

Effacité de la stimulation du nerf occipital pour les céphalées chroniques réfractaires

Une étude prospective lausannoise

DAVID COSTA MARQUES^{a,*}, Dre ALDA ROCCA^{b,*}, Pre JOCELYNE BLOCH^{a,b}, Dr BENJAMIN RICHZOZ^c, JEAN-FRANÇOIS KNEBEL^a, Pr MARC LEVIVIER^{a,b}, Pr ALEXANDRE BERNEY^d et Dr BERNARD NATER^{e,f}

Rev Med Suisse 2021; 17: 1624-6

Nous avons suivi prospectivement durant une période d'en moyenne 41 mois une cohorte de 26 patients romands qui ont bénéficié d'une stimulation du nerf occipital (ONS) dans le cadre de céphalées chroniques réfractaires. Chez 17 patients non opérés, la fréquence des céphalées a diminué et les scores de qualité de vie se sont améliorés de façon significative. Parmi ces patients, le taux de «très bonne» réponse est de 34%. On constate dans cette cohorte que les effets indésirables liés au traitement sont relativement courants (42%) mais non sévères. Même s'il est difficile d'anticiper les facteurs de risque de non-réponse au traitement, nous estimons que la probabilité d'échec ne serait pas corrélée à la durée de la maladie mais plutôt au nombre de traitements préventifs tentés avant l'ONS.

Assessing occipital nerve stimulation efficacy for chronic refractory headaches

We prospectively followed a cohort of 26 subjects for an average period of 41 months who benefited from occipital nerve stimulation (ONS) in the context of chronic refractory headaches. In 17 patients treated, the frequency of headache decreased, and quality of life scores improved significantly. Among these patients, the "very good" response rate was 34%. In this cohort, treatment-related adverse events are relatively common (42%) but not severe. While it is difficult to anticipate the risk factors for non-response to treatment, we estimate that the risk of failure may not be related to the duration of the disease, but rather to the number of different preventives attempted prior to ONS.

INTRODUCTION

Les céphalées primaires définies comme chroniques surviennent ≥ 15 jours par mois pendant ≥ 3 mois et touchent 1,7

à 4% de la population.^{1,2} Cette pathologie est connue pour être particulièrement débiliteuse en raison de son impact sur la qualité de vie (QoL).³ Certains patients ne répondent pas aux traitements conservateurs et leur maladie est alors étiquetée comme réfractaire. Ce terme est défini par l'échec d'au moins 3 traitements, après exclusion des céphalées secondaires et d'origine médicamenteuse.⁴

Initialement introduite pour traiter la névralgie occipitale, la stimulation du nerf occipital (ONS) est utilisée depuis plus de 20 ans pour traiter divers types de céphalées réfractaires, notamment la migraine chronique (MC), la céphalée en grappe chronique (CGC) et celle cervicogénique (CC).⁵ L'intervention consiste à insérer des électrodes sous-cutanées dans la région occipitale, en croisant la trajectoire du grand nerf occipital, le générateur d'impulsions étant implanté dans les régions abdominale ou thoracique.

Bien que le mécanisme d'action exact soit encore débattu, l'efficacité de l'ONS reposerait sur une convergence fonctionnelle des afférences des nerfs cervicaux (C1-C3) et trigéminaux, en particulier au niveau de la dure-mère dans le complexe trigéminocervical (CTC). Des études animales et humaines ont confirmé que les neurones nociceptifs de second ordre perdent leur spécificité spatiale dans le CTC.^{6,7} La «théorie du portillon» pourrait expliquer qu'une impulsion antidromique sur le nerf occipital ait un effet inhibiteur sur les afférences du trijumeau par le biais du CTC.^{8,9} De plus, des études d'imagerie PET indiquent un effet de neuromodulation centrale de la stimulation, induisant ou réduisant le métabolisme dans la matrice de la douleur des patients atteints de MC et de CGC.^{10,11}

Dans cet article, nous présentons une cohorte lausannoise de 26 patients suivis prospectivement durant en moyenne presque 4 ans.

MÉTHODES

Population

Entre 2011 et 2018, 32 patients de plus de 18 ans présentant une céphalée primaire chronique réfractaire nous ont été adressés par un neurologue spécialiste des céphalées. Tous ont bénéficié d'une évaluation psychiatrique afin d'exclure

^aFaculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne, 1004 Lausanne,

^bUnité de neurochirurgie, Département des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne, ^cDepartment of neurosurgery, St. Olavs University Hospital, Prinsesse Kristinas gate 3, 7030 Trondheim, Norway, ^dDépartement de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, ^eUnité de neurologie, Département des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne, ^fVolson 15, 1009 Pully
david.costamarques@unil.ch | alda.rocca@chuv.ch
jocelyne.bloch@chuv.ch | brichochoz@gmail.com
jean.francois.knebel@gmail.com | marc.levivier@chuv.ch
alexandre.berney@chuv.ch | bernardnater@hotmail.ch

*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

une décompensation. Quatre n'ont pas répondu à la phase test et ont quitté l'étude. Parmi les 28 restants, 9 ont dû être explantés (1 pour cause d'infection, 8 en raison d'une perte d'efficacité) et le suivi a été perdu chez 2 autres.

L'implantation du stimulateur du nerf occipital consiste en une intervention ambulatoire en 2 phases:

- La phase 1, de test (8-10 jours), durant laquelle les électrodes sont connectées à un stimulateur externe.
- La phase 2, décisive, qui, en fonction des résultats obtenus durant la phase de test, consistera soit en une implantation définitive du système de stimulation, soit en une explantation de tout le système.

Collecte de données

Le suivi des patients a été réalisé de manière prospective, en utilisant un agenda des céphalées, ainsi que les scores MIDAS (Migraine Disability Assessment) et HIT-6 (Headache Impact Test). Les données ont été récoltées en phase préopératoire et, par la suite, en phase postopératoire précoce et annuellement.

Analyse statistique

L'efficacité de l'ONS a été évaluée par un paired t-test. Les patients qui ont rapporté une amélioration des céphalées de 30% en fréquence, durée ou intensité, ont été définis comme «bons répondeurs»; ceux avec une amélioration $\geq 50\%$ sont des «très bons répondeurs». Les facteurs de risque d'échec du traitement ont été analysés en utilisant un test de régression logistique univariée.

RÉSULTATS

Démographie des patients

Au total, 32 patients ont été inclus dans l'étude. Le **tableau 1** résume les données démographiques des 26 pour lesquels le suivi a été possible.

TABEAU 1		Données démographiques des patients
ONS: stimulation du nerf occipital (Occipital Nerve Stimulation); ET: écart-type.		
Âge		
• À l'implantation (ET)		42,4 ($\pm 14,4$)
• À l'apparition de maux de tête chroniques (ET)		32,3 ($\pm 13,6$)
Sexe		
• Hommes		12 (46%)
• Femmes		14 (54%)
Type de céphalée		
• Migraines chroniques		14 (54%)
• Céphalées chroniques en grappe		9 (34%)
• Céphalée cervicogénique		3 (12%)
Latéralisation		
• Gauche		7 (27%)
• Droite		8 (31%)
• Bilatérale		11 (42%)
Mois de suivi chez les patients non explantés (ET)		
		41,8 (± 25)
Durée des céphalées chroniques (en années)		
		11,4 $\pm 10,3$
Traitements préventifs essayés avant l'ONS		
		7,4 ($\pm 4,3$)

Efficacité de la stimulation du nerf occipital

Une première série d'analyses a été réalisée avec le groupe de patients non explantés au dernier suivi et donc ayant un score PGIC ≥ 3 (Patient Global Impression of Change). La fréquence des céphalées chez ce groupe a montré un changement significatif entre la phase préopératoire (t_0) et le dernier suivi (t_2), avec une baisse de 5,7 à 3,9 jours de céphalées par semaine. En ce qui concerne la QoL, les scores HIT-6 et MIDAS ont tous deux présenté une amélioration significative lors du dernier suivi, passant respectivement de 66,4 à t_0 à 59,8 à t_2 et de 122 (t_0) à 50,1 (t_2) (**figure 1**). Le taux de «bons» répondeurs était de 58% tant au suivi précoce (t_1) que tardif (t_2), tandis que le taux de «très bons» répondeurs est passé de 38 à t_1 à 34% à t_2 .

Une deuxième série d'analyses statistiques a été réalisée chez les patients divisés en sous-groupes, selon leur type de céphalées (MC, CGC ou CC). Seul le groupe CGC a présenté une amélioration significative au dernier suivi, plus particulièrement au score MIDAS, qui s'est amélioré de manière statistiquement significative par rapport aux données initiales (de 102 à 14)

Il convient de noter que le taux de réponses n'a que légèrement varié durant l'étude, suggérant que l'efficacité du dispositif ONS persiste dans le temps.

Complications

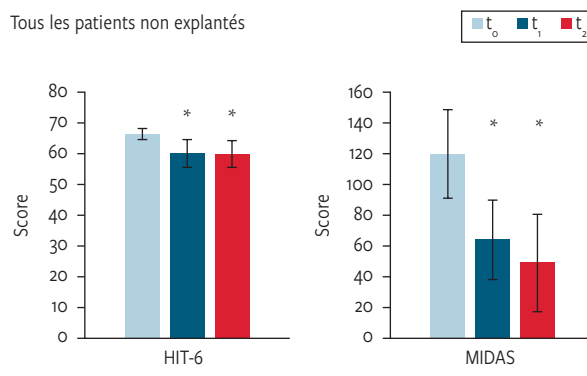
Au total, 16 événements indésirables (EI) ont été observés dans l'étude et 11 (42%) patients ont présenté au moins une complication pendant la période de suivi. Parmi ces derniers, 8 ont nécessité une nouvelle opération principalement à cause d'un dysfonctionnement des électrodes (3) ou de la batterie (1) ou d'une migration des électrodes (2).

Risque d'échec de la stimulation du nerf occipital

Notre analyse montre que les patients ayant essayé le plus grand nombre de traitements préventifs encourageaient un

FIG 1 Amélioration des scores d'évaluation de la qualité de vie

Données de l'ensemble de la cohorte non explantée au cours de la période de suivi: au départ (t_0), au début du suivi (t_1) et à la fin du suivi (t_2). Les barres d'erreur symbolisent l'intervalle de confiance à 95%, tandis que l'astérisque représente un changement significatif par rapport au niveau de référence ($p < 0,05$). HIT-6: Headache Impact Test-6; MIDAS: Migraine Disability Assessment.



risque plus élevé de non-réponse au dispositif ONS. En particulier, le risque augmenterait de 1,4 fois pour chaque traitement médical que le patient a reçu (odds ratio (OR): 1,405; intervalle de confiance (IC) 95%: 1,075-2,084).

La deuxième variable significative de risque d'échec de l'ONS serait le score HIT-6 à t₂ (suivi tardif) qui suggère que plus le score est élevé, plus le risque d'échec de l'ONS l'est, avec un OR de 1,817 (IC 95%: 1,195-4,109). En d'autres termes, pour chaque point supplémentaire au score, le risque d'explantation augmenterait de 1,8 fois.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Alors que l'ONS est un traitement communément pratiqué à travers le monde depuis plusieurs années pour soulager les céphalées primaires chroniques réfractaires, la littérature évaluant son efficacité est peu abondante et la majorité des études sont de classe III ou IV. Cela est principalement dû au faible nombre d'études cas-témoins. En effet, la stimulation crée des paresthésies rendant difficile la réalisation en aveugle.²⁰

Nous constatons que notre cohorte lausannoise se situe dans la moyenne des résultats de la littérature existante (tableau 2), non seulement d'un point de vue de l'efficacité du traitement, qui est plus évidente pour la céphalée en grappe que pour la migraine, mais aussi pour la survenue des effets indésirables et des complications, fréquents mais peu sévères.

Si la stimulation-test semble être un facteur prédictif de réussite utile, elle ne permet malheureusement pas de sélectionner avec certitude les bons répondeurs, car plusieurs patients ressentent initialement un effet positif initialement qui s'estompe par la suite. Dans notre cohorte, nous avons identifié qu'un nombre préalable élevé de thérapies effec-

TABLEAU 2 Taux de réponses comparé à la littérature

CC: céphalée cervicogénique; CGC: céphalée en grappe chronique; MC: migraine chronique; n. d. : non disponible.

Répondeurs ≥ 50%			
Sous-groupe	À t ₁	À t ₂	Données de la littérature
MC	6 (43%)	5 (36%)	35-89% ¹²⁻¹⁵
CGC	2 (22%)	2 (22%)	36-90% ¹⁶⁻¹⁸
CC	2 (67%)	2 (67%)	37,5% ¹⁹
Répondeurs ≥ 30%			
MC	8 (57%)	8(57%)	45-60% ^{12,14}
CGC	4 (44%)	5 (55%)	64% ¹⁸
CC	3 (100%)	2 (67%)	n. d.

tuées avant l'ONS était un facteur de mauvais pronostic de réussite de celle-ci. Nous avons aussi identifié le score HIT-6 comme étant l'un des plus fiables et sensibles pour évaluer l'efficacité de l'ONS et l'aggravation de l'état sous celle-ci de patients migraineux.

Malgré ces constatations, il reste difficile de sélectionner les patients de façon à augmenter la probabilité de réussite du traitement. Cela étant dit, la nature peu invasive de cette thérapie incite à proposer l'ONS dans les situations de céphalées primaires chroniques réfractaires. Il nous semble toutefois important que la sélection et le suivi des patients se fassent de façon cadrée et qu'un neurologue spécialiste des céphalées ainsi qu'un psychiatre participent à ce processus.

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

1 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. Cephalalgia 2018;38:1-211. doi.org/10.1177/0333102417738202

2 WHO, Lifting the Burden. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. 2011. Disponible sur : www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/

3 Maizels M, Burchette R. Somatic Symptoms in Headache Patients: The Influence of Headache Diagnosis, Frequency, and Comorbidity. Headache. Headache 2004;44:983-93. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04192.x

4 Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, et al. Refractory Chronic Migraine: A Consensus Statement on Clinical Definition from the European Headache Federation. J Headache Pain 2014;15:47. doi:10.1186/1129-2377-15-47

5 Weiner R, Reed K. Peripheral Neurostimulation for Control of Intractable Occipital Neuralgia. Neuromodulation 1999;2:217-21. doi:10.1046/j.1525-1403.1999.00217.x

6 Le Doaré K, Akerman S, Holland P, et al. Occipital afferent activation of

second order neurons in the trigemino-cervical complex in rat. Neurosci Lett 2006;403:73-7. doi:10.1016/j.neulet.2006.04.049

7 Bartsch T, Goadsby PJ. Increased Responses in Trigemino-cervical Nociceptive Neurons to Cervical Input After Stimulation of the Dura Mater. Brain 2003;126:1801-13. doi.org/10.1093/brain/awg190

8 *Melzack R, Wall P. Pain Mechanisms: A New Theory. Science 1965;150:971-8. doi:10.1126/science.150.3699.971

9 Busch V, Jakob W, Juergens T, et al. Functional Connectivity between Trigeminal and Occipital Nerves Revealed by Occipital Nerve Blockade and Nociceptive Blink Reflexes. Cephalalgia 2006;26:50-5. doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00992.x

10 Magis D, Bruno M, Fumal A, et al. Central Modulation in Cluster Headache Patients Treated with Occipital Nerve Stimulation: An FDG-PET Study. BMC Neurol 2011;11:25. doi:10.1186/1471-2377-11-25

11 Matharu M. Central Neuromodulation in Chronic Migraine Patients with Suboccipital Stimulators: A PET Study. Brain 2004;127:220-30. doi:10.1093/brain/awh022

12 **Chen YF, Bramley G, Unwin G, et al. Occipital Nerve Stimulation for Chronic Migraine--A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015;10:e0116786. doi.org/10.1371/journal.pone.0116786

13 Miller S, Watkins L, Matharu M. Long-Term Outcomes of Occipital Nerve Stimulation for Chronic Migraine: A Cohort of 53 Patients. J Headache Pain 2016;17:68. doi: 10.1186/s10194-016-0659-0.

14 Mekhail NA, Estemalik E, Azer G, Davis K, Tepper SJ. Safety and Efficacy of Occipital Nerves Stimulation for the Treatment of Chronic Migraines: Randomized, Double-blind, Controlled Single-center Experience. Pain Pract 2017;17:669-77. doi.org/10.1111/papr.12504

15 Rodrigo D, Acin P, Bermejo P. Occipital Nerve Stimulation for Refractory Chronic Migraine: Results of a Long-Term Prospective Study. Pain Physician 2017;20:E151-9.

16 *Miller S, Watkins L, Matharu M. Treatment of Intractable Chronic Cluster Headache by Occipital Nerve Stimulation: A Cohort of 51 patients. Eur J Neurol 2017;24:381-90. doi: 10.1111/ene.13215

17 Mueller OM, Gaul C, Katsarava Z, et al. Occipital Nerve Stimulation for the Treatment of Chronic Cluster Headache - Lessons Learned from 18 Months Experience. Cent Eur Neurosurg 2011;72:84-9. doi.org/10.1055/s-0030-1270476

18 Fontaine D, Blond S, Lucas C, et al. Occipital Nerve Stimulation Improves the Quality of Life in Medically-Intractable Chronic Cluster Headache: Results of an Observational Prospective Study. Cephalalgia 2017;37:1173-9. doi: 10.1177/0333102416673206.

19 *Eghtesadi M, Leroux E, Fournier-Gosselin MP, et al. Neurostimulation for Refractory Cervicogenic Headache: A Three-Year Retrospective Study. Neuromodulation 2018;21:302-9. doi: 10.1111/ner.12730.

20 Slotty P, Bara G, Kowitz L, et al. Occipital Nerve Stimulation for Chronic Migraine: A Randomized Trial on Subthreshold Stimulation. Cephalalgia 2015;35:73-8. doi.org/10.1177/0333102414534082

* à lire
** à lire absolument