d'arrêt du stimulateur. Si un effet placebo ne peut être écarté formellement, aussi bien le caractère lent et progressif de l'amélioration que l'aggravation rapide après l'arrêt du stimulateur ne plaident pas en faveur de cette hypothèse.

Effets indésirables : commentaires

Les effets secondaires rapportés pour l'ONS dans les migraines chroniques ou les névralgies occipitales sont le plus souvent mineurs. Il s'agit principalement d'infections locales, d'allergies, de douleurs cervicales ou de migration d'électrode nécessitant une réintervention (157-160).

Dans notre série de patients avec CHCr, l'effet indésirable dont se plaignaient le plus souvent les patients était les paresthésies permanentes et inconfortables du scalp. Toutefois,

la plupart des sujets ont fini par s'y habituer endéans quelques semaines, à l'exception de 2 patients (vide supra). Comme autre effet incommodant, on peut citer une sensation de raideur nucale, et la dislocation de l'électrode. Tous ces désagréments apparaissent négligeables lorsqu'on les compare avec les complications potentielles de la DBS, comme l'hémorragie cérébrale (voir section sur la DBS). L'effet secondaire le plus sérieux a été l'infection du système de stimulation. Cette complication s'est présentée chez 3/15 patients, soit 20% (vide supra), et a nécessité l'explantation du matériel.

Deux autres particularités cliniques que nous avons relevées, à savoir le changement de côté des crises et la persistance de crises autonomes isolées, se rencontrent aussi dans l'histoire naturelle de la maladie (161). Trente-six pourcent de nos patients ont présenté des crises autonomes sans douleur dont l'horaire était souvent comparable à celui des crises douloureuses. Un cas similaire a été rapporté dans la littérature chez un patient traité par ONS pour un CHCr (145), mais cette particularité clinique n'est mentionnée dans aucune autre grande étude (156). Cinq sur 14, soit également 36%, ont souffert de crises controlatérales, qui ont heureusement disparu en quelques semaines. Il s'agit d'un phénomène déjà décrit dans la DBS (162), mais aussi observé chez le premier patient traité par ONS à Londres, ce qui a d'ailleurs conduit l'équipe britannique à implanter les patients suivants bilatéralement (163). Il n'y a à ce jour aucune autre statistique publiée concernant la prévalence de ce changement de côté, ni sur les caractéristiques évolutives des crises controlatérales.

Finalement, de nombreux patients de notre cohorte ont dû subir un remplacement de la batterie de stimulation qui s'était entièrement vidée, dans un cas après 4 mois de stimulation seulement. Ce déchargement rapide de la batterie est la conséquence des intensités de stimulation élevées nécessaires pour obtenir des paresthésies et un effet thérapeutique satisfaisant, phénomène que nous n'avions pas prévu au départ. Pour rappel, le chirurgien s'est basé sur des repères anatomiques pour implanter l'électrode de stimulation, et n'a pu compter sur le ressenti de paresthésies par le patient pour guider son geste à cause de

l'anesthésie générale. Toutefois, le placement de l'électrode sous anesthésie générale ne compromettrait pas significativement la qualité de la stimulation (164). L'électrode de stimulation se situe probablement à une plus grande distance du nerf grand occipital chez les patients nécessitant des intensités de stimulation élevées (152). Le désagrément lié au remplacement précoce des batteries a été contourné ultérieurement par l'utilisation de piles rechargeables (Restore®) de plus en plus performantes.

2.2.3 Etude du mécanisme d'action de l'ONS (données personnelles)

Les mécanismes responsables de l'efficacité de l'ONS sur la prophylaxie des céphalées et en particulier du CH sont inconnus.

- Résultats neurophysiologiques (149)

a) Matériel et méthode

Population

Les enregistrements neurophysiologiques ont été effectués chez les 8 premiers patients implantés (décrits plus hauts) et publiés concomitamment aux résultats à moyen terme (149).

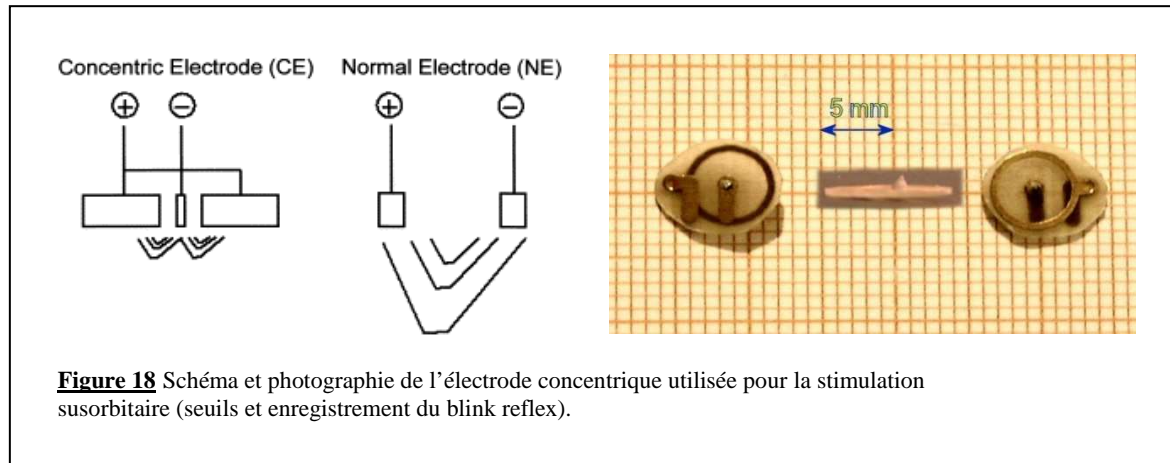
Enregistrements algométriques et neurophysiologiques

Nous avons effectué une série de mesures algométriques et électrophysiologiques avant, ainsi que 1 semaine et 1 mois après l'implantation, tant du côté sain que du côté atteint, stimulateur allumé (ON) ou éteint (OFF).

Les seuils de douleur à la pression ont été déterminés au niveau des tempes, avant-bras (10 cm au-dessus de la face antérieure du poignet) et à la face interne des tendons d'Achille (juste au-dessus de leur insertion calcanéenne), au moyen d'un algomètre (Somedic®). Pour chaque site testé, 6 mesures séparées de 20 secondes d'intervalle ont été réalisées. Le sujet devait presser un bouton dès le seuil douloureux atteint, l'algomètre affichant alors la pression atteinte en kPa.

Nous avons également mesuré les seuils électriques de perception et de nociception dans le territoire du nerf susorbitaire au moyen d'une électrode concentrique délivrant un courant de haute densité permettant une stimulation plus élective des afférences A δ (figure 18, (165))

ainsi que dans le territoire du nerf sural avec une électrode de surface standard. Les intensités de courant ont été déterminées par paliers ascendants et descendants de 0.2 mA (stimulateur Grass S88, Grass Medical®, MA, USA).



Pour terminer, nous avons enregistré le réflexe de clignement nociceptif (nociception-specific blink reflex ou nsBR, figure 19) avec des électrodes de surface placées sur le muscle orbiculaire de l'œil (CED 1401® et 1902®, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK), suivant la méthode optimale décrite antérieurement (166-167). L'intensité de stimulation a été fixée à 1.5 fois le seuil nociceptif. Cinq réponses électromyographiques R2 ont été rectifiées et moyennées a posteriori (offline), puis l'aire sous la courbe (AUC) a été calculée (programme Signal® version 3.05, CED). L'habituation du nsBR a été calculée sur 5 blocs successifs de 5 réponses chaque (IIB 2 minutes, IIS 15-17 secondes), comme la variation d'AUC entre le bloc 5 et le bloc 1 exprimée en terme de pourcentage (167).

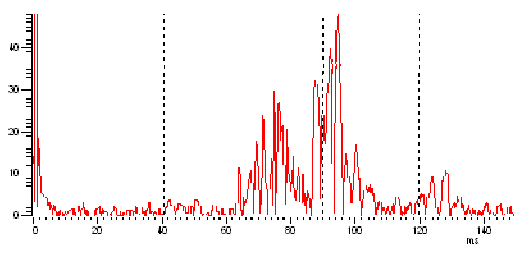


Figure 19 Exemple de réflexe de clignement nociceptif (nsBR) obtenu en stimulant les afférences du V1 avec l'électrode concentrique. Seule la réponse R2 est évoquée.

b) Résultats

Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les seuils de douleur à la pression ou électrique avant et après 1 semaine /1 mois d'ONS, que cela soit au niveau céphalique ou extracéphalique, tant du côté atteint que du côté sain (figure 20).

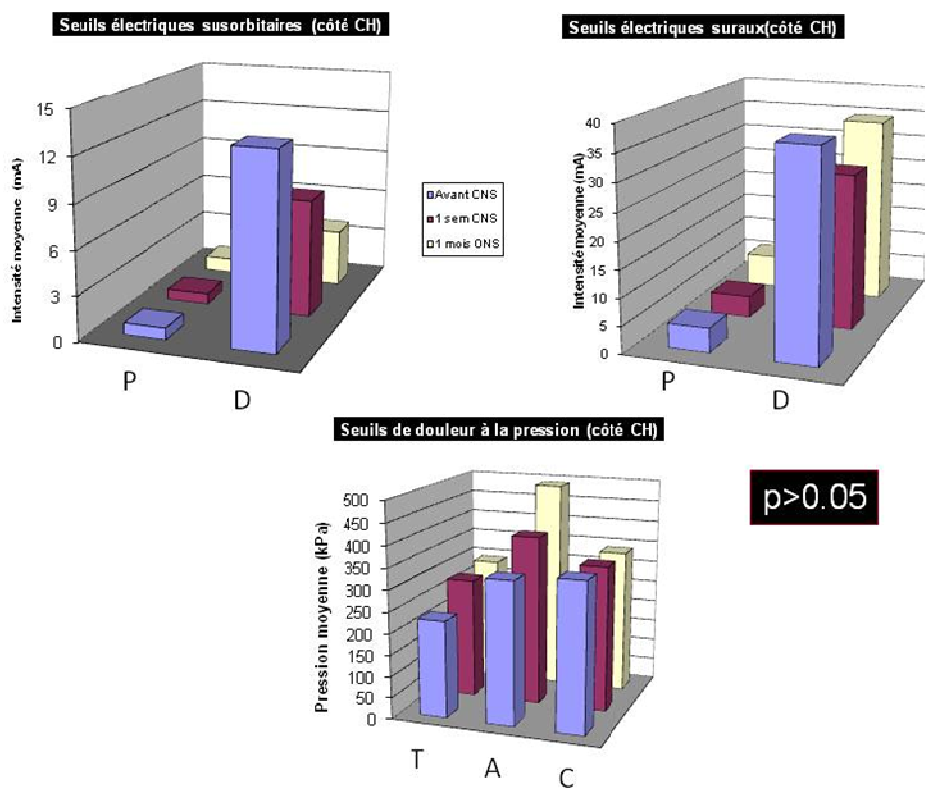


Figure 20 Représentation graphique des seuils électriques et à la pression (côté CH). P=seuil de perception, D=seuil douloureux, T=temporal, A= avant-bras, C= calcaneum.

Le réflexe de clignement nociceptif (nsBR) n'a pu être enregistré qu'avec le stimulateur éteint, et ce en raison d'importants artéfacts liés aux décharges du neurostimulateur. L'aire sous la courbe (AUC) du nsBR augmente avec l'ONS (tableau 13, figure 21). En ce qui concerne l'AUC du premier bloc (5 réponses moyennées), l'augmentation atteint le niveau de

significativité après 1 mois d'ONS, quand la stimulation susorbitaire et l'enregistrement se font du côté atteint ($p=0.03$), ainsi que quand le côté sain est stimulé et que l'enregistrement se fait du côté sain ($p=0.04$) ou atteint ($p=0.03$). En ce qui concerne la moyenne d'AUC sur les 5 blocs de 5 réponses, l'augmentation devient significative après 1 semaine lorsque la stimulation se fait du côté sain ($p=0.04$), et après 1 mois lorsque l'enregistrement se fait du côté sain et la stimulation du côté atteint ($p=0.04$) ou sain ($p=0.04$). Toutes les autres valeurs d'amplitude tendent également à être augmentées après l'ONS, mais n'atteignent pas la significativité statistique ($p<0.1$). Pour terminer, l'habituation du nsBR entre le premier et le dernier bloc est normale quel que soit le moment ou le côté d'enregistrement/ de stimulation (moyenne 25%, 13-40%).

Tableau 13 Aire sous la courbe (AUC) du nsBR avant et après 1 semaine et 1 mois d'ONS ($\mu V \times ms$; moyenne \pm écart-type). (* $p<0.05$, ° $p<0.1$)

	Avant ONS	1 semaine post-ONS	1 mois post-ONS
AUC du 1er bloc			
<i>Stimulation côté CH</i>			
Réponse ipsilatérale	0.49 (0.33)	0.76 (0.54)	0.84 (0.38)*
Réponse controlatérale	0.38 (0.25)	0.47 (0.44)	0.61 (0.40)
<i>Stimulation côté sain</i>			
Réponse ipsilatérale	0.49 (0.41)	0.51 (0.41)	0.91 (0.55)*
Réponse controlatérale	0.31 (0.25)	0.44 (0.32)	0.66 (0.39)*
AUC moyenne des 5 blocs			
<i>Stimulation côté CH</i>			
Réponse ipsilatérale	0.44 (0.33)	0.67 (0.49)	0.63 (0.29)°
Réponse controlatérale	0.35 (0.26)	0.42 (0.41)	0.49 (0.29)*
<i>Stimulation côté sain</i>			
Réponse ipsilatérale	0.45 (0.25)	0.55 (0.34)*	0.80 (0.28)°
Réponse controlatérale	0.30 (0.17)	0.48 (0.29)°	0.56 (0.21)*

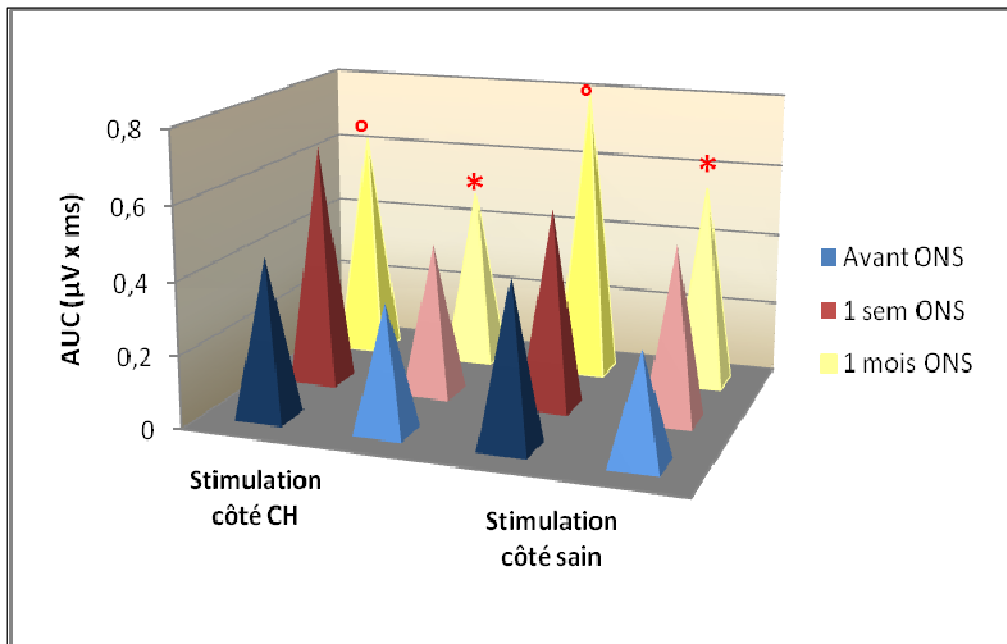


Figure 21 Représentation graphique de l'aire (AUC) moyenne des 5 blocs du nsBR au cours du temps selon le tableau ci-dessus. Les couleurs foncées représentent les enregistrements obtenus côté atteint, les plus claires ceux du côté sain. Les étoiles rouges signifient $p < 0,05$ par rapport à la baseline, les ronds $p < 0,1$ (tendance).

- Etude du mode d'action de l'ONS par TEP au 18-FDG (168)

Il n'y avait jusqu'ici qu'une seule publication de neuroimagerie fonctionnelle dans l'ONS, portant sur la migraine chronique et utilisant la TEP à l' $H_2^{15}O$ (169). Dans ce travail, une augmentation significative du flux sanguin (CBF) avait été objectivée dans la région dorso-rostrale de la protubérance, le cortex cingulaire antérieur et le cuneus, se corrélant directement aux scores de douleur ; ainsi que dans le pulvinar gauche, inversement corrélée à la douleur cette fois. Après résolution de la douleur migraineuse par l'ONS et extinction du stimulateur, l'activation de la portion dorso-rostrale de la protubérance persistait, ce qui suggérait un rôle de cette structure dans la physiopathologie de la migraine.

C'est dans la même optique de nous avons mené notre étude par TEP, mais en choisissant le ^{18}F Fluorodeoxyglucose (FDG) comme marqueur dans l'espoir de capter des modifications métaboliques cérébrales plus durables induites par l'ONS chez les patients atteints de CHCr.

Nous avons focalisé notre attention sur les régions cérébrales impliquées dans la douleur en général (« neuromatrice de la douleur »), ainsi que sur des zones plus particulièrement impliquées dans la physiopathologie des céphalées trigéminales autonomes (cf. méthode).

a) Matériel et méthode

Population

Cette étude a été réalisée alors que 11 patients avaient été recrutés puis implantés (2006-2008). Le premier patient opéré n'avait pas toléré l'ONS et n'a donc pas participé à l'étude. Nous avons donc étudié en TEP 10 patients souffrant de CHCr (9 hommes, 1 femme, âge 44.2 ± 9.9 ans) et inclus dans l'étude ONS selon les critères mentionnés plus hauts. Cinq patients avaient des crises latéralisées à gauche, 5 à droite. Sur ces 10 patients, 4 appartenaient à la première phase de recrutement et 6 à la seconde, débutée 16 mois plus tard (vide supra), après obtention de l'accord du comité d'éthique pour inclure des patients supplémentaires. Seuls les patients de la seconde phase ont bénéficié d'une TEP avant la chirurgie car l'étude par neuroimagerie ne faisait pas partie du protocole initial.

Chirurgie et protocole de stimulation

Ceux-ci furent identiques à ceux décrits plus hauts.

Etude du métabolisme cérébral par 18 FDG-TEP

- Répartition des patients

Le premier groupe de patients (N=4) n'a donc eu qu'une seule session de TEP après 24-30 mois d'ONS. Les patients du 2^{ème} groupe (N=6) ont été scannés avant l'implantation (« baseline »), à l'exception de l'un d'entre eux, et ont ensuite eu une 2^{ème} session à 1 mois d'ONS puis une 3^{ème} session après 6 mois d'ONS. Pour chaque session post-implantatoire, 2

acquisitions ont été effectuées, l'une avec le stimulateur allumé (« ON »), l'autre avec le stimulateur éteint depuis 72 heures (« OFF »). Aucun patient n'a présenté de crise typique de CH durant la TEP, ni endéans les 12 heures précédant ou suivant la procédure.

Les données collectées ont été comparées à celles d'un groupe contrôle de 39 volontaires sains (VS, âge 45 ± 16 ans) sans antécédent de céphalées récurrentes, dénués d'autre pathologie organique sérieuse et ne prenant aucun traitement médicamenteux régulier.

- Acquisition des données TEP

Les données TEP ont été obtenues sur un scanner Siemens CTI 951 16/32® (Siemens, Erlangen) \pm 15-20 mm au-dessus de la ligne canthoméatale et selon un mode bidimensionnel, dans le Service de Médecine Nucléaire du CHU Sart-Tilman (Pr R. Hustinx). Un scanner de transmission a également été réalisé pour permettre une correction d'atténuation mesurée. Les données ont été reconstituées au moyen d'un filtre de Hanning (fréquence de seuil 0.5 cycle/pixel) et corrigées pour l'atténuation et l'activité de fond. Le métabolisme cérébral de repos a été étudié après injection de 5-10 mCi (185-370 MBq) de ^{18}F FDG. Les sujets ont été scannés dans l'obscurité avec un minimum d'interférences sensorielles extérieures.

- Analyse statistique

Celle-ci a été effectuée par nos confrères du Coma Science Group du Centre de Recherche du Cyclotron de l'ULg (Mme M-A. Bruno, Pr S. Laureys).

Les données obtenues ont été analysées au moyen du software SPM8 (statistical parametric mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK ; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) implémentée dans Matlab® (version 7.1, MathworksInc., Sherborn, MA). Les images ont été normalisées dans un espace stéréotaxique standard

(Talairach et Tournoux) via le modèle MNI PET (Montreal Neurological Institute) (170) et lissées en utilisant un kernel isotropique FWHM (full-width-half-maximum) de 14 mm (171).

La première matrice d'analyse incluait les scanners des 39 volontaires, ceux des 4 patients de la première phase (scannés à 24-30 mois d'ONS), et ceux des 6 patients de la 2^{ème} phase, étudiés avant l'ONS (baseline), à 1 mois et à 6 mois d'ONS (toutes les acquisitions post ONS comprenaient les 2 conditions ON et OFF). La *première* sous-analyse a permis d'identifier les régions cérébrales dont le métabolisme était augmenté (hyper) ou diminué (hypo) chez les patients CHCr par rapport aux contrôles, indépendamment de la période d'acquisition ou de la neurostimulation. Dans la *seconde* sous-analyse, nous avons recherché les régions cérébrales dont le métabolisme était modifié par l'ONS (hyper ou hypo), quelle que soit la période d'acquisition (phase précoce – 1 mois d'ONS – ou tardive - 6-24-30 mois d'ONS). Enfin, dans une *troisième* sous-analyse, nous avons examiné l'évolution du métabolisme cérébral depuis la période pré-ONS (baseline), en incluant la phase précoce (1 mois d'ONS) jusqu'à la phase tardive (≥ 6 mois d'ONS), indépendamment des réglages du stimulateur, en tentant d'identifier une augmentation ou diminution progressive de l'activité cérébrale au cours du temps.

Dans une seconde matrice d'analyse, nous avons recherché les différences entre les 7 patients répondeurs et les 3 non-répondeurs (vide infra). Nous avons uniquement inclus les données de TEP de la phase tardive (≥ 6 mois d'ONS, stimulateur ON et OFF) et les scanners des contrôles, en étudiant les régions cérébrales présentant des variations de métabolisme dans les 2 groupes (c.-à-d. par exemple un hypermétabolisme présent chez les répondeurs mais absent chez les non-répondeurs, par rapport aux contrôles).

Les valeurs de voxel résultant de chaque contraste – constituant un SPM du t test (SPM [t]), ont été transformées selon une distribution unitaire normale (SPM[Z]) à un seuil de $p=0.001$.

En considérant les données stéréotaxiques fournies par les précédentes publications de neuroimagerie fonctionnelle dans les céphalées trigéminales autonomes (TACs, vide supra), nous avons mené notre analyse avec un « a priori » envers des régions cérébrales suspectes d'être impliquées dans la physiopathologie du CH et d'autres TACs (172), envers celles modulées par l'ONS dans la migraine chronique (169), et envers les aires appartenant à la « neuromatrice de la douleur ». Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0.05$ corrigé pour l'ensemble du volume cérébral (test de student). En ce qui concerne les différences entre répondeurs et non-répondeurs, les résultats ont été corrigés pour comparaisons multiples au sein des régions d'intérêt identifiées par la précédente analyse sur l'ensemble du groupe, en employant une correction pour petit volume (sphère de 10 mm de diamètre centrée sur les voxels-pics).

Etant donné que le CH est une pathologie unilatérale, nous avons inversé les images TEP des patients dont le CH était latéralisé à droite dans un plan axial pour pouvoir analyser les 10 sujets ensemble *comme s'ils avaient tous souffert d'un CH gauche*. Nous avons utilisé une classification binaire des patients en répondeurs et non-répondeurs à l'ONS en fixant arbitrairement un seuil de 50% d'amélioration en fréquence pour les répondeurs.

b) Résultats

Evolution clinique de la population scannée

Les caractéristiques cliniques des patients étudiés ainsi que l'évolution de la fréquence mensuelle des crises après les différentes périodes d'ONS sont résumées dans le tableau 14.

Dans le premier groupe (N=4), scannée à 24-30 mois d'ONS, tous les patients sauf un étaient améliorés : 1 était en rémission, 2 avaient une réduction de fréquence de 90 et 93% respectivement, le non-répondeur avait une amélioration de 25%, ce qui était en-dessous de

notre seuil de positivité. Dans le second groupe avec 6 mois de suivi (N=6), 3 patients étaient en rémission et 1 amélioré de 90% ; ces 4 patients ayant déjà une réduction significative de leur fréquence de crises après 1 mois d'ONS. Quant aux 2 derniers patients, l'un avait une amélioration de 33% donc insuffisante, l'autre voyait sa fréquence de crise augmenter. Selon notre critère-seuil de 50%, 7 patients étaient donc répondeurs au moment de la TEP, et 3 non-répondeurs. Signalons que durant les 72 heures d'arrêt du stimulateur pour l'acquisition OFF, seul un répondeur a eu une récurrence céphalalgique (mais aucune durant la TEP ou endéans les 12 heures avant/après).

Tableau 14. Caractéristiques des patients et évolution clinique. D :droit, G :gauche, N :non, O : oui.

Patients	Age	Côté du CH & ONS	Nombre de crises /4 dernières semaines			% réduction en fréquence		Répondeur à l'ONS ?
			AVANT ONS	24-30 mois ONS	24-30 mois ONS	24-30 mois ONS	24-30 mois ONS	
Groupe 1								
1	48	D	131.6	98.0		26		N
2	46	G	107.6	7.6		93		O
3	32	D	32.4	3.2		90		O
4	53	G	28.0	0.0		100		O
Groupe 2								
			AVANT ONS	1 mois ONS	6 mois ONS	1 mois ONS	6 mois ONS	
5	31	D	28.0	7.2	0.0	74	100	O
6	60	D	28.0	7.2	2.8	74	90	O
7	47	G	112.0	92.4	116.4	17.5	-4	N
8	50	D	42.0	4.4	0.0	80	100	O
9	31	G	56.0	2.0	0.0	97	100	O
10	44	G	16.4	13.2	11.2	22	33	N

Résultats de la TEP

Les principales régions cérébrales où une variation métabolique significative a été objectivée lors de l'analyse sont listées dans le tableau 15 avec leurs coordonnées stéréotaxiques selon l'atlas de Talairach.

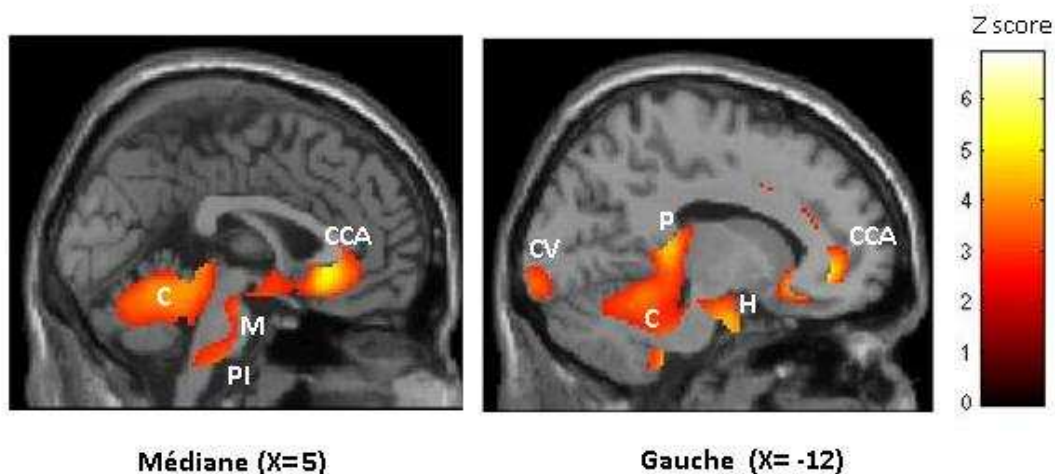
Tableau 15 Principaux résultats statistiques et localisation des pics de voxels au niveau desquels le métabolisme cérébral était augmenté (>) ou diminué (<). Les coordonnées sont données dans un espace stéréotaxique standardisé - MNI (mm). FDR : false discovery rate corrected, VS : volontaires sains, CCA : cortex cingulaire antérieur, D : droit, G : gauche.

Analyse	Régions cérébrales	Coordonnées selon Talairach			Z score du pic	P corrigé
		x	y	z		
CHCr > VS	CCA	12	40	-4	5	<0.001
	CCA perigenual	-8	28	-8	5.29	<0.001
	Cingulum médian	12	20	30	4.07	0.003
	Cortex visuel G	-10	-98	-8	3.43	0.010
	Pulvinar G	-16	-36	8	4.49	0.001
	Hypothalamus G	-2	-12	-16	2.71	0.013
	Cervelet	-16	-36	46	4.28	0.002
	Mésencéphale	2	-34	-4	3.53	0.008
	Protubérance inf G	-8	-32	-46	4.13	0.003
CHCr < VS	Cortex sensitivomoteur G/D	-58	-34	-18	4.43	0.012
		58	-18	-26	4.42	0.012
		-4	-22	70	4.26	0.012
		-25	-22	66	3.73	0.015
	Cortex préfrontal D	-6	-24	68	3.37	0.025
		42	26	24	3.76	0.015
Base > ONS	CCA	-8	28	-8	4.66	0.003
	Cingulum médian	12	20	30	3.75	0.013
	Cortex visuel G	-10	-98	-10	3.25	0.031
	Pulvinar G	-18	-38	6	3.8	0.012
	Cervelet	2	-42	-16	3.67	0.015
	Mésencéphale	2	-40	-12	3.63	0.016
	Protubérance inf G	-8	-30	-44	4.40	0.024
	Cortex					
Base < ONS	sensorimoteur G/D	-58	-34	-18	4.59	0.013
		58	-18	-26	4.26	0.037
		42	26	24	3.75	0.026
		-4	-22	70	3.78	0.029
Rép > non rép	CCA périgénual	-8	28	-8	4.01	0.002*

* corrigé selon la région d'intérêt identifiée dans l'analyse du groupe entier

Nous avons dans un premier temps groupé tous les scanners des patients CHCr et les avons comparés à ceux des VS. Un hypermétabolisme significatif a été mis en évidence chez les CHCr dans le cortex cingulaire antérieur (CCA) l'hypothalamus gauche, le pulvinar gauche, le cortex visuel gauche, la portion antérieure du cervelet et le tronc cérébral (protubérance inférieure gauche et mésencéphale) (figure 22) ; tandis qu'un hypométabolisme était objectivé dans les aires corticales sensitivomotrices bilatéralement.

Figure 22. Régions cérébrales hypermétaboliques chez les patients CHCr (toutes conditions) en comparaison avec les contrôles ($p < 0.05$ FDR corrigé). Les résultats sont présentés sur 2 coupes sagittales d'un modèle IRM normalisé (sections à travers la ligne médiane et l'hémisphère gauche). CCA : cortex cingulaire antérieur, C :cervelet, M : mésencéphale, PI : protubérance inférieure gauche, CV : cortex visuel, P : pulvinar, H : hypothalamus.

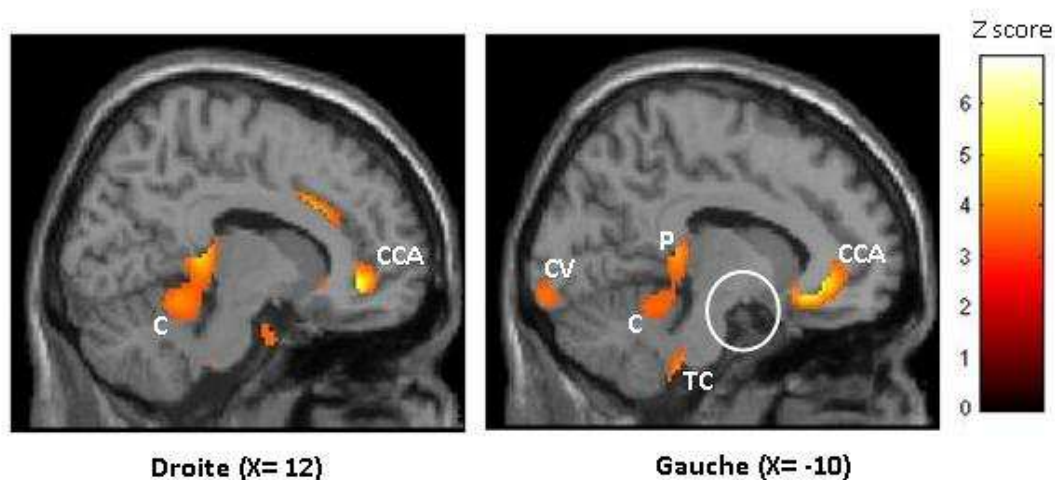


Aucune différence significative ne fut retrouvée entre les scanners ON et OFF. Toutefois, quand nous avons étudié les scanners de la phase tardive (≥ 6 mois), nous avons objectivé un hypermétabolisme dans la région frontale gauche (aire de Brodmann 10, p non corrigé=0.03, $x=-12$, $y=46$, $z=4$, $Z=2.21$) et dans la portion inférieure gauche du tronc cérébral (p non corrigé=0.014, $x=-6$, $y=30$, $z=-36$, $Z= 1.88$) lorsque le stimulateur était allumé (ON). Ces résultats ne se maintiennent toutefois pas lors de la correction pour comparaisons multiples.

Après 1, 6 et 24-30 mois, l'ONS modifie la consommation de glucose dans différentes régions par rapport à la baseline. Le cingulum antérieur et moyen, le pulvinar gauche, la protubérance inférieure, le mésencéphale, le cervelet et le cortex visuel voient leur

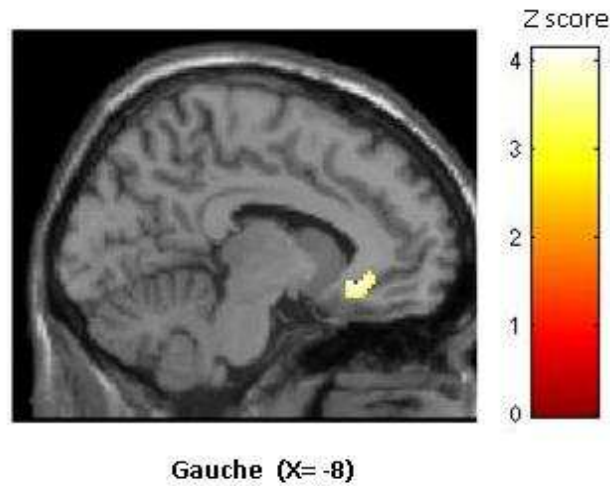
métabolisme diminuer, c'est-à-dire deviennent moins hypermétaboliques. Les cortex sensorimoteurs augmentent par contre leur métabolisme, c'est-à-dire deviennent moins hypométaboliques. Le métabolisme hypothalamique n'est par contre pas affecté (figure 23).

Figure 23. Régions cérébrales dont le métabolisme est progressivement diminué par l'ONS au cours du temps ($p < 0.05$ FDR corrigé). Les résultats sont présentés sur 2 coupes sagittales d'un modèle IRM normalisé (sections à travers les hémisphères droit et gauche). CCA : cortex cingulaire antérieur, C : cervelet, TC : tronc cérébral, CV : cortex visuel, P : pulvinar, H : hypothalamus.



Nous avons terminé notre analyse par la comparaison des répondeurs et non-répondeurs à 6 et 24-30 mois d'ONS en utilisant le groupe contrôle comme référence. Nous avons objectivé que les répondeurs ont une augmentation significative du métabolisme du cortex cingulaire périgénual (CCAP) du côté de la douleur et donc de la stimulation (figure 24).

Figure 24. Activation du cortex cingulaire périgénuale chez les patients répondant à l'ONS par rapport aux non-répondeurs, après 6 à 30 mois d'ONS ($p < 0.05$ FDR corrigé). Les résultats sont présentés sur une section sagittale gauche d'un modèle IRM normalisé



c) Discussion

Les résultats cliniques de l'étude ONS ont été discutés plus haut.

Nous nous focaliserons uniquement sur les résultats de la TEP dans cette section.

Particularités métaboliques des patients CHCr par rapport aux contrôles

L'hypermétabolisme hypothalamique ipsilatéral à la symptomatologie retrouvé chez nos patients CHCr est en accord avec les travaux publiés antérieurement, démontrant une hyperactivité de cette zone en $H_2^{15}O$ TEP ainsi qu'en IRMf (61-62, 65). Il existe toutefois une différence essentielle entre ces études et la nôtre, à savoir que nos patients ont été scannés en-dehors d'une crise, c'est-à-dire à un moment où une activation hypothalamique n'avait pas été rapportée jusqu'ici. Une précédente étude par FDG-TEP effectuée chez des patients souffrant de CH épisodique n'avait pas montré de modification du métabolisme hypothalamique en comparant les patients durant et en-dehors de la période active de la maladie (173).

L'activation du gyrus cingulaire ou de la protubérance (substance grise périaqueducale), structures de la neuromatrice de la douleur, est classiquement décrite dans différentes douleurs dont les céphalées (172). Nous avons également trouvé un hypermétabolisme cérébelleux concordant avec les études de neuroimagerie montrant de façon consistante une activation du cervelet dans la douleur au sens large, viscérale ou somatique, aiguë ou chronique (174). La démonstration d'une activation du cervelet antérieur et du vermis dans le CHCr est intéressante, d'une part parce qu'on sait qu'il existe des connexions trigemino-cérébelleuses somatotopiques très denses (174), et d'autre part parce qu'il y a également des connexions fonctionnelles directes entre l'hypothalamus ventro-postérieur – activé durant les crises de CH – et le cervelet, récemment démontrées par tractographie IRM chez un patient CHCr traité par DBS (175).

Contrairement à ce que nous avons objectivé (c.-à-d. un hypermétabolisme), un hypométabolisme du cortex cingulaire périgénual a récemment été retrouvé chez des patients souffrant de cluster headache épisodique par comparaison à des sujets sains (173). Toutefois, quand ces auteurs ont comparé les mêmes patients durant et en-dehors de la période critique, le cortex cingulaire périgénual était hypermétabolique en période critique, alors qu'il n'y avait pas eu de crise durant le scanner.

L'activation de la protubérance caudale a été décrite lors de crises de SUNCT (176) et dans l'hémicrania continua (177), mais n'a jamais été retrouvée dans le CH. Comme dans notre observation, l'activation protubérantielle était ipsilatérale aux symptômes dans l'étude susmentionnée, alors qu'une activation hypothalamique était également décrite mais du côté opposé à la douleur. L'activation du mésencéphale (substance grise périaqueducale – SGP) est peu spécifique des céphalées et est également retrouvée dans d'autres types de douleurs.

Nous avons également trouvé une activation du pulvinar du côté des crises. Jusqu'ici cette région n'avait jamais été décrite comme faisant l'objet de perturbations métaboliques dans le CH. Des études chez le primate ont suggéré que le pulvinar fournissait l'information

nécessaire à la synthèse des influx somatosensoriels et participait aux associations affectives (178-179). De plus, la destruction de cette zone cérébrale (pulvinotomie), mais également sa stimulation électrique, ont été utilisées avec succès par le passé comme traitement de douleurs chroniques rebelles chez l'être humain (180). Dans les études de neuroimagerie fonctionnelle, l'hypermétabolisme du pulvinar est associé tantôt à un état douloureux (181), tantôt au soulagement de la douleur par différentes interventions (68, 182-183), dont l'ONS dans la migraine chronique (169).

Nous n'avons pas d'explication satisfaisante pour l'hypermétabolisme du cortex visuel trouvé chez nos patients. Aucune activation de ce type n'a été rapportée jusqu'à présent dans le CH. La photophobie ipsilatérale à la douleur est un symptôme fréquemment rencontré dans différentes crises de TACs, dont le CH et l'hémicrânie paroxystique (184). On pourrait dès lors supputer que le cortex visuel des patients CH est plus sensible aux stimuli lumineux, tout comme celui des migraineux, comme récemment démontré en TEP (185-186). Cette hypothèse ne peut cependant être considérée qu'avec la plus grande réserve, d'autant plus que tous les sujets ont été scannés dans la pénombre.

En résumé, nos patients CHCr se caractérisent entre les crises par un hypermétabolisme de zones connues pour être activées durant les crises de TACs (hypothalamus ipsilatéral et protubérance) mais aussi en-dehors de celles-ci en période active de la maladie (cortex perigénual, thalamus).

Modifications métaboliques induites par l'ONS à court terme

Nous n'avons pas trouvé de modification du métabolisme cérébral du glucose liée à l'ONS lorsque le stimulateur était alternativement allumé (ON) ou éteint (OFF). Ceci corrobore les constatations de Matharu et al. (169) dans la migraine chronique, exception faite que ces derniers n'ont pas pu obtenir de scanner des patients à la fois OFF et asymptomatiques, en raison d'une résurgence quasi immédiate de la douleur lors de l'absence de stimulation. Ils

en ont conclu que l'effet de la stimulation sur les structures centrales cessait immédiatement lors de l'arrêt de celle-ci.

Ces propos méritent certainement d'être nuancés, puisque dans notre étude cette absence de modification du métabolisme central à court terme serait plutôt en faveur de l'existence de mécanismes neuromodulateurs plus lents, comme nous l'avions déjà suspecté antérieurement (149). Dans le cas de CHCr stimulés par DBS, May et al. (76) ont trouvé, en utilisant la TEP au $H_2^{15}O$, des modulations fonctionnelles rapides lorsque l'appareillage était alternativement allumé ou éteint à des intervalles de seulement 10 minutes. Les zones concernées étaient des régions cérébrales impliquées dans la physiopathologie du CH, mais également des structures de la « neuromatrice de la douleur ». Cependant, il n'y avait aucune corrélation avec l'état clinique des patients, ce qui laisse également penser que la DBS agit par des processus neuromodulateurs plus lents.

Notre sous-analyse avec une contrainte statistique moindre a démontré un changement dans le métabolisme de la portion inférieure gauche du tronc cérébral, qui pourrait peut-être indiquer un effet immédiat de la stimulation au niveau du bulbe rachidien. S'il s'agit du complexe trigémino-cervical, son activation pourrait induire des modifications fonctionnelles dans des structures plus haut situées grâce à des mécanismes de neuroplasticité. Une autre possibilité est qu'il s'agisse de la portion rostro-ventro-médiane du bulbe qui est un relais bien connu dans les mécanismes de contrôle endogène descendant de la douleur. Ainsi, une étude récente de stimulation électrique nerveuse transcutanée (TENS-transcutaneous electric nerve stimulation) chez des rats souffrant d'arthrite suggère que l'effet antalgique de cette neurostimulation, largement utilisée en physiothérapie, pourrait être médié par le système opioïdérique de la SGP ventrolatérale dont les efférences atteignent la moelle épinière via la portion rostro-ventrale médiane du bulbe (187).

Modifications métaboliques induites par l'ONS à long terme

La plupart des régions activées chez les patients CHCr par rapport aux contrôles voient leur métabolisme décroître sous ONS : cortex cingulaire antérieur, pulvinar gauche, cortex visuel gauche, tronc cérébral et cervelet. Parallèlement, le métabolisme des aires sensorimotrices augmente alors qu'il était diminué par rapport aux contrôles avant la neurostimulation. La seule exception notable à ces changements métaboliques per-stimulation est l'activité de l'hypothalamus ipsilatéral aux crises, qui n'est pas modifiée. Notre découverte est importante, car on sait que cette région cérébrale est précisément activée durant les crises de CH du côté de la douleur (61), et qu'elle possède aussi une densité de substance grise accrue en VBM entre les crises (63). L'étude de FDG-TEP de Sprenger et al. dans le cluster épisodique n'a en outre pas montré de modification du métabolisme hypothalamique durant ou en-dehors de la période d'activité de la maladie (173).

Si ces données se confirment, elles suggèrent :

- 1) Que l'hypermétabolisme hypothalamique persistant est une particularité du CH chronique, expliquant notamment la disparition des phases de rémission dans cette forme de la maladie, ainsi que la possibilité de présence de crises autonomes pures acéphalalgiques chez certains patients après traitement par ONS. Des conclusions similaires ont été déduites également dans le cas des patients migraineux chroniques traités par ONS, chez lesquels l'hypermétabolisme de la protubérance dorsale, zone supposée impliquée dans la physiopathologie de la migraine, persistait en dépit du soulagement de la douleur (169).
- 2) Que l'ONS n'est probablement rien d'autre qu'un traitement « palliatif » symptomatique, qui laisse persister une activité hypothalamique ipsilatérale exagérée en dépit d'une stimulation cliniquement efficace, ce qui explique sans doute la résurgence relativement rapide des crises après arrêt du stimulateur (149).

Pour clore ce paragraphe, mentionnons que nous ne pouvons exclure la possibilité que les modifications du métabolisme cérébral décrites ci-dessus soient la conséquence de la

diminution de fréquence des crises puisque la majorité des patients étudiés répondaient à l'ONS. Notre protocole d'étude ne nous permet pas de distinguer un effet propre de l'ONS d'un effet dû à l'amélioration de la maladie. Cependant, la comparaison des résultats de TEP entre patients répondeurs et non-répondeurs peut fournir des arguments utiles à cette discussion, même si les non-répondeurs étaient peu nombreux.

Activation du cortex cingulaire antérieur perigénual (CCAP) chez les répondeurs

La comparaison des patients ayant répondu à l'ONS et des non-répondeurs a permis d'objectiver un hypermétabolisme prononcé du CCAP chez les premiers.

Cette structure cérébrale est intéressante pour plusieurs raisons. Premièrement, il a été démontré que le CCAP était hypométabolique chez les patients souffrant de CH épisodique par rapport à des contrôles, mais que son métabolisme augmentait significativement en période d'activité de la maladie (173). Etant donné que le CCAP exerce un rôle dans le contrôle descendant de la douleur, cette constatation a mené les auteurs à émettre l'hypothèse selon laquelle des mécanismes antinociceptifs endogènes déficients prédisposeraient les patients à développer la maladie et à la récurrence des crises. Dans le même ordre d'idée, ils ont effectué une étude de TEP avec l'agoniste opioïdérique [11C]diprenorphine, et démontré une relation linéaire inverse entre la durée de la maladie et la disponibilité des récepteurs opiacés dans le CCA rostral (NB : et aussi l'hypothalamus ipsilatéral) (188).

Le rôle prépondérant du CCAP dans le système opioïdérique central de contrôle de la douleur est bien connu. Ainsi, lors de l'analgésie induite par l'agoniste des récepteurs μ fentanyl, on peut constater une activation sélective du CCAP par rapport au placebo (189). Quant au remifentanyl, son administration au cours de stimulations douloureuses active sélectivement à la fois le CCAP et la SGP, ce qui n'est pas le cas du placebo, suggérant que l'analgésie liée aux opiacés est médiée par l'activation de voies nociceptives descendantes (190).

Pour rappel, il a récemment été démontré que l'effet antalgique du TENS était le résultat d'afférences cheminant le long d'une voie SGP-RVM-moelle épinière (187). Il est dès lors tout à fait plausible que l'ONS ait un mode d'action similaire chez les patients souffrant de CHCr (et répondeurs), et soit capable d'activer cette voie descendante en exerçant son action aussi plus rostralement au niveau du CCAP. L'ONS restaurerait donc ce mécanisme central endogène antinociceptif opioïdergique « déficient » décrit plus haut. Plaide aussi en faveur du rôle clé joué par ce système l'observation mentionnée plus haut de patients souffrant de CHCr améliorés par la levomethadone à doses faibles (91).

Limitations de l'analyse TEP

Nous sommes bien conscients des limites méthodologiques de notre étude.

Premièrement, la petite taille de l'échantillon étudié nous a été reprochée. L'ONS est une technique émergente, et nous avons de surcroît étudié son effet sur une population bien spécifique atteinte d'une maladie elle-même rare, le CHCr. Seuls 29 cas traités par ONS ont été publiés, toutes équipes confondues (vide infra), et nous avons pu en étudier 30% par TEP. A titre de comparaison, même dans une maladie plus prévalente telle que la migraine, les études d'imagerie fonctionnelle concernent le plus souvent moins de 10 patients (169).

Une seconde limitation potentielle est l'hétérogénéité des patients, l'étude TEP n'étant initialement pas incluse dans notre protocole d'étude clinique pilote d'ONS sur 5 patients (issue incertaine et petit nombre de sujets). Compte tenu des résultats encourageants, nous avons donc recruté des patients supplémentaires et proposé à ceux du 1^{er} groupe l'acquisition TEP afin d'augmenter la taille de notre échantillon. Ceux-ci n'ont eu qu'une seule acquisition tardive à 24-30 mois. Nous avons groupé leurs résultats avec ceux du 2^{ème} groupe à 6 mois, vu que l'amélioration liée à l'ONS est déjà présente à ce moment et qu'elle perdure ensuite, avec récurrence des crises lors de l'arrêt du stimulateur.

Enfin, on pourrait objecter que le traitement prophylactique pris par les patients a pu influencer les résultats de la TEP. Même si on ne peut l'exclure formellement, il faut signaler

que celui-ci n'a guère été modifié après la mise en route de l'ONS, sauf chez un patient, et qu'il était similaire entre répondeurs et non-répondeurs.

- Conclusions préliminaires concernant le mécanisme d'action

Le mode d'action de l'ONS dans le CHCr était jusqu'ici inconnu.

On suspectait que l'ONS induisait des changements soit au niveau segmentaire trigéminal, soit au niveau suprasegmentaire dans des aires cérébrales impliquées dans la physiopathologie du CH, ou dans le contrôle de la douleur.

Conclusions « neurophysiologiques »

- Hypothèse segmentaire

Notre étude neurophysiologique n'a pas montré de modification des seuils nociceptifs, ce qui plaide contre un effet « analgésique » direct non spécifique. On sait que des afférences C2 convergent au sein du noyau spinal du trijumeau vers des nocicepteurs de 2^{ème} ordre recevant également des afférences dures (système trigéminovasculaire) et somatiques du trijumeau (144, 191-193). Chez l'être humain, la stimulation électrique répétitive transcutanée est capable de moduler la perception douloureuse à long terme, et ce en fonction de la fréquence de stimulation utilisée. Ainsi, les stimulations de haute fréquence (100 Hz) sont capables d'induire une hyperalgésie par un phénomène de potentiation à long terme de la réponse (LTP), bloquée par la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA. Inversement, les stimulations de basse fréquence (1 Hz) sont capables d'induire une dépression prolongée de la réponse à la douleur (LTD) donc une hypoalgésie (194).

Toutefois, un phénomène de plasticité du type LTD au niveau du noyau spinal du trijumeau est peu susceptible d'expliquer l'effet de l'ONS chez nos patients, car la fréquence de stimulation moyenne est de 66 Hz, ce qui doit théoriquement induire une potentiation plutôt

qu'une dépression nociceptive. De plus, plusieurs de nos patients ont tenté d'augmenter l'intensité de la stimulation durant une crise de CH, sans pouvoir la soulager, ce qui est aussi rapporté pour la DBS (124). L'expérience de l'ONS dans la migraine chronique est cependant différente, car dans cette maladie le fait d'arrêter le stimulateur entraînait une résurgence immédiate de la douleur, dont le contrôle était lié à l'intensité de la stimulation et aux paresthésies (169). Il n'est pas exclu cependant qu'une augmentation persistante d'excitabilité des interneurons dans le noyau spinal du trijumeau soit responsable de la majoration de l'AUC du nsBR après l'ONS. La neurostimulation pourrait en effet induire des changements plastiques à ce niveau, expliquant pourquoi l'AUC du nsBR augmente avec la durée de l'ONS (plus du côté douloureux), augmentation persistant en dépit de l'extinction du stimulateur pour l'enregistrement. A l'inverse, un bloc anesthésique du nerf grand occipital a été suivi d'une diminution d'amplitude du nsBR, et de l'AUC dans une autre étude (97), mais rappelons qu'une infiltration similaire n'avait pas permis de soulager durablement les patients de notre étude, contrairement à l'ONS. Nous avons rapporté une augmentation de l'AUC du nsBR après 1 mois de DBS (120), ce est concordant avec l'activation du noyau spinal du trijumeau démontrée par TEP dans la DBS hypothalamique (76). Quoiqu'il en soit, on voit mal comment une activation des nocicepteurs de 2^{ème} ordre du noyau spinal du V pourrait expliquer l'effet bénéfique de l'ONS.

- Hypothèse suprasegmentaire

L'effet thérapeutique de l'ONS dans le CHCr est plus probablement imputable à une neuromodulation lente de centres suprasegmentaires impliqués dans le contrôle de la douleur (« matrice de la douleur ») ou dans la physiopathologie du CH lui-même. Par exemple, l'étude par TEP de patients migraineux chroniques sous ONS a permis de mettre en évidence une activation de la partie rostro-dorsale de la protubérance (« dorsal rostral pons ») dont on sait qu'elle est activée dans les crises migraineuses proportionnellement à la sévérité de la douleur (169), mais aussi du pulvinar gauche, structure moins en vue dans la

migraine mais activée proportionnellement à l'intensité des paresthésies induites par l'ONS (169).

Des changements progressifs de plasticité dans certains circuits cérébraux seraient donc susceptibles d'expliquer le délai d'action de l'ONS dans le CHCr. Il semble néanmoins que ces modifications soient plus rapidement réversibles (ou annihilées ?) vu l'intervalle de temps beaucoup plus court entre l'arrêt de la stimulation et la résurgence des crises.

Conclusions de la neuroimagerie fonctionnelle

Les résultats de cette seconde partie de notre travail sur les mécanismes physiologiques de l'ONS semblent confirmer qu'elle exerce son bénéfice via un processus central de neuromodulation lente au sein de la « neuromatrice de la douleur ». L'hypermétabolisme sélectif du cortex cingulaire perigénuat trouvé chez les répondeurs suggère que l'ONS active un système de contrôle antinociceptif descendant en agissant sur la commande supérieure du processus, restaurant ainsi un certain équilibre, peut-être au niveau des voies opioïdiques.

Comme nous le supposions déjà sur base des données cliniques, l'ONS n'est pas un traitement curatif mais symptomatique du CHCr. La neuroimagerie fonctionnelle permet de le confirmer de manière convaincante : l'ONS ne modifie aucunement l'activation hypothalamique ipsilatérale à la maladie, cette dernière étant considérée comme une caractéristique physiopathologique des crises de CH. Cet hypermétabolisme hypothalamique persistant fournit une explication plausible à la persistance de crises autonomes acéphalalgiques chez certains patients traités, ainsi qu'à la résurgence relativement rapide de crises douloureuses à l'arrêt du stimulateur.



3.1 Conclusions cliniques

A l'issue de notre travail, nous avons démontré l'efficacité de la stimulation électrique du nerf grand occipital (ONS) en tant que traitement symptomatique du CH chronique réfractaire aux traitements médicamenteux. Nous avons montré que les résultats thérapeutiques de l'ONS sont similaires à ceux de la stimulation cérébrale profonde pour un risque lésionnel bien inférieur. L'intégration des données cliniques, neurophysiologiques et d'imagerie fonctionnelle a permis d'objectiver le mode d'action relativement « aspécifique » de cette technique, ce qui est en concordance avec son efficacité dans des douleurs céphaliques rebelles d'étiologies diverses, comme en témoigne un nombre croissant de cas cliniques publiés récemment dans la littérature (195).

Même si la plupart des patients implantés ont des périodes prolongées de rémission totale ou subtotale, notre suivi à long terme montre que l'ONS ne permet pas de suspendre complètement le traitement médicamenteux préventif, sauf chez un patient. Il est dès lors évident que l'ONS reste un traitement additif à employer avec parcimonie dans un sous-groupe de patients soigneusement sélectionnés, notamment pour son observance thérapeutique. L'existence de critères publiés définissant la résistance médicamenteuse peut aider à cette sélection. Un problème non négligeable est le coût élevé du dispositif de neurostimulation, qui n'est actuellement pas remboursé par la sécurité sociale de notre pays. Nous espérons que dans un avenir proche les décideurs politiques se laisseront convaincre de l'utilité de ce traitement qui est capable d'améliorer considérablement la qualité de vie de patients strictement sélectionnés.

3.2 Conclusions physiopathologiques

L'étude de neuroimagerie fonctionnelle que nous avons menée chez les patients implantés conforte l'hypothèse d'un rôle central de l'hypothalamus dans le CH, puisque son activation persiste en dépit de l'amélioration clinique. Cet hypermétabolisme hypothalamique persistant du côté des crises peut expliquer d'une part la résurgence relativement rapide des crises chez la plupart des patients après arrêt de la stimulation, et d'autre part la persistance de crises autonomes isolées sans douleur chez près de la moitié des patients améliorés. La maladie paraît donc toujours active malgré l'ONS et l'amélioration clinique, mais le rôle exact de l'hypothalamus, « générateur » ou « modulateur » des crises, reste à élucider.

L'émergence de crises controlatérales sous ONS, quoi que peu fréquente, est un argument en faveur de l'implantation bilatérale d'électrodes. Dans notre étude, cependant, les crises controlatérales n'ont pas perduré et ont été facilement jugulées par des moyens médicamenteux. . Le changement de côté est connu dans l'évolution naturelle de certains patients atteints de CH, mais cette éventualité était un critère d'exclusion dans notre étude. Le fait qu'il se soit produit chez certains patients qui depuis le début de leur maladie avaient une localisation fixe unilatérale des crises suggère que l'ONS unilatérale pourrait peut-être permettre à des modifications fonctionnelles infracliniques controlatérales du système nerveux central de s'exprimer cliniquement. Le nombre de patients actuellement publiés dans la littérature est trop faible pour pouvoir vérifier cette hypothèse, mais il est intéressant de noter que dans l'étude de 14 patients implantés bilatéralement un changement de côté des crises n'est pas mentionné (156).

Enfin, notre découverte du rôle joué par le cortex cingulaire antérieur périgénual dans la réponse thérapeutique à l'ONS suggère que l'effet de ce type de neuromodulation pourrait s'exercer via le contrôle descendant du système opioïdérique. Il reste à vérifier si c'est l'activation de ce système qui explique pourquoi des patients se disent satisfaits du traitement alors qu'ils n'ont aucune amélioration objective des crises dans certaines études (150, 157) , et pourquoi certains patients en rémission prolongée avec l'ONS présentent

périodiquement un épuisement de l'effet avec résurgence de crises (« accoutumance » ?), qui est corrigé par une modification des paramètres de stimulation.

3.3 Perspectives

La neurostimulation électrique, qu'elle soit superficielle ou profonde, est actuellement en plein essor dans le traitement des pathologies neurologiques. Dans le CH, en particulier, plusieurs études sont en cours ou programmées, y compris dans notre Unité, pour améliorer des techniques déjà utilisées ou évaluer des méthodes innovantes. Nous les résumerons ci-dessous.

- Optimalisation de la cible stéréotaxique de la DBS

L'étude récente de Fontaine et coll., montrant que la cible anatomique réellement atteinte après implantation d'électrodes « hypothalamiques » est en arrière de l'hypothalamus (134), remet en question soit l'exactitude de la localisation du foyer hyperactif identifié par TEP pendant la crise de CH (61), soit le rôle spécifique de l'hypothalamus dans la pathogénie du CH. Ce dernier point est soutenu par l'observation que les variations positionnelles de l'électrode de stimulation n'influencent guère la réponse thérapeutique. Le mécanisme précis de l'effet thérapeutique de la DBS reste donc à élucider : modulation du générateur « local » du CH (situé dans ou derrière l'hypothalamus), ou mécanisme antalgique aspécifique. Identifier de façon plus précise le mécanisme d'action et la cible permettrait sans doute d'améliorer les performances de la DBS, même si à ce stade il est unanimement recommandé de ne l'envisager qu'après échec de l'ONS à cause du risque d'hémorragie intracérébrale (151, 196).

- Stimulation électrique transcutanée

Comme traitement des céphalées au sens large, d'autres méthodes sont actuellement à l'essai, basées sur le principe du TENS : serre-têtes frontaux (figure 25), électrodes temporales à coller (197), et même récemment bandeau occipital. Des études physiologiques et des essais cliniques randomisés et contrôlés contre placebo de ces méthodes de stimulation transcutanée sont en cours.

- Nous avons réalisé une étude-pilote de stimulation transcutanée susorbitaire dans le traitement aigu et préventif de la migraine (198), trouvant une certaine efficacité de la technique dans la prévention anti-migraineuse. Sur la base de ces résultats, nous avons organisé et coordonnons à l'heure actuelle une étude Belge multicentrique de la stimulation susorbitaire par le stimulateur Céfaly® (STX-Med) (Figure 25) contrôlée contre placebo dans la prévention de la migraine. Les résultats devraient être connus durant le deuxième semestre de 2011.



- La stimulation transcutanée sous-occipitale est une autre voie de recherche. La stimulation du nerf grand occipital, ou plutôt de ses branches superficielles, n'a pas été envisagée jusqu'ici par voie transcutanée pour des raisons

techniques, notamment liées à la nécessité de fixer durablement des électrodes dans le cuir chevelu de la nuque. Cet obstacle technique n'est cependant pas incontournable et nous testons à l'heure actuelle un dispositif de neurostimulateur transcutané à demeure développé par la firme Liégeoise STX-Med. Dans une étude physiologique menée chez des volontaires sains, nous avons trouvé qu'une stimulation sous-occipitale d'une heure avec cet appareillage ne modifie pas le réflexe de clignement nociceptif (Sava et coll., abstract accepté au 15ème International Headache Congress de Berlin, juin 2011 (199)). Nous explorons pour le moment ses effets suprasegmentaires centraux, par exemple en recherchant des modifications post-stimulation du potentiel évoqué trigéminal nociceptif (technique publiée dans (200)). Par rapport à l'ONS, le principal intérêt de cette méthode est son innocuité totale et, peut-être, la capacité de pouvoir identifier les patients répondeurs avant l'implantation chirurgicale d'une électrode percutanée.

- Stimulation percutanée du nerf susorbitaire (SNS)

Il n'existe que très peu de données publiées sur la SNS.

Narouze et Kapural (111) ont publié en 2007 le cas d'un patient souffrant de CHCr et traité efficacement par SNS. Après une phase test de 7 jours, au cours de laquelle le patient était stimulé par voie percutanée, ils ont procédé à l'implantation sous-cutanée de l'électrode de stimulation. Les crises de CH ont complètement disparu après 2 mois de stimulation continue, et le patient a été capable d'arrêter toute médication prophylactique. La SNS était également utile en aigu puisqu'une majoration de son intensité était capable d'enrayer les crises. Lorsque le stimulateur était éteint, on observait une résurgence des crises endéans 24 heures. Une autre application de la SNS est la stimulation combinée, par exemple avec l'ONS (vide infra).

- Stimulation combinée: un effet synergique ?

Reed et collègues (201) ont tenté une stimulation combinée par ONS et SNS chez 7 patients souffrant de migraines chroniques, avec un succès thérapeutique de près de 100% à condition que les 2 nerfs soient stimulés en même temps. Il n'existe pas de cas de stimulation combinée ONS-SNS dans le CHCr à l'heure actuelle.

Franzini (110) a quant à lui traité par stimulation du nerf vague (VNS) un patient souffrant de CHCr et bénéficiant déjà d'une DBS hypothalamique. Cette dernière avait perdu de son efficacité suite à un traumatisme crânien dont le patient avait été victime, et l'adjonction d'une VNS concomitante a permis une nouvelle amélioration d'environ 50%, soit similaire à celle de la DBS seule.

Cependant, la stimulation combinée de 2 (voire 3 ?) sites n'apparaît pas être une panacée, et le patient finirait par ressembler à un homme « bionique » !

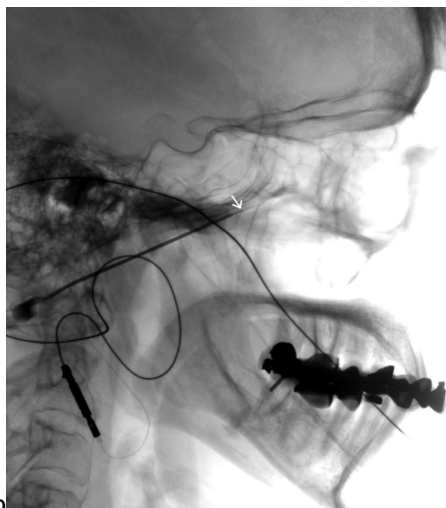
A ce sujet, il n'est pas inutile de signaler que des microstimulateurs implantables « in situ » ont été développés, permettant d'éviter les inconvénients liés aux batteries sous-cutanées et au système de câblage qui les relie à l'électrode de stimulation. Le microstimulateur « BION » s'est ainsi avéré efficace dans une étude de patients atteints d'hémicrania continua rebelle au traitement médicamenteux (202).

- Stimulation du ganglion sphéno-palatin (SPGS)

Le ganglion sphéno-palatin (SPG) est depuis très longtemps une cible thérapeutique dans le CH (voir intro). On a montré récemment que la stimulation électrique du SPG (SPGS) était capable d'écourter des crises de CH ou de migraine. Ansarinia et coll. (112) ont étudié son effet sur 18 crises intenses chez 6 patients souffrant de CHCr. La SPGS était appliquée durant 1 heure au moyen d'une électrode de stimulation amovible implantée par voie

percutanée infrazygomatique sous scopie (figure 26). Le bon positionnement était vérifié par la survenue de paresthésies au niveau du nasopharynx postérieur et de la racine du nez. La SPGS a été capable de résoudre complètement 11 crises sur 18 (y compris les signes autonomes), d'en soulager partiellement 3 (à savoir réduction de douleur > 50% sur une échelle visuelle analogique), et a échoué pour 4 crises (chez 3 patients différents, dont l'un avait eu un soulagement partiel de 2 autres crises de CH mais tolérait mal la stimulation). L'effet de la stimulation survenait en quelques minutes. Cette première étude est donc encourageante, et a ouvert la voie à des essais cliniques avec microstimulateurs implantables laissés à demeure et qui sont activables par un électro-aimant positionnés sur la joue. Nous coordonnons à l'heure actuelle la 1^{ère} étude multicentrique internationale de ce type de neurostimulation dans le CHCr. Les premiers résultats disponibles sont encourageants et pourraient indiquer que la stimulation a un effet symptomatique sur la crise de CH, mais aussi un effet préventif sur la survenue des crises.

Figure 26. Stimulation du ganglion sphéno-palatine par voie percutanée vue par scopie (figure tirée de Ansarinia Headache 2010).



- Stimulation du nerf vague (VNS)

La neurostimulation du nerf vague avec un dispositif similaire à celui utilisé dans l'épilepsie réfractaire pourrait être une autre alternative intéressante dans le CHCr. Il a ainsi été rapporté que des patients épileptiques souffrant par ailleurs de céphalées récurrentes avaient été améliorés sur le plan céphalalgique suite à une VNS (203).

En 2005, Mauskop (109) a publié deux cas de patients souffrant de CHCr et ayant été modestement améliorés par la VNS, mais il s'agissait de cas « particuliers ». Le premier présentait une dépression majeure, la VNS a diminué la fréquence de ses crises de CH mais il est resté dépendant de nombreux antidépresseurs. Le second a également été partiellement amélioré, mais souffrait parallèlement de douleurs rachidiennes chroniques dans un contexte anxio-dépressif et de toxicophilie aux opiacés qui n'a pu être sevrée, son état général fonctionnel et sa qualité de vie n'ont donc guère bénéficié de l'intervention.

L'intérêt de la VNS dans le CH reste donc à démontrer, mais celle-ci pourrait être une voie de recherche intéressante, d'autant plus que des stimulateurs transcutanés du nerf vague viennent d'être développés et permettent un traitement complètement non invasif (www.electrocoremedical.com; www.cerbomed.com, figure 27).



Figure 27. Stimulateur transcutané du nerf vague développé par Cerbomed.

Autres techniques de neuromodulation

D'autres techniques de neuromodulation non invasives ont été explorées dans les céphalées, mais pas encore dans le CH, c'est le cas notamment la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) et de la stimulation transcrânienne en courant continu (STCC). Nous comptons dans l'avenir évaluer les potentialités thérapeutiques de ces deux méthodes dans le CH. En effet, aussi bien la SMTr (204) que la STCC (205) appliquées en regard du cortex moteur ou du cortex préfrontal dorsolatéral ont des propriétés antalgiques, en partie médiées par le système opioïdérique. Les effets physiologiques et thérapeutiques du protocole de stimulation « thêta burst » en SMTr (206) retiendront plus particulièrement notre attention, car l'Unité de Recherche sur les Céphalées vient d'acquérir l'appareillage permettant ce type de stimulation.



1. Hierons R. Willis's contributions to clinical medicine and neurology. *J Neurol Sci.* 1966 Jan-Feb;4(1):1-13.
2. Koehler PJ. Prevalence of headache in Tulp's *Observationes Medicae* (1641) with a description of cluster headache. *Cephalalgia.* 1993 Oct;13(5):318-20.

3. Pearce JM. Gerardi van Swieten: descriptions of episodic cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Nov;78(11):1248-9.
4. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.
5. Isler H. Episodic cluster headache from a textbook of 1745: van Swieten's classic description. *Cephalalgia*. 1993 Jun;13(3):172-4; discussion 49.
6. Boes CJ, Capobianco DJ, Matharu MS, Goadsby PJ. Wilfred Harris' early description of cluster headache. *Cephalalgia*. 2002 May;22(4):320-6.
7. Horton BT. Histaminic cephalgia. *J Lancet*. 1952 Feb;72(2):92-8.
8. Fanciullacci M. When cluster headache was called histaminic cephalgia (Horton's headache). *J Headache Pain*. 2006 Sep;7(4):231-4.
9. Kunkle EC, Pfeiffer JB, Jr., Wilhoit WM, Hamrick LW, Jr. Recurrent brief headache in cluster pattern. *Trans Am Neurol Assoc*. 1952;56(77th Meeting):240-3.
10. Ekbom K, Waldenlind E. Cluster headache: the history of the Cluster Club and a review of recent clinical research. *Funct Neurol*. 2004 Apr-Jun;19(2):73-81.
11. Ekbom T, Ekbom K. Did Franz Kafka suffer from cluster headache? *Cephalalgia*. 2004 Apr;24(4):309-11.
12. Sheftell F, Steiner TJ, Thomas H. Harry Potter and the curse of headache. *Headache*. 2007 Jun;47(6):911-6.
13. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):843-55.
14. Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Micieli G, Martucci N, Nappi G. Cluster headache--clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia*. 1983 Mar;3(1):21-30.
15. Ekbom K. Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1990 Aug;10(4):195-7.
16. Langedijk M, van der Naalt J, Luijckx GJ, De Keyser J. Cluster-like headache aura status. *Headache*. 2005 Jan;45(1):80-1.
17. Wilbrink LA, Ferrari MD, Kruit MC, Haan J. Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalgias: when, how, and of what? *Curr Opin Neurol*. 2009 Jun;22(3):247-53.
18. Cremer PD, Halmagyi GM, Goadsby PJ. Secondary cluster headache responsive to sumatriptan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Dec;59(6):633-4.
19. Leira EC, Cruz-Flores S, Leacock RO, Abdulrauf SI. Sumatriptan can alleviate headaches due to carotid artery dissection. *Headache*. 2001 Jun;41(6):590-1.
20. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008 Jun;28(6):614-8.
21. Majumdar A, Ahmed MA, Benton S. Cluster headache in children - Experience from a specialist headache clinic. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008 Dec 22.
22. Kacinski M, Nowak A, Krocicka S, Gergont A. Cluster headache in 2-year-old Polish girl. *Cephalalgia*. 2009 Mar 5.
23. Evers S, Frese A, Majewski A, Albrecht O, Husstedt IW. Age of onset in cluster headache: the clinical spectrum (three case reports). *Cephalalgia*. 2002 Mar;22(2):160-2.
24. Schurks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache*. 2006 Sep;46(8):1246-54.
25. Montagna P. Epigenetics and pharmaco-epigenetics in the primary headaches. *J Headache Pain*. 2008 Jun;9(3):193-4.
26. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2004 May;3(5):279-83.
27. Cortelli P, Zacchini A, Barboni P, Malpassi P, Carelli V, Montagna P. Lack of association between mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) point mutation and cluster headache. *Lancet*. 1995 Apr 29;345(8957):1120-1.

28. Shimomura T, Kitano A, Marukawa H, Mishima K, Isoe K, Adachi Y, et al. Point mutation in platelet mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) in patient with cluster headache. *Lancet*. 1994 Aug 27;344(8922):625.
29. Montagna P, Cortelli P, Barbiroli B. A case of cluster headache associated with mitochondrial DNA deletions. *Muscle Nerve*. 1998 Jan;21(1):127-9.
30. Cuypers J, Altenkirch H. HLA antigens in cluster headache. *Headache*. 1979 May;19(4):228-9.
31. Kudrow L. HL-A antigens in cluster headache and classical migraine. *Headache*. 1978 Jul;18(3):167-8.
32. Martelletti P, Romiti A, Gallo MF, Giacobuzzo M, Adorno D, Valeri M, et al. HLA-B14 antigen in cluster headache. *Headache*. 1984 May;24(3):152-4.
33. Sjostrand C, Giedratis V, Ekbom K, Waldenlind E, Hillert J. CACNA1A gene polymorphisms in cluster headache. *Cephalalgia*. 2001 Dec;21(10):953-8.
34. Baumber L, Sjostrand C, Leone M, Harty H, Bussone G, Hillert J, et al. A genome-wide scan and HCRTR2 candidate gene analysis in a European cluster headache cohort. *Neurology*. 2006 Jun 27;66(12):1888-93.
35. Rainero I, Rubino E, Valfre W, Gallone S, De Martino P, Zampella E, et al. Association between the G1246A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene and cluster headache: a meta-analysis. *J Headache Pain*. 2007 Jun;8(3):152-6.
36. Schurks M, Kurth T, Geissler I, Tessmann G, Diener HC, Roskopf D. The G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene is not associated with treatment response in cluster headache. *Cephalalgia*. 2007 Apr;27(4):363-7.
37. Rainero I, Gallone S, Rubino E, Ponzio P, Valfre W, Binello E, et al. Haplotype analysis confirms the association between the HCRTR2 gene and cluster headache. *Headache*. 2008 Jul;48(7):1108-14.
38. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain*. 2004 Jun;109(3):367-78.
39. Sjostrand C, Modin H, Masterman T, Ekbom K, Waldenlind E, Hillert J. Analysis of nitric oxide synthase genes in cluster headache. *Cephalalgia*. 2002 Nov;22(9):758-64.
40. Rainero I, Rivoiro C, Gallone S, Valfre W, Ferrero M, Angilella G, et al. Lack of association between the 3092 T->C Clock gene polymorphism and cluster headache. *Cephalalgia*. 2005 Nov;25(11):1078-81.
41. Drummond PD. Autonomic disturbances in cluster headache. *Brain*. 1988 Oct;111 (Pt 5):1199-209.
42. Martins IP, Gouveia RG, Parreira E. Cluster headache without autonomic symptoms: why is it different? *Headache*. 2005 Mar;45(3):190-5.
43. Lin H, Dodick DW. Tearing without pain after trigeminal root section for cluster headache. *Neurology*. 2005 Nov 22;65(10):1650-1.
44. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1328-35.
45. May A, Buchel C, Bahra A, Goadsby PJ, Frackowiak RS. Intracranial vessels in trigeminal transmitted pain: A PET study. *Neuroimage*. 1999 May;9(5):453-60.
46. Moskowitz MA. Cluster headache: evidence for a pathophysiologic focus in the superior pericarotid cavernous sinus plexus. *Headache*. 1988 Oct;28(9):584-6.
47. Hannerz J. A case of parasellar meningioma mimicking cluster headache. *Cephalalgia*. 1989 Dec;9(4):265-9.
48. Bovim G, Jenssen G, Ericson K. Orbital phlebography: a comparison between cluster headache and other headaches. *Headache*. 1992 Sep;32(8):408-12.
49. Schuh-Hofer S, Richter M, Israel H, Geworski L, Villringer A, Munz DL, et al. The use of radiolabelled human serum albumin and SPECT/MRI co-registration to study inflammation in the cavernous sinus of cluster headache patients. *Cephalalgia*. 2006 Sep;26(9):1115-22.

50. Sianard-Gainko J, Milet J, Ghuysen V, Schoenen J. Increased parasellar activity on gallium SPECT is not specific for active cluster headache. *Cephalalgia*. 1994 Apr;14(2):132-3.
51. Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, Geppetti P, Michelacci S. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. *Pain*. 1995 Feb;60(2):119-23.
52. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain*. 1994 Jun;117 (Pt 3):427-34.
53. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993 Jan;33(1):48-56.
54. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain*. 2002 May;125(Pt 5):976-84.
55. Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol*. 2004 Sep;56(3):371-81.
56. Kudrow L. The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalalgia*. 1987;7 Suppl 6:76-8.
57. Nelson RF. Testosterone levels in cluster and non-cluster migrainous headache patients. *Headache*. 1978 Nov;18(5):265-7.
58. Chazot G, Claustrat B, Brun J, Jordan D, Sassolas G, Schott B. A chronobiological study of melatonin, cortisol growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia*. 1984 Dec;4(4):213-20.
59. Peres MF. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia*. 2005 Jun;25(6):403-11.
60. Kudrow L. Lithium prophylaxis for chronic cluster headache. *Headache*. 1977 Mar;17(1):15-8.
61. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*. 1998 Jul 25;352(9124):275-8.
62. Sprenger T, Boecker H, Tolle TR, Bussone G, May A, Leone M. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology*. 2004 Feb 10;62(3):516-7.
63. May A, Ashburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med*. 1999 Jul;5(7):836-8.
64. Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Testa C, Bivona G, et al. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology*. 2006 Apr 25;66(8):1264-6.
65. Morelli N, Pesaresi I, Cafforio G, Maluccio MR, Gori S, Di Salle F, et al. Functional magnetic resonance imaging in episodic cluster headache. *J Headache Pain*. 2009 Feb;10(1):11-4.
66. May A, Bahra A, Buchel C, Turner R, Goadsby PJ. Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing. *Ann Neurol*. 1999 Nov;46(5):791-4.
67. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007 Nov-Dec;47(10):1418-26.
68. Kupers RC, Svensson P, Jensen TS. Central representation of muscle pain and mechanical hyperesthesia in the orofacial region: a positron emission tomography study. *Pain*. 2004 Apr;108(3):284-93.
69. Petrovic P, Petersson KM, Hansson P, Ingvar M. Brainstem involvement in the initial response to pain. *Neuroimage*. 2004 Jun;22(2):995-1005.

70. Cohen AS. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. *Cephalalgia*. 2007 Jul;27(7):824-32.
71. Hamba M. Effects of lesion and stimulation of rat hypothalamic arcuate nucleus on the pain system. *Brain Res Bull*. 1988 Nov;21(5):757-63.
72. Wang Q, Mao LM, Han JS. Characterization of inhibition of spinal nociceptive reflex by stimulation of the arcuate nucleus of the hypothalamus in the pentobarbital-anesthetized rat. *Pain*. 1990 Apr;41(1):101-8.
73. Kai Y, Oomura Y, Shimizu N. Responses of rat lateral hypothalamic neurons to periaqueductal gray stimulation and nociceptive stimuli. *Brain Res*. 1988 Sep 27;461(1):107-17.
74. Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, Ogashiwa M, Ishijima B. Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J Neurosurg*. 1970 Dec;33(6):689-707.
75. Sano K, Sekino H, Hashimoto I, Amano K, Sugiyama H. Posteromedial Hypothalamotomy in the treatment of tractable pain. *Confin Neurol*. 1975;37(1-3):285-90.
76. May A, Leone M, Boecker H, Sprenger T, Juergens T, Bussone G, et al. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci*. 2006 Mar 29;26(13):3589-93.
77. Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol*. 2000 Oct;84(4):2078-112.
78. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;325(5):322-6.
79. Schuh-Hofer S, Reuter U, Kinze S, Einhaupl KM, Arnold G. Treatment of acute cluster headache with 20 mg sumatriptan nasal spray--an open pilot study. *J Neurol*. 2002 Jan;249(1):94-9.
80. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol*. 2006 Nov;63(11):1537-42.
81. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Dec 9;302(22):2451-7.
82. Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD005219.
83. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sandor PS, Evers S, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*. 2006 Oct;13(10):1066-77.
84. Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J. Verapamil for cluster headache. *Clinical pharmacology and possible mode of action*. *Headache*. 2009 Jan;49(1):117-25.
85. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology*. 2007 Aug 14;69(7):668-75.
86. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache*. 1990 Jun;30(7):411-7.
87. Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia*. 1997 Oct;17(6):673-5.
88. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D'Amico D, Grazi L, Mea E, et al. Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia*. 2003 Dec;23(10):1001-2.
89. Forderreuther S, Mayer M, Straube A. Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients. *Cephalalgia*. 2002 Apr;22(3):186-9.
90. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia*. 1989 Sep;9(3):195-8.

91. Sprenger T, Seifert CL, Miederer M, Valet M, Tolle TR. Successful prophylactic treatment of chronic cluster headache with low-dose levomethadone. *J Neurol*. 2008 Nov;255(11):1832-3.
92. Sewell RA, Halpern JH, Pope HG, Jr. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology*. 2006 Jun 27;66(12):1920-2.
93. Hakim S. Warfarin for Refractory Chronic Cluster Headache: A RANdomized Pilot Study. *Headache*. 2011;online early.
94. Peres MF, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia*. 2002 Sep;22(7):520-2.
95. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):92-6.
96. Afridi SK, Shields KG, Bholra R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes--prolonged effects from a single injection. *Pain*. 2006 May;122(1-2):126-9.
97. Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves. *Cephalalgia*. 2007 Nov;27(11):1206-14.
98. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, Silberstein SD, Dodick D. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia*. 2006 Sep;26(9):1168-70.
99. Sanders M, Zuurmond WW. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg*. 1997 Dec;87(6):876-80.
100. Felisati G, Arnone F, Lozza P, Leone M, Curone M, Bussone G. Sphenopalatine endoscopic ganglion block: a revision of a traditional technique for cluster headache. *Laryngoscope*. 2006 Aug;116(8):1447-50.
101. Narouze S, Kapural L, Casanova J, Mekhail N. Sphenopalatine ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache. *Headache*. 2009 Apr;49(4):571-7.
102. Taha JM, Tew JM, Jr. Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache*. 1995 Apr;35(4):193-6.
103. Ford RG, Ford KT, Swaid S, Young P, Jennelle R. Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache*. 1998 Jan;38(1):3-9.
104. Donnet A, Valade D, Regis J. Gamma knife treatment for refractory cluster headache: prospective open trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Feb;76(2):218-21.
105. Lovely TJ, Kotsiakos X, Jannetta PJ. The surgical management of chronic cluster headache. *Headache*. 1998 Sep;38(8):590-4.
106. Ekbohm K, Lindgren L, Nilsson BY, Hardebo JE, Waldenlind E. Retro-Gasserian glycerol injection in the treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 1987 Mar;7(1):21-7.
107. Hassenbusch SJ, Kunkel RS, Kosmorsky GS, Covington EC, Pillay PK. Trigeminal cisternal injection of glycerol for treatment of chronic intractable cluster headaches. *Neurosurgery*. 1991 Oct;29(4):504-8.
108. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007 Sep;14(9):952-70.
109. Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia*. 2005 Feb;25(2):82-6.
110. Franzini A, Messina G, Leone M, Cecchini AP, Broggi G, Bussone G. Feasibility of simultaneous vagal nerve and deep brain stimulation in chronic cluster headache: case report and considerations. *Neurol Sci*. 2009 May;30 Suppl 1:S137-9.

111. Narouze SN, Kapural L. Supraorbital nerve electric stimulation for the treatment of intractable chronic cluster headache: a case report. *Headache*. 2007 Jul-Aug;47(7):1100-2.
112. Ansarinia M, Rezai A, Tepper S, Steiner C, Stump J, Stanton-Hicks M, et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache*. 2010;[Epub ahead of print].
113. Levy R, Deer TR, Henderson JM. Intracranial neurostimulation for pain control: a review. *Pain Physician*. 2010;13:157-65.
114. Montgomery EB, Gale JT. Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):388-407.
115. Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of Deep Brain Stimulation. *Mov Disord*. 2002;17(Suppl. 3):S63-S8.
116. Dafny N, Dong WQ, Prieto-Gomez C, Reyes-Vazquez C, Stanford J, Qiao JT. Lateral hypothalamus: site involved in pain modulation. *Neuroscience*. 1996;70:449-60.
117. Randich A, Gebhart GF. Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Res Brain Res Rev*. 1992;17:77-99.
118. Lopez R, Young SL, Cox VC. Analgesia for formalin-induced pain by lateral hypothalamic stimulation. *Brain Res*. 1991;563:1-6.
119. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1428-9.
120. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain*. 2005 Apr;128(Pt 4):940-7.
121. Magis D, Schoenen J. Neurostimulation in chronic cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2008 Apr;12(2):145-53.
122. Schoenen J, Allena M, Magis D. Neurostimulation therapy in intractable headaches. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:443-50.
123. Schoenen J, Allena M, Magis D. Neurostimulation therapy in intractable headaches. In: Nappi G, Moskowitz MA, editors. *Handbook of Clinical Neurology*; Elsevier; 2010. p. 1-10.
124. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology*. 2006 Jul 11;67(1):150-2.
125. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia*. 2008 Mar;28(3):285-95.
126. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Geraud G, Fabre N, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain*. 2010 Feb;11(1):23-31.
127. Bartsch T, Paemeleire K, Goadsby PJ. Neurostimulation approaches to primary headache disorders. *Curr Opin Neurol*. 2009 Jun;22(3):262-8.
128. Leone M, Proietti Cecchini A, Franzini A, Broggi G, Cortelli P, Montagna P, et al. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia*. 2008 Jul;28(7):787-97; discussion 98.
129. Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, Pahwa R. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology*. 2004 Aug 24;63(4):612-6.
130. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001 Sep 27;345(13):956-63.
131. Binder DK, Rau G, Starr PA. Hemorrhagic complications of microelectrode-guided deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2003;80(1-4):28-31.
132. Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery*. 2003 May;52(5):1095-9; discussion 9-101.

133. Sani S, Shimamoto S, Turner RS, Levesque N, Starr PA. Microelectrode recording in the posterior hypothalamic region in humans. *Neurosurgery*. 2009 Mar;64(3 Suppl):161-7; discussion 7-9.
134. Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, et al. Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain*. 2010 Apr;133(Pt 4):1214-23.
135. Boiardi A, Bussone G, Merati B, Tansini E, Boeri R. Course of chronic cluster headache. *Ital J Neurol Sci*. 1983 Apr;4(1):75-7.
136. Nilsson Remahl AI, Laudon Meyer E, Cordonnier C, Goadsby PJ. Placebo response in cluster headache trials: a review. *Cephalalgia*. 2003 Sep;23(7):504-10.
137. Jurgens TP, Leone M, Proietti-Cecchini A, Busch V, Mea E, Bussone G, et al. Hypothalamic deep-brain stimulation modulates thermal sensitivity and pain thresholds in cluster headache. *Pain*. 2009 Aug 11.
138. Leone M, Franzini A, Broggi G, Mea E, Cecchini AP, Bussone G. Acute hypothalamic stimulation and ongoing cluster headache attacks. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1844-5.
139. Vetrugno R, Pierangeli G, Leone M, Bussone G, Franzini A, Brogli G, et al. Effect on sleep of posterior hypothalamus stimulation in cluster headache. *Headache*. 2007 Jul-Aug;47(7):1085-90.
140. Cortelli P, Guaraldi P, Leone M, Pierangeli G, Barletta G, Grimaldi D, et al. Effect of deep brain stimulation of the posterior hypothalamic area on the cardiovascular system in chronic cluster headache patients. *Eur J Neurol*. 2007 Sep;14(9):1008-15.
141. Leone M, Franzini A, Cecchini AP, Mea E, Broggi G, Bussone G. Costs of hypothalamic stimulation in chronic drug-resistant cluster headache: preliminary data. *Neurol Sci*. 2009 May;30 Suppl 1:S43-7.
142. Slavin KV. Peripheral nerve stimulation for neuropathic pain. *Neurotherapeutics*. 2008 Jan;5(1):100-6.
143. Bittar RG, Teddy PJ. Peripheral neuromodulation for pain. *J Clin Neurosci*. 2009 Oct;16(10):1259-61.
144. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003 Aug;126(Pt 8):1801-13.
145. Schwedt TJ, Dodick DW, Trentman TL, Zimmerman RS. Occipital nerve stimulation for chronic cluster headache and hemicrania continua: pain relief and persistence of autonomic features. *Cephalalgia*. 2006 Aug;26(8):1025-7.
146. Oh MY, Ortega J, Bellotte JB, Whiting DM, Alo K. Peripheral nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia and transformed migraine using a C1-2-3 subcutaneous paddle style electrode: A technical report. *Neuromodulation*. 2004;7:103-12.
147. Magis D, Allena M, Vandenheede M, Da Silva H, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation in refractory chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mechanisms in five patients. *Cephalalgia*. 2005;25:1197 (abstract).
148. Magis D, Remacle JM, Schoenen J. Long-term follow-up study of occipital nerve stimulation (ONS) for refractory chronic cluster headache: drastic change from short term outcome. *Cephalalgia*. 2006;26(11):1398 (abstract).
149. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol*. 2007 Apr;6(4):314-21.
150. Magis D, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache: new hope for a dreadful disease? *Acta Neurol Belg*. 2011;111:18-21.
151. Magis D, Schoenen J. Peripheral nerve stimulation in chronic cluster headache. *Prog Neurol Surg*. 2011;24:126-32.
152. Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, Schoenen J. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache*. 2011;sous presse.

153. Da Costa AK, G., Isaaz K, Touboul P. Infectious complications following pacemaker implantation. *Rev Med Interne*. 2000;21:256-65.
154. Dodick D, Trentman TL, Zimmerman RS, Eross E. Occipital nerve stimulation for intractable chronic primary headache disorders. *Cephalalgia*. 2003;23:701 (abstract).
155. Schwedt TJ, Dodick DW, Hentz J, Trentman TL, Zimmerman RS. Occipital nerve stimulation for chronic headache--long-term safety and efficacy. *Cephalalgia*. 2007 Feb;27(2):153-7.
156. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology*. 2009 Jan 27;72(4):341-5.
157. Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation*. 1999;2:217-22.
158. Popeney CA, Alo KM. Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. *Headache*. 2003 Apr;43(4):369-75.
159. Johnstone CS, Sundaral R. Occipital Nerve Stimulation for the treatment of Occipital Neuralgia-8 case studies. *Neuromodulation*. 2006;9:41-7.
160. Slavin KV, Nersesyan H, Wess C. Peripheral neurostimulation for treatment of intractable occipital neuralgia. *Neurosurgery*. 2006 Jan;58(1):112-9; discussion -9.
161. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia*. 2003 Sep;23(7):528-33.
162. Leone M, Franzini A, Broggi G, May A, Bussone G. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain*. 2004 Oct;127(Pt 10):2259-64.
163. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet*. 2007 Mar 31;369(9567):1099-106.
164. Trentman TL, Zimmerman RS, Dodick DW, Dormer CL, Vargas BB. Occipital Nerve Stimulator Placement Under General Anesthesia: Initial Experience With 5 Cases and Review of the Literature. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009 Oct 7.
165. Kaube H, Katsarava Z, Kaufer T, Diener H, Ellrich J. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol*. 2000 Mar;111(3):413-6.
166. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Di Piero V, et al. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain*. 2007 Mar;130(Pt 3):765-70.
167. Magis D, Ambrosini A, Bendtsen L, Ertas M, Kaube H, Schoenen J. Evaluation and proposal for optimization of neurophysiological tests in migraine: part 1--electrophysiological tests. *Cephalalgia*. 2007 Dec;27(12):1323-38.
168. Magis D, Bruno MA, Fumal A, Gerardy PY, Hustinx R, Laureys S, et al. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurol*. 2011 Feb 24;11(1):25.
169. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*. 2004 Jan;127(Pt 1):220-30.
170. Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C, Fiore GD, Damas P, Lambermont B, et al. Auditory processing in the vegetative state. *Brain*. 2000 Aug;123 (Pt 8):1589-601.
171. Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage*. 1999 Apr;9(4):377-82.
172. May A. New insights into headache: an update on functional and structural imaging findings. *Nat Rev Neurol*. 2009 Apr;5(4):199-209.
173. Sprenger T, Ruether KV, Boecker H, Valet M, Berthele A, Pfaffenrath V, et al. Altered metabolism in frontal brain circuits in cluster headache. *Cephalalgia*. 2007 Sep;27(9):1033-42.

174. Borsook D, Moulton EA, Tully S, Schmahmann JD, Becerra L. Human cerebellar responses to brush and heat stimuli in healthy and neuropathic pain subjects. *Cerebellum*. 2008;7(3):252-72.
175. Owen SL, Green AL, Davies P, Stein JF, Aziz TZ, Behrens T, et al. Connectivity of an effective hypothalamic surgical target for cluster headache. *J Clin Neurosci*. 2007 Oct;14(10):955-60.
176. Sprenger T, Valet M, Platzner S, Pfaffenrath V, Steude U, Tolle TR. SUNCT: bilateral hypothalamic activation during headache attacks and resolving of symptoms after trigeminal decompression. *Pain*. 2005 Feb;113(3):422-6.
177. Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward N, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache*. 2004 Sep;44(8):747-61.
178. Kishi M, Sakakibara R, Nagao T, Terada H, Ogawa E. Thalamic infarction disrupts spinothalamocortical projection to the mid-cingulate cortex and supplementary motor area. *J Neurol Sci*. 2009 Jun 15;281(1-2):104-7.
179. Burton H, Jones EG. The posterior thalamic region and its cortical projection in New World and Old World monkeys. *J Comp Neurol*. 1976 Jul 15;168(2):249-301.
180. Gybels JM, Sweet WH. Neurosurgical treatment of persistent pain. Physiological and pathological mechanisms of human pain. *Pain Headache*. 1989;11:1-402.
181. Buvanendran A, Ali A, Stoub TR, Berger RA, Kroin JS. The use of brain positron emission tomography to identify sites of postoperative pain processing with and without epidural analgesia. *Anesth Analg*. 2007 Dec;105(6):1784-6, table of contents.
182. Kupers RC, Gybels JM, Gjedde A. Positron emission tomography study of a chronic pain patient successfully treated with somatosensory thalamic stimulation. *Pain*. 2000 Sep;87(3):295-302.
183. Hautvast RW, Ter Horst GJ, DeJong BM, DeJongste MJ, Blanksma PK, Paans AM, et al. Relative changes in regional cerebral blood flow during spinal cord stimulation in patients with refractory angina pectoris. *Eur J Neurosci*. 1997 Jun;9(6):1178-83.
184. Irimia P, Cittadini E, Paemeleire K, Cohen AS, Goadsby PJ. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias. *Cephalalgia*. 2008 Jun;28(6):626-30.
185. Bouilloche N, Denuelle M, Payoux P, Fabre N, Trotter Y, Geraud G. Photophobia in migraine: an interictal PET study of cortical hyperexcitability and its modulation by pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Sep;81(9):978-84.
186. Denuelle M, Bouilloche N, Payoux P, Fabre N, Trotter Y, Geraud G. A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks. *Neurology*. 2011 Jan 18;76(3):213-8.
187. DeSantana JM, Da Silva LF, De Resende MA, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaqueductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. *Neuroscience*. 2009 Nov 10;163(4):1233-41.
188. Sprenger T, Willoch F, Miederer M, Schindler F, Valet M, Berthele A, et al. Opioidergic changes in the pineal gland and hypothalamus in cluster headache: a ligand PET study. *Neurology*. 2006 Apr 11;66(7):1108-10.
189. Casey KL, Svensson P, Morrow TJ, Raz J, Jone C, Minoshima S. Selective opiate modulation of nociceptive processing in the human brain. *J Neurophysiol*. 2000 Jul;84(1):525-33.
190. Wagner KJ, Sprenger T, Kochs EF, Tolle TR, Valet M, Willoch F. Imaging human cerebral pain modulation by dose-dependent opioid analgesia: a positron emission tomography activation study using remifentanyl. *Anesthesiology*. 2007 Mar;106(3):548-56.
191. Le Doare K, Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Bergerot A, Classey JD, et al. Occipital afferent activation of second order neurons in the trigeminocervical complex in rat. *Neurosci Lett*. 2006 Jul 31;403(1-2):73-7.

192. Goadsby PJ, Knight YE, Hoskin KL. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. *Pain*. 1997 Oct;73(1):23-8.
193. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*. 2002 Jul;125(Pt 7):1496-509.
194. Klein T, Magerl W, Hopf HC, Sandkuhler J, Treede RD. Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci*. 2004 Jan 28;24(4):964-71.
195. Magis D, Schoenen J. Treatment of migraine: update on new therapies. *Curr Opin Neurol*. 2011 Jun;24(3):203-10.
196. Magis D, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache: new hope for a dreadful disease? *Acta Neurol Belg*. 2011 Mar;111(1):18-21.
197. Bolla M, De Pasqua V, Gerardy PY, Kazadi EK, Magis D, Schoenen J. Transcutaneous temporal electrotherapy in chronic migraine: a pilot study of short term efficacy and mode of action. *Cephalalgia*. 2007;27(6):743-4 (abstract).
198. Gerardy PY, Fabry D, Fumal A, Schoenen J. A pilot study on supra-orbital surface electrotherapy in migraine. *Cephalalgia*. 2009;29:134 (abstract).
199. Sava S, Vigano A, De Pasqua V, Magis D, Schoenen J. No effect of a 1 hour sub-occipital transcutaneous stimulation on the nociceptive blink reflex in healthy subjects. *Cephalalgia*. 2011;(abstract).
200. Magis D, Allena M, De Pasqua V, Dive D, Giffroy X, Schoenen J. Trigeminal nociceptive evoked potentials (TNEP) in migraine. *Cephalalgia*. 2005;25(10):875 (abstract).
201. Reed KL, Black SB, Banta CJ, Will KR. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia*. 2009;[Epub ahead of print].
202. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol*. 2008 Nov;7(11):1001-12.
203. Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain*. 2003;4(9):530-4.
204. de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain*. 2011 Feb;152(2):320-6.
205. Fregni F, Potvin K, Dasilva D, Wang X, Lenkinski RE, Freedman SD, et al. Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain. *Eur J Pain*. 2011 Jan;15(1):53-60.
206. Antal A, Paulus W. Effects of transcranial theta-burst stimulation on acute pain perception. *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28(4):477-84.



1. Liste des publications en rapport avec les céphalées accomplies au cours de ce doctorat

Articles

1. Magis D, Ambrosini A, Sandor P, Jacquy J, Laloux P, Schoenen J. A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis. *Headache* 2007; 47(1): 52-57.
2. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6(4): 314-21.
3. Magis D, Allena M, Coppola G, Di Clemente L, Gerard P, Schoenen J. Search for correlations between genotypes and electrophysiological patterns in migraine: the MTHFR C677T polymorphism and visual evoked potentials. *Cephalalgia* 2007; 27(10): 1142-49.
4. Magis D, Ambrosini A, Bendtsen L, Ertas M, Kaube H, Schoenen J. Evaluation and proposal for optimization of neurophysiological tests in migraine: part 1--electrophysiological tests. *Cephalalgia* 2007; 27(12): 1323-38.
5. Magis D, Bendtsen L, Goadsby PJ, May A, Sanchez del Rio M, Sandor PS, Kaube H, Sandrini G, Schoonman G, Schoenen J. Evaluation and proposal for optimization of neurophysiological tests in migraine: part 2--neuroimaging and the nitroglycerin test. *Cephalalgia* 2007; 27(12): 1339-59.
6. Magis D, Schoenen J. Neurostimulation in chronic cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12(2): 145-53.
7. Magis D, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache: new hope for a dreadful disease? *Acta Neurol Belg* 2011; 111: 18-21.
8. Magis D, Bruno MA, Fumal A, Gérardy PY, Hustinx R, Laureys S, Schoenen J. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurology* 2011; 11: 25 (online).
9. Magis D, Schoenen J. Peripheral nerve stimulation in chronic cluster headache. *Prog Neurol Surg* 2011; 24: 126-32.
10. Magis D, Schoenen J. Treatment of migraine: update on new therapies. *Curr Opin Neurol* 2011; 24 (3): 203-10.
11. Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, Schoenen J. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache* 2011, sous presse.
12. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Schoenen J. Nociceptive blink reflex and visual evoked potential habituations are correlated in migraine. *Headache* 2005; 45(10): 1388-93.
13. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, Seidel L, Agosti R, Schoenen J. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64(4): 713-5.

14. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Di Piero V, Schoenen J. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain* 2007; 130(Pt 3): 765-70.
 15. Belachew S, Magis D, Lievens I, Cuvelier ML, Rikir E, Garraux G, Hotermans C, Salmon E, Sadzot B, Cambron L, Maquet P, Poirrier R, Moonen G. [Therapeutic armamentarium in neurology: the birth of a new era]. *Rev Med Liege* 2007; 62(5-6): 432-48.
 16. Coppola G, Di Clemente L, Fumal A, Magis D, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J. Inhibition of the nociceptive R2 blink reflex after supraorbital or index finger stimulation is normal in migraine without aura between attacks. *Cephalalgia* 2007; 27(7): 803-08.
 17. Allena M, Magis D, De Pasqua V, Schoenen J, Bisdorff AR. The vestibulo-collic reflex is abnormal in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27(10): 1150-5.
 18. Coppola G, Ambrosini A, Di Clemente L, Magis D, Fumal A, Gerard P, Pierelli F, Schoenen J. Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia? *Cephalalgia* 2007; 27(12): 1360-07.
 19. Di Lorenzo C, Pierelli F, Coppola G, Grieco GS, Rengo C, Ciccolella M, Magis D, Bolla M, Casali C, Santorelli F, Schoenen J. Mitochondrial DNA haplogroups influence the therapeutic response to riboflavin in migraineurs. *Neurology* 2009; 72(18): 1588-94.
 20. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Gerardy PY, Fumal A, De Pasqua V, Di Piero V, Schoenen J. Nitroglycerin sensitises in healthy subjects CNS structures involved in migraine pathophysiology: evidence from a study of nociceptive blink reflexes and visual evoked potentials. *Pain*. 2009; 144(1-2): 156-61.
 21. Schoenen J, Allena M, Magis D. Neurostimulation therapy in intractable headaches. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 443-50.
 22. Ambrosini A, Magis D, Schoenen J. Migraine - clinical neurophysiology. *Handb Clin Neurol* 2010 ; 97 : 275-93.
 23. Hansen JM, Bolla M, Magis D, De Pasqua V, Ashina M, Thomsen LL, Olesen J, Schoenen J. Habituation of evoked responses is greater in patients with familial hemiplegic migraine than in controls: a contrast with the common forms of migraine. *Eur J Neurol* 2011; 18: 478-85.
- Abstracts 1er auteur (uniquement études non publiées sous forme d'article)*
1. Magis D, Coppola G, Allena M, Vandenneede M, Schoenen J. MTHFR C677T polymorphism and susceptibility to migraine with aura. *Cephalalgia*.2005; 25(10): 863-4.

2. Magis D, Allena M, da Silva H, Vandenneede M, Schoenen J. Search for a correlation between MTHFR C677T polymorphism and efficacy of riboflavin in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 2005; 25(10): 864.
3. Magis D, Allena M, De Pasqua V, Dive D, Giffroy X, Schoenen J. Trigeminal nociceptive evoked potentials (TNEP) in migraine. *Cephalalgia* 2005; 25(10): 875.
4. Magis D, Bolla M, De Pasqua V, Schoenen J. Long-term depression of trigeminal nociceptive evoked potentials by supraorbital 1 Hz electrical stimulations is deficient in migraineurs but not in tension-type headache patients. *Cephalalgia* 2006; 26(11): 1386.
5. Magis D, Joiris T, Allena M, Coppola G, Di Clemente L, Gerard P, Schoenen J. Interictal cognition in migraineurs: a study correlating psychometric and neurophysiological tests. *Cephalalgia* 2007; 27(6): 714.

Chapitres de livres

1. Schoenen J, Magis D. Herbal medicines and vitamins. In: Lipton R, Bigal ME, editors. *Migraines and Other headache disorders*. New York, USA: Informa Healthcare; 2006. p. 363-74.

2. Originaux des articles personnels cités dans cette thèse

.