



**HAL**  
open science

# Étude du métabolisme cérébral chez les patients présentant une algie vasculaire de la face chronique réfractaire traités par stimulation des nerfs grands occipitaux (met-ons) : étude préliminaire

Claire Marsé

## ► To cite this version:

Claire Marsé. Étude du métabolisme cérébral chez les patients présentant une algie vasculaire de la face chronique réfractaire traités par stimulation des nerfs grands occipitaux (met-ons) : étude préliminaire . Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01296285

**HAL Id: dumas-01296285**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01296285v1>**

Submitted on 31 Mar 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
Faculté de Médecine

---

**THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE  
POUR LE  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
PAR**

**Claire MARSÉ**  
Née le 4 août 1986 à Nice

**ÉTUDE DU MÉTABOLISME CÉRÉBRAL CHEZ LES PATIENTS  
PRÉSENTANT UNE ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE  
CHRONIQUE RÉFRACTAIRE TRAITÉS PAR STIMULATION DES  
NERFS GRANDS OCCIPITAUX (MET-ONS) : ÉTUDE  
PRÉLIMINAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le lundi 19 octobre 2015

Président du jury : Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Michel LANTÉRI-MINET

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jacques DAR COURT

Monsieur le Professeur Denys FONTAINE



## UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

### FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen** M. BAQUÉ Patrick

**Vice-Doyen** M. BOILEAU Pascal

**Assesseurs** M. ESNAULT Vincent  
M. CARLES Michel  
Mme BREUIL Véronique  
M. MARTY Pierre

**Conservateur de la bibliothèque** Mme DE LEMOS Annelise

**Directrice administrative des services** Mme CALLEA Isabelle

**Doyens Honoraires** M. AYRAUD Noël  
M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

#### **Professeurs Honoraires**

M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BATT Michel	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BLAIVE Bruno	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOQUET Patrice	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LE BAS Pierre
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE FICHOUX Yves
M. BRUNETON Jean-Noël	Mme LEBRETON Elisabeth
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
M. DARCOURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. OLLIER Amédée
M. DEMARD François	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DOLISI Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TRAN Dinh Khiem
M. GRELLIER Patrick	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. HARTE MICHEL	M. ZIEGLER Gérard
M. INGLES AKIS Jean-André	

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
 M. BASTERIS Bernard  
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
 Mme DONZEAU Michèle  
 M. EMILIOZZI Roméo  
 M. FRANKEN Philippe  
 M. GASTAUD Marcel  
 M. GIRARD-PIPAU Fernand  
 M. GIUDICELLI Jean  
 M. MAGNÉ Jacques  
 Mme MEMRAN Nadine  
 M. MENGUAL Raymond  
 M. POIRÉE Jean-Claude  
 Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

## PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

## PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale

### **PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Pierre THOMAS,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Vous m'avez accueillie et formée à l'exercice de la neurologie durant ces quatre années d'internat. Je vous exprime ma profonde gratitude pour le partage de vos connaissances, pour vos enseignements et pour votre bienveillance à mon égard. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon plus profond respect.

À Monsieur le Professeur Jacques DARCOURT,

Je vous suis reconnaissante de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail. Je vous remercie pour votre accompagnement et votre disponibilité au cours de sa réalisation. Vos enseignements de grande qualité au cours de mon cursus des études médicales, et ce, depuis la première année, m'ont beaucoup apporté. Vous êtes pour moi un modèle en termes d'enseignement.

À Monsieur le Professeur Denys FONTAINE,

Je te remercie de m'avoir proposé ce projet et de t'être rendu disponible pour répondre à mes interrogations. Ton esprit scientifique m'a permis d'apprendre à synthétiser et me recentrer sur l'essentiel. Je te suis profondément reconnaissante de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

À Monsieur le Docteur Michel LANTÉRI-MINET,

Merci infiniment de m'avoir permis de réaliser ce travail et de l'avoir dirigé. Je tiens particulièrement à te remercier de m'avoir accompagnée pendant toute son élaboration et consacré tout ce temps. J'ai beaucoup appris à ton contact. Ton excellence, ton intelligence, ta gentillesse sont pour moi des exemples à suivre.



*À ceux sans qui ce travail n'aurait pas pu naître :*

À Sylvie ROMETTINO, pour ce travail de fourmi, ta rigueur et ta gentillesse.

À Anna SONTHEIMER, pour ta patience, tes explications renouvelées, ta disponibilité et ta gentillesse. Sans toi ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

À Malick KOULIBALY, pour son œil averti et ses conseils avisés.

À l'ensemble des médecins et équipes travaillant sur le projet MET-ONS.

*À mes maîtres et condisciples :*

Aux Docteurs Michel BORG et Caroline GIORDANA, à vous qui m'avez connue toute petite et qui avez su faire germer une passion pour la neurologie alors que je n'étais qu'externe.

À Philippe GROS, merci de m'avoir pris sous votre aile pour mes débuts en temps qu'interne et m'avoir conforté dans mon choix de vouloir poursuivre dans cette voie. Je garde un très beau souvenir de l'apprentissage de mon futur métier à vos côtés (Claire 1<sup>er</sup> choix).

À Maël LAUNAY, apprendre et travailler à tes côtés dans la bonne humeur durant ces 6 derniers mois a été un réel plaisir. Merci pour ton indulgence, ta gentillesse, ton accompagnement bienveillant et nos références communes. Tes compétences pédagogiques sont un grand avantage pour ceux qui bénéficient de tes enseignements.

À Éric BOZZOLO et son esprit aussi vif tant au niveau professionnel pour les synthèses diagnostiques que dans son compagnonnage.

Aux Docteurs Marie-Hélène MAHAGNE, Sylvain LACHAUD, Laurent SUISSA pour leur partage de connaissances sur la neurologie vasculaire. Et à Laurent, spécialement, pour nos gardes « chat noir ».

Aux Docteurs Christine LEBRUN-FRENAY et Mikaël COHEN particulièrement pour leur formation sur la pathologie inflammatoire et sur le versant culinaire.

À Véronique BOURG pour avoir essayé de m'apprendre à dire non (et réussi ?) et pour ses qualités pédagogiques et son humanité au cours de nos visites.

Au Professeur Sabrina SACCONI, et au Docteur Marie-Hélène SORIANI pour leur formation sur les domaines neuromusculaire et neurologie périphérique.

Aux Docteurs MARTIN, DELPONT, POPOLO pour m'avoir initiée aux explorations fonctionnelles.

Au Docteur Manuella FOURNIER, vous êtes pour moi un exemple de compétence et de sincère humanité.

À l'équipe médicale du DETD : Docteurs Olivier RABARY, Emilie PIQUET, Marina BERNARDIN, Haiel ALCHAAR.

À mes co-internes, l'équipe de choc de la neuro, au soutien incroyable dans cette épreuve du feu qu'est l'internat. Merci pour ces belles rencontres, cette aventure humaine et cette solidarité. Merci à ma petite Sophie car c'est toi qui a fait naître en moi la « vocation neurologie ». Jérôme, mon Ironman. À Claire, mon homonyme et à nos pauses craquages dans le bureau. À Mumu, mon modèle, Saskia ma barbie QI>300, Angela et sa bonne humeur sicilienne, Laura et son calme légendaire. Merci à ma Caro, l'irremplaçable, ma jumelle de promotion et ces incroyables moments, Élise ma petite sœur, Romain, Vincent, Gwendo, Lila, Jonathan . À ma poupée Aurélie et ses blagues de chirurgien. À Fanny, une rencontre incroyable (à quand l'AP) ? Arnaud la force tranquille, Guillaume (le plus bel interne de France), Elsa, Yann, Bastien et César.

Aux équipes médicales de Fréjus, UNV, HDJ, F 1<sup>er</sup> et maintenant Pasteur II 4<sup>ème</sup>, DETD, Rééducation et neurologie de l'Archet, EFSN qui m'ont accompagné tout le long de mon cursus, vous m'avez appris mon métier. Travailler à vos côtés est une chance. Je vous remercie pour votre dévouement, vos compétences et votre soutien.

Aux compagnons de garde.

*À ma famille,*

À Thomas, à toi qui partages ma vie, merci pour ton amour, ta patience, ton humour, ta confiance et ton soutien sans faille. Je suis fier de vivre à tes côtés. Je t'aime.

À mes parents pour m'avoir permis d'arriver ce soir devant eux et leur présenter cette thèse, pour m'avoir donné le goût du travail et de la persévérance, le sens de l'indulgence, un soutien et un amour permanent (même lorsqu'ils étaient de l'autre côté de la planète).

À mes 3 frères, Clément, Vincent et Sylvain, pour leur amour et pour ce qu'ils sont. Merci à Melissa et Ophélie de rendre mes frères heureux.

À ma tante chérie Danièle, merci d'avoir toujours été là pour moi, pour ton soutien et ta présence qui comptent énormément pour moi.

À Alain, mon oncle débrouillard.

À mon grand-père Michel, patriarche de la famille Marsé. À ma grand-mère Madeleine.

À Isabelle, François, Hugo et Soline merci de m'avoir accueillie parmi vous avec autant de gentillesse.

*Aux amis,*

À Mathilde et Audrey les amies de toujours.

À Eva, des bancs du collège à ceux de la fac, au binôme insubmersible ! Tu restes toujours ma Bibi même si nos emplois du temps de ministre nous séparent.

Réré à qui je voue un mythe depuis notre rencontre il y a maintenant 11 ans.

Aux copains de l'externat, du tutorat à l'internat. À Marie, mon homologue parisienne et nos soirées Marco Polo, Adrien qui commence une nouvelle vie à 3, Mathias, Jean, Rozier et Clém, Marine, Auré et Ludo, Marie Gab, Sarah, Laura, Julie R, Adeline, Sonia, Céline, Alexandra P. À Benoit Canac et Laure les voisins du bas de la rue, Alexandra Brassac ma chirurgienne préférée. Alexander, Fry, Juju, Rémi, Dorsa, Vicci, Julie A., Dada, Clara, Fabou pour ton soutien logistique, pépou. À Laure, Cédric, Alain, Séverine, Chloé, Valentine. Cascio et Sandra, Anastasi, Jean-Luc pour la BU en D4. À l'équipe du meilleur test dermatologique: Cassandre, Alexia, Mathilde, Laura, Eve-Marie, Camille. À Nico et Maud, Solenne et Maxime, Marie et Maxime. Aux copains de la radio, des urgences, de la réa.

Et à tous ceux qui ont fait de ces 4 ans de ma vie des moments inoubliables.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>1</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>II. MATÉRIEL ET MÉTHODE .....</b>	<b>6</b>
<b>III. RÉSULTATS.....</b>	<b>13</b>
1. Données cliniques.....	13
2. Données d'imagerie .....	14
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>24</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>28</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>31</b>
Annexe 1.....	31
Annexe 2.....	32
Annexe 3.....	61
<b>SÉRMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>70</b>

## ABRÉVIATIONS

ANOVA : analysis of variance

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AVF : algie vasculaire de la face

CCA : cortex cingulaire antérieur

CCP : cortex cingulaire postérieur

CHU : centre hospitalier universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CTA : céphalée trigémino-autonomique

DBS : deep brain stimulation

DICOM : Digital Imaging and Communications in Medicine

FWHM : Full-Width Half-Maximum

ICHD : International Classification of Headache Disorders

IHS : International Headache Society

MNI : Montreal Neurological Institute

NIfTI : Neuroimaging Informatics Technology Initiative

ONS : stimulation du nerf grand occipital

SFEMC : Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées

SGM : substance grise mésencéphalique

SGPA : substance grise péri aqueducale

SPM : Statistical Parametric Mapping

SVC : small volume correction

TEP : tomographie par émission de positons

<sup>18</sup>FDG : 18-fluoro-deoxy-glucose

# I. INTRODUCTION

L'algie vasculaire de la face (AVF) est le modèle des céphalées trigémino-autonomiques (CTA) qui se caractérisent cliniquement par des céphalées unilatérales, évoluant par crises, associées à des signes d'hyperactivité parasymphatique homolatéraux(1).

L'AVF est considérée comme une maladie orpheline(2). Néanmoins, une méta-analyse des données épidémiologiques disponibles a estimé la prévalence de l'AVF à 1/1000 en population générale(3). Cette prévalence est possiblement sous-estimée et de nouvelles études épidémiologiques devront déterminer plus précisément la fréquence de cette céphalée primaire qui affecte principalement les sujets de sexe masculin avec un ratio homme/femme de 4,3 (3).

L'AVF se caractérise par des crises douloureuses latéralisées, de topographie le plus souvent périorbitaire et/ou temporale d'intensité sévère à très sévère, durant de 15 à 180 minutes, qui s'associent à des signes dysautonomiques homolatéraux témoignant majoritairement d'une hyperactivité parasymphatique (érythème conjonctival, larmoiement, obstruction ou écoulement nasalaire) ainsi qu'à une agitation motrice. Ces crises se répètent quotidiennement, voire pluri quotidiennement, parfois avec une périodicité circadienne (les crises survenant tous les jours aux mêmes horaires). L'AVF évolue essentiellement sous une forme épisodique avec souvent une périodicité circannuelle. L'AVF peut également se présenter sous forme chronique, les crises se reproduisant alors sur plus d'un an sans période de rémission ou avec des rémissions durant moins d'un mois (1). La présentation clinique de l'AVF est parfaitement résumée par les critères diagnostiques de la classification internationale des céphalées (ICDH) (4) qui sont présentés dans l'annexe 1.

L'AVF est la plus sévère des céphalées primaires, l'intensité des crises pouvant induire des conduites suicidaires. Il existe cependant peu de données factuelles ayant précisément évalué ce retentissement individuel qui est attesté par la pratique clinique. Cette pauvreté des données concerne également le retentissement sociétal de l'AVF.

Selon les recommandations établies par la Société Française d'Étude des Migraines et Céphalées (SFEMC), le traitement de crise de première intention repose sur le sumatriptan injectable ou l'oxygénothérapie à haut débit (1), l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces deux traitements ayant été validées avec un haut niveau de preuve. Le traitement de fond, qui peut être utilisé lors des périodes douloureuses d'une AVF épisodique et/ou au long cours lors d'une AVF chronique, fait appel essentiellement au vérapamil en première intention et, en seconde intention, au lithium. L'utilisation prophylactique du vérapamil et du lithium au cours de l'AVF n'est pas supportée par le même niveau de preuve que celle du sumatriptan et de l'oxygénothérapie en tant que traitement des crises d'AVF.

La forme chronique de l'AVF représente environ 15% à 20% des formes cliniques de cette affection (5). La chronicité peut apparaître d'emblée, ou secondairement du fait de la transformation d'une AVF initialement épisodique, sachant qu'une forme chronique peut se 'retransformer' en forme épisodique après un certain temps d'évolution. L'AVF chronique peut être réfractaire (dans 20% des cas), faisant qu'ont été proposées des techniques de neuro-modulation invasives avec des cibles

profondes (région hypothalamique postérieure) ou périphériques (nerf grand occipital ou ganglion sphéno-palatin) (5) .

Différents critères ont été proposés pour définir l'AVF chronique réfractaire. Les premiers l'ont été par un groupe d'experts internationaux en vue de sélectionner les patients candidats à la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde, puis par l'European Headache Federation, toujours dans la perspective de sélectionner les patients souffrant d'AVF chronique réfractaire candidats à un traitement chirurgical (6). Ces critères sont très sélectifs mais discutables dans la mesure où ils exigent l'échec de traitements prophylactiques n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité dans l'AVF. En France, les critères retenus sont ceux qui ont été utilisés et validés par les autorités sanitaires dans la seule étude contrôlée réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la stimulation cérébrale profonde dans l'AVF chronique dans le cadre de l'appel d'offre national du Programme Hospitalier de Recherche Clinique sous la coordination du CHU de Nice (7). Ces critères français ne considèrent que les traitements de fond ayant fait la preuve de leur efficacité avec un niveau minimal d'évidence. Ces critères, repris dans les recommandations de la SFEMC (1), sont les suivants :

- AVF répondant aux critères de l'ICHD et évoluant sur le mode chronique depuis au moins 3 ans ;
- crises quasi quotidiennes ;
- absence de réponse à un traitement prophylactique par vérapamil à une posologie de 960mg/j ;
- absence de réponse à un traitement prophylactique par lithium à une posologie permettant d'obtenir une lithémie entre 0,6 et 1 mEq/L ;
- absence de réponse à un traitement prophylactique associant vérapamil et lithium.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette affection ne sont pas entièrement élucidés. Cependant les caractéristiques cliniques ont fait suspecter l'implication de différentes structures : le système trigémino-vasculaire, les afférences céphaliques du système nerveux végétatif et l'hypothalamus. Le système trigémino-vasculaire et les afférences céphaliques du système nerveux autonome constitueraient le système effecteur dont la mise en jeu se traduirait essentiellement par une activation du système trigémino-parasympathique reposant sur une activation trigémino-vasculaire première puis sur une activation parasympathique secondaire d'origine réflexe induite du fait de projections trigéminales sur le noyau salivaire supérieur au niveau du tronc cérébral (8). Ce système effecteur serait sous le contrôle d'un générateur situé dans l'hypothalamus inféro-postérieur. Un tel générateur central est suspecté depuis longtemps considérant l'existence d'une double périodicité circadienne et circannuelle ainsi que la mise en évidence de troubles endocriniens, parmi lesquels la diminution de sécrétion de mélatonine (9)(10). Il a été récemment argumenté par des données de neuro-imagerie aussi bien anatomiques (augmentation de densité en résonance magnétique en morphométrie basée sur le voxel) que fonctionnelles (activation en tomographie par émission de positons) mises en évidence dans la région hypothalamique inféro-postérieure (11). Ces données ont conduit à utiliser la neuro-modulation chez un premier patient italien, souffrant d'AVF chronique considérée comme pharmaco-résistante, traité de façon compassionnelle par une stimulation de l'hypothalamus (12). Une telle approche thérapeutique s'est rapidement imposée comme la solution de dernier recours permettant d'améliorer environ 60 % des patients qui en ont

bénéficié (13). L'efficacité de cette approche n'a cependant pas pu être démontrée dans des conditions contrôlées (7) et son caractère invasif a été confirmé par certaines séries (14). Du fait du caractère invasif de la stimulation cérébrale profonde, d'autres cibles de stimulation ont été envisagées, notamment au niveau du système nerveux périphérique (15). Parmi ces cibles, l'attention s'est concentrée sur le nerf grand occipital. La stimulation du nerf grand occipital (ONS) a ainsi montré une bonne efficacité (diminution de 50% de la fréquence des crises) chez plus de 60% des sujets avec une faible morbidité. De fait, elle est proposée en première intention quand une neuro-modulation est envisagée pour traiter l'AVF chronique réfractaire (15). Son efficacité dans des conditions d'évaluation contrôlée n'est cependant pas démontrée car, comme la plupart des approches en neuro-modulation ayant des cibles périphériques, elle induit des paresthésies rendant la réalisation d'une situation contrôle quasiment impossible(7)(16). Par ailleurs son mode d'action précis reste indéterminé et la compréhension de ce mode d'action viendrait supporter la pertinence de cette approche thérapeutique.

Dans cette optique, Magis et ses collaborateurs ont recherché les modifications du métabolisme cérébral induites par la stimulation du nerf grand occipital chez des patients présentant une AVF chronique réfractaire en comparant le métabolisme cérébral chez les patients souffrant d'AVF chronique réfractaire traités par ONS par rapport à des témoins, et les différences de métabolisme cérébral entre les patients répondeurs et non-répondeurs à cette approche thérapeutique (17). Cette étude a ainsi permis de mettre en évidence un hypermétabolisme hypothalamique qui s'est révélé inchangé après la mise en place de l'ONS alors même que cette dernière était efficace. La persistance d'un hypermétabolisme hypothalamique plaide pour un effet thérapeutique reposant probablement plus sur une modulation des systèmes de contrôle de la douleur que sur un effet sur un générateur supposé présent au niveau hypothalamique. Cette hypothèse a l'avantage d'apporter une explication à la persistance de crises autonomes indolores, à la récurrence rapide des crises après arrêt de l'ONS ainsi qu'à l'effet 'générique' de l'ONS qui est utilisée dans d'autres céphalées chroniques réfractaires (18). Un argument supplémentaire quant à un mécanisme d'action reposant sur une modulation des systèmes de contrôle de la douleur est l'hypermétabolisme du cortex cingulaire antérieur périgénuat retrouvé chez les répondeurs par rapport aux non répondeurs, cette région étant impliquée dans le contrôle anti nociceptif opioïdérique (19). Cependant l'étude de Magis et ses collaborateurs souffre de biais méthodologiques ne permettant notamment pas de différencier les modifications d'activation cérébrale liées à l'effet thérapeutique et celles liées à la stimulation elle-même, indépendamment de son effet thérapeutique. Le faible nombre de patients qu'elle a concerné ainsi que l'absence d'évaluation du métabolisme cérébral avant toute stimulation qui a concerné plusieurs patients représentent également des limites importantes à l'interprétation des résultats.

Nous avons donc repris cette approche dans une étude prospective visant à déterminer les modifications du métabolisme cérébral en utilisant, comme Magis et ses collaborateurs, la tomographie par émission de positons (TEP) cérébrale au 18-fluoro-deoxy-glucose (18-FDG) chez les patients présentant une AVF chronique réfractaire traités par stimulation périphérique des nerfs grands occipitaux (étude MET-ONS).

La TEP cérébrale au 18 FDG est une technique d'imagerie médicale fonctionnelle métabolique. Son principe repose sur l'administration intra-veineuse d'un vecteur (ou traceur, qui est ici un analogue du glucose, le fluoro-deoxy-glucose) marqué par un atome radioactif (ici le fluor 18). Ce radiotraceur



émet des positons qui vont s'annihiler avec un électron du milieu, émettant alors deux photons gamma de directions opposées (à 180° l'un de l'autre). La caméra détecte les photons d'annihilation en coïncidence (fenêtre de coïncidence de 10 à 20ns), permettant ainsi de déterminer une ligne de coïncidence sur laquelle se trouve la localisation de l'annihilation dont ils sont issus. Les images sont ensuite reconstruites. Le contenu numérique des pixels de l'image de la coupe est corrélé au nombre de photons émis et détectés en tomographie. Le glucose est le principal substrat métabolique des cellules cérébrales. La consommation de glucose est donc corrélée à l'activité métabolique de ces cellules. Le fluoro-deoxy-glucose est internalisé dans la cellule grâce aux protéines de transport GLUT et subit la première étape de métabolisation glucidique (phosphorylation en FDG-6-phosphate), mais reste ensuite piégé dans les cellules où il s'accumule et émet des positons. Il est ainsi possible de visualiser et d'étudier le métabolisme cérébral.

L'étude MET-ONS a reposé sur des TEP cérébrales au 18 FDG réalisées dans 3 situations différentes pour chaque patient : avant la mise en place de la stimulation, après la mise en place de la stimulation dans la semaine suivant l'implantation (alors que le patient ressent les paresthésies mais pas encore d'effet thérapeutique), et trois mois après la mise en place de la stimulation en considérant les patients en répondeurs et non répondeurs en fonction de l'effet thérapeutique constaté. Ce paradigme expérimental a été possible dans la mesure où l'effet thérapeutique de l'ONS n'est pas immédiat alors que les paresthésies induites apparaissent dès la mise en route de la stimulation.

Cette étude avait ainsi pour objectif de comparer quatre situations expérimentales :

- une situation basale, le patient ne bénéficiant pas de la stimulation, correspondant à l'imagerie faite dans le mois précédant l'implantation chirurgicale
- une situation au cours de laquelle le patient est stimulé, présente des paresthésies mais n'a pas encore d'effet thérapeutique, correspondant à l'imagerie faite dans la semaine qui suit l'implantation chirurgicale
- une situation au cours de laquelle le patient est stimulé, présente des paresthésies et a un effet thérapeutique trois mois après l'implantation chirurgicale (patient répondeur)
- une situation au cours de laquelle le patient est stimulé, présente des paresthésies et n'a pas d'effet thérapeutique trois mois après l'implantation chirurgicale (patient non répondeur).

## II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'objet de l'étude était de mettre en évidence les modifications du métabolisme cérébral chez les patients présentant une AVF chronique réfractaire et traités par une stimulation des nerfs grands occipitaux.

### Centres participant à l'étude MET-ONS

Cette étude était multicentrique impliquant 5 centres (Nice, Clermont-Ferrand, Marseille, Paris, Lille). Ce sont 5 des 21 centres participant à l'Observatoire National de l'ONS mis en place et coordonné par le CHU de Nice et dont l'objectif est de colliger toutes les données sur les patients souffrant de céphalées chroniques réfractaires et bénéficiant de cette approche thérapeutique en France.

### Patients : critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion

Les critères permettant l'inclusion étaient les suivants :

- âge supérieur à 18 ans
- présence d'une Algie Vasculaire de la Face (AVF) chronique selon les critères diagnostiques de l'IHCD-II (International Classification of Headache Disorders-II, *Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004, Annexe 1*)(20) :
  - A. au moins 5 crises réunissant les critères B à D
  - B. douleur unilatérale, sévère à très sévère, orbitaire, supra-orbitaire et/ou temporale durant 15 à 180 minutes sans traitement
  - C. céphalée associée à au moins un des signes suivants :
    - injection conjonctivale et/ou larmoiement ipsilatéral
    - congestion nasale et/ou rhinorrhée ipsilatérale
    - œdème palpébral ipsilatéral
    - sudation du front et de la face ipsilatérale
    - myosis et/ou ptosis ipsilatéral
    - sensation d'impatience ou agitation motrice
  - D. fréquence des crises variant d'une crise un jour sur deux à 8 par jour pendant plus de la moitié des périodes actives de la maladie
  - E. non attribué à une autre affection
  - F. crises se reproduisant sur plus d'un an sans période de rémission ou avec des rémissions de moins d'un mois
- caractère réfractaire de l'AVF selon des critères adaptés des critères reconnus internationalement (21) et de ceux utilisés dans les précédentes études sur le traitement chirurgical de l'AVF (7)(22):
  - o AVF chronique depuis au moins 3 ans

- crises quasi quotidiennes
- absence de réponse à un traitement prophylactique par vérapamil à une posologie de 960 mg/j (en l'absence de contre-indication ou de mauvaise tolérance)
- absence de réponse à un traitement prophylactique par lithium à une posologie permettant d'obtenir une lithémie comprise entre 0,6 et 1 mEq/L (en l'absence de contre-indication ou de mauvaise tolérance)
- absence de réponse à un traitement prophylactique associant vérapamil et lithium (en l'absence de contre-indication ou de mauvaise tolérance)
- indication d'un traitement par stimulation des nerfs grands occipitaux (ONS) confirmée après concertation professionnelle (neurologue, médecin de la douleur, neurochirurgien)
- obligation d'une affiliation à la sécurité sociale
- signature du consentement éclairé

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- contre-indication au TEP-FDG
- femme en âge de procréer sans contraception
- femme enceinte ou allaitant
- patient non compliant aux nécessités d'évaluation de la recherche clinique
- patient sous tutelle ou curatelle

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- retrait du consentement
- exclusion du sujet décidée par l'investigateur ou le promoteur de l'étude
- évènement indésirable grave

### Déroulement de l'étude

Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique. Les patients inclus dans cette étude étaient des patients inclus dans l'Observatoire National de l'ONS suite à l'indication d'une ONS après concertation professionnelle.

Lors de l'inclusion dans l'Observatoire National de l'ONS, il était proposé au patient de participer à l'étude MET-ONS. Après signature du consentement éclairé écrit, une première TEP cérébrale au 18-FDG était réalisée dans le mois précédant l'intervention chirurgicale pour mise en place de l'ONS. Deux autres TEP cérébrales au 18-FDG étaient réalisées respectivement une semaine et trois mois après cette intervention.

Le suivi clinique de l'étude MET-ONS était calqué sur celui de l'Observatoire National de l'ONS et reposait sur le cahier d'observation de ce dernier (Annexe 2).

### Procédure chirurgicale et paramètres de stimulation

La procédure chirurgicale était laissée à discrétion des opérateurs de chacun des centres, car de multiples variantes techniques ont été proposées et aucune n'a fait la preuve de sa supériorité sur les autres en termes d'efficacité ou de morbidité. Cependant plusieurs recommandations devaient être respectées (15) : i) le nerf devait être stimulé dans sa portion sous cutanée, au-dessus de son émergence des aponévroses du semispinalis et du trapèze, dans un plan sus-aponévrotique ; ii) l'électrode devait croiser le trajet du nerf 2 à 4 cm latéralement à la ligne médiane et 0 à 1 cm au-dessous de la protubérance occipitale externe ; iii) les électrodes (type percutané, St Jude Medical Quatrode référence 3159 et Medtronic référence 977A290 ou 977A190) de stimulation des nerfs grands occipitaux étaient implantées sous anesthésie générale, puis connectées au stimulateur implanté en position abdominale par l'intermédiaire de fils sous cutanés.

Les paramètres de stimulation étaient réglés de manière à induire des paresthésies occipitales (au moins homolatérales au côté des crises d'AVF), dans le plus large territoire possible. Les paramètres de stimulation bipolaire moyens étaient : fréquence 60Hz, largeur d'impulsion 200 microsecondes, amplitudes entre 2 et 8 mA ou 2 et 7V.

### Aspects techniques TEP cérébrale au 18 FDG

Lors des TEP cérébrales, l'acquisition tridimensionnelle de 15 minutes (mode liste avec correction d'atténuation par TDM) débutait 30 minutes après une injection intraveineuse de 2 MBq/Kg de 18F-FDG, au repos, en l'absence de stimulations sensorielles. Il était nécessaire que les sujets soient à jeun depuis plus de 6h et en dehors d'une crise d'AVF. Le taux de glycémie capillaire était mesuré.

Les protocoles d'acquisition des examens TEP dans les différents centres impliqués étaient uniformisés, et les données centralisées sur le CHU de Clermont-Ferrand. Les paramètres de reconstruction étaient ceux validés de manière externe dans le cadre du projet national Memento (reconstruction OSEM 3D 12 itérations et 24, filtre Gaussien 3mm).

### Données cliniques colligées

Les données cliniques étaient recueillies grâce au cahier d'observation de l'Observatoire National de l'ONS (Annexe 2) ainsi qu'au cahier d'observation spécifique à l'étude MET-ONS (Annexe 3).

Le cahier spécifique à l'étude MET-ONS reprenait les critères d'inclusion, non inclusion et exclusion, l'âge et le sexe des sujets. Les données concernant les TEP étaient colligées (date de réalisation, quantité de radioactivité administrée, glycémie capillaire à jeun) ainsi que les éléments cliniques notables non disponibles dans le cahier d'observation de l'Observatoire National de l'ONS. En effet, le suivi dans le cadre de l'Observatoire National de l'ONS ne prévoyait pas de visite à une semaine post-implantation qui était spécifique à l'étude MET-ONS. Les données recueillies après une semaine portaient sur le nombre de crises au cours de la semaine suivant l'implantation, l'intensité moyenne de ces crises, le nombre de jours où un traitement de crise était pris, l'utilisation de sumatriptan ou

d'oxygène et la localisation des paresthésies. Les effets indésirables liés à l'étude étaient aussi indiqués sur le cahier d'observation de l'étude MET-ONS.

Sinon, les données recueillies pour l'étude MET-ONS étaient celles recueillies dans le cadre de l'Observatoire National de l'ONS dans la période allant de l'inclusion à la visite réalisée le 3<sup>e</sup> mois après la mise en place de l'ONS (Annexe 2) et étaient les suivantes :

- données sociodémographiques : âge, sexe, catégorie socioprofessionnelle
- antécédents médicaux
- ancienneté de l'AVF
- latéralisation de l'AVF
- traitements prophylactiques utilisés
- consommation de soins médicaux
- nombre de jours avec céphalée au cours du dernier mois
- nombre de crises d'AVF au cours de la dernière semaine
- intensité moyenne des crises d'AVF au cours de la dernière semaine
- durée moyenne des crises d'AVF au cours de la dernière semaine
- nombre de jours où un traitement de crise d'AVF a été pris au cours de la dernière semaine
- utilisation de sumatriptan
- utilisation d'oxygène
- score HIT-6 (impact des céphalées)
- scores d'anxiété et de dépression HAD (échelle du retentissement émotionnel)
- score ED-Q5 (mesure de l'état de santé)
- score MIDAS (évaluation de la perte de productivité liée aux céphalées)
- caractéristiques de l'ONS : type de matériel, paramètres de stimulation, localisation des paresthésies
- échelle PGIC (impression globale de changement par le patient)

**À partir de ces données cliniques recueillies 3 mois après la mise en place de l'ONS, la réponse thérapeutique était définie par une réduction d'au moins 50 % du nombre hebdomadaire de crises d'AVF afin de distinguer des patients répondeurs et des patients non-répondeurs.**

#### Objectif principal

L'**objectif principal** de cette étude était de **décrire les modifications du métabolisme cérébral du glucose mesuré en TEP au 18FDG associées à l'efficacité thérapeutique de l'ONS chez les patients souffrant d'AVF chronique réfractaire.**

Le critère d'évaluation permettant de répondre à l'objectif de cette étude était la **comparaison du métabolisme cérébral avant stimulation** (situation « baseline », sans paresthésie, sans effet thérapeutique), **versus 1 semaine après stimulation** (condition « paresthésies sans effet thérapeutique ») **et 3 mois après stimulation en considérant les patients non répondeurs** (maintien de la condition « paresthésies sans effet thérapeutique ») **et les patients répondeurs** (condition « paresthésies et effet thérapeutique »).

## Aspects statistiques

Pour permettre l'analyse des données des TEP cérébrales au 18-FDG, le nombre de patients nécessaire avait été estimé initialement à 15.

Ce nombre avait été évalué considérant le taux habituel de répondeurs d'environ 60 % chez les patients souffrant d'AVF chronique traités par ONS dans notre expérience (22) permettant d'obtenir a priori un groupe de 9 répondeurs et un groupe de 6 non-répondeurs. Ces effectifs permettaient ainsi d'envisager une analyse par groupes, combinant les données 18-FDG-TEP d'au moins 5 à 6 sujets comme cela est le plus souvent recommandé pour assurer des résultats significatifs dans les études en TEP (23).

Deux sujets ayant été exclus de l'étude (un retrait de consentement, une explantation du matériel de stimulation secondaire à un évènement indésirable grave de nature infectieuse) au cours de l'étude, un amendement a été fait et obtenu pour une extension des inclusions à 20 patients.

Les comparaisons des données acquises en TEP cérébrale au 18FDG étaient réalisées en utilisant le logiciel SPM8 (Statistical Parametric Mapping) implémenté dans MATLAB.

Nous avons réalisé un prétraitement des données des TEP cérébrales au 18FDG pour permettre les analyses statistiques. Ce prétraitement a comporté des étapes successives :

- Afin de pouvoir traiter des données d'imagerie comparables et compatibles avec le logiciel SPM, il était nécessaire de convertir les fichiers « DICOM » en format « NIfTI » à l'aide du logiciel MRIConvert.
- Un réalignement sur le même point d'origine était donné à toutes les images. Celui-ci était placé au niveau de la commissure antérieure.
- Une normalisation spatiale de toutes les TEP cérébrales au 18FDG était réalisée dans le référentiel MNI (Montreal Neurological Institute).
- Un masque était appliqué, afin d'éliminer le signal en dehors du cerveau.
- Pour prendre en compte les variabilités inter et intra-sujet, les valeurs régionales de la fixation du 18FDG de chaque examen TEP étaient normalisées par rapport à la moyenne cérébrale (normalisation en intensité).
- Les données normalisées étaient reformatées pour obtenir des voxels de 2x2x2 mm afin d'harmoniser les données de chaque centre pour pouvoir les comparer.
- Un lissage par noyau gaussien, avec une valeur de la largeur à mi-hauteur (Full-Width Half-Maximum, FWHM) de 8 mm, était finalement réalisé.

Les examens TEP étaient répartis en trois conditions : avant ONS/TEP1 ; après ONS à 1 semaine /TEP2 ; après ONS à 3 mois/TEP3. Les sujets, étaient quant à eux, répartis en 2 groupes en fonction de l'effet thérapeutique de l'ONS trois mois après sa mise en place : répondeurs et non-répondeurs.

Pour réaliser les comparaisons au sein d'un même groupe (répondeur ou non répondeur) de deux TEP (TEP1/TEP3) un test de Student pour échantillons appariés (paired t-test) était utilisé.

Pour les comparaisons d'une même TEP (TEP3) entre les deux groupes (répondeur ou non répondeur) un test de Student pour échantillons indépendants (two-sample t-test) était utilisé.

Pour les comparaisons au sein d'un même groupe (répondeur ou non répondeur) du TEP1 avec les TEP2 et 3 (avant et après stimulation) un test ANOVA à un facteur à mesures répétées (One-way ANOVA – within subject) était utilisé.

L'analyse statistique a comporté les étapes successives suivantes :

- La première étape de l'analyse statistique était une analyse voxel à voxel.
- Dans un deuxième temps de cette analyse statistique, l'AVF étant une pathologie latéralisée, nous avons basculé dans le plan sagittal les TEP cérébrales au 18-FDG des patients présentant une AVF droite afin de pouvoir analyser de la même manière tous les sujets (tous « AVF gauche »). Nous avons refait les séries d'analyses voxel à voxel.
- Dans un troisième temps nous avons réalisé une analyse avec « small volume correction » (SVC) ou correction sur petit volume. Il s'agit d'une analyse sur région d'intérêt.

À la suite des 2 premières étapes de l'analyse statistique nous avons mis en évidence des « clusters » (groupe de plus de 3 voxels contigus) qui nous semblaient siéger dans des zones dites « d'intérêt », c'est-à-dire des régions cérébrales que nous avons considérées comme intéressantes compte tenu de leur implication dans les phénomènes douloureux et/ou dans l'AVF, au vu des données de la littérature et des études précédentes (23)(24)(17). Cette analyse statistique en « small volume correction » était réalisée en définissant un rayon de 5mm autour du voxel ayant la plus haute intensité dans le cluster. Ce type d'analyse permet de considérer un plus petit volume, un plus faible nombre de voxels, et donc de diminuer le nombre de comparaisons multiples.

Les zones d'intérêt que nous avons mises en évidence lors de l'analyse voxel à voxel, et pour lesquelles nous avons repris l'analyse, mais en SVC cette fois, étaient : le thalamus, le pont, le mésencéphale et le cortex cingulaire antérieur et postérieur.

Pour tous les tests statistiques, l'âge des patients a été introduit en covariable (une covariable est une variable qui joue un rôle explicatif, sa variation n'est pas étudiée en tant que telle mais comme éventuel facteur à l'origine de la variation de la variable dépendante, sujet de l'investigation). En effet, il a été montré que le métabolisme cérébral global du glucose était inversement corrélé à l'âge (25).

Le seuil statistique était fixé à une valeur seuil  $p < 0.001$ , sans correction, pour les analyses voxel à voxel. Une correction de type « Family-Wise-Error » était ensuite appliquée. En effet lorsqu'on réalise des tests statistiques sur un grand nombre de données on est amené à utiliser ce type de correction afin de limiter le risque de détecter des effets significatifs à tort.

En raison du grand nombre de voxels (510340 voxels pour les images normalisées spatialement) et pour éviter au mieux de sélectionner des faux positifs, la valeur d'extension spatiale minimale  $k$  (extent threshold) était fixée à 3. Cela signifie que seuls les foyers de différence significative du métabolisme constitués d'au moins trois voxels adjacents étaient considérés.

Pour toutes les analyses avec « small volume correction » le seuil de petit  $p$  corrigé FWE (« Family-Wise-Error ») était fixé  $p < 0,05$ .

Le site « [www.neurosynth.org](http://www.neurosynth.org) » était utilisé pour aider à la localisation anatomique des clusters.

### Aspects réglementaires et éthiques

Il était proposé aux patients de participer à l'étude MET-ONS lors de leur inclusion dans l'Observatoire National de l'ONS. Le refus de participer à cette étude ne modifiait en rien leur prise en charge thérapeutique (et notamment la mise en place de l'ONS).

L'obtention d'un consentement éclairé signé était nécessaire à l'inclusion dans l'étude.

Les données cliniques recueillies lors du suivi sur le cahier d'observation de l'Observatoire National de l'ONS étaient protégées par la loi informatique et libertés n° 2004-801 du 6/08/2004 et le décret d'application numéro 2005-1309 paru le 20/10/2005. Pour ce cahier d'observation l'autorisation de la CNIL a été obtenue en date du 23 février 2013 (décision DR 2013-063).

Il s'agissait d'une recherche biomédicale interventionnelle, qui était soumise au dispositif du Code de la Santé Publique (Loi n° 2004-806 du 9 août 2004) qui s'applique aux recherches « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

Les investigateurs menaient l'essai en totale conformité avec la déclaration d'Helsinki ainsi qu'avec les dispositions législatives et réglementaires définies par la Loi de Santé Publique n° 2004-806 du 9 août 2004. L'avis favorable du CPP (Sud Méditerranée V, numéro d'enregistrement 2013-A0131242) et l'autorisation de l'ANSM avaient été obtenus préalablement à l'initiation de l'étude en date respectivement du 10 décembre 2013 et 24 février 2014. Un amendement complémentaire afin d'élargir le nombre de sujet à 20 au total (contre 15 prévu initialement) a été obtenu le 02 juin 2013.

L'étude MET-ONS a été enregistrée sur la base internationale des essais cliniques mise en place par le National Institutes of Health (ClinicaTrials.gov NCT01842763).



### III. RÉSULTATS

Les inclusions dans l'étude MET-ONS ont débuté le 14 mars 2014. À ce jour, l'ensemble des données n'est pas encore disponible du fait d'un retard dans les inclusions et des aléas de l'étude (retrait de consentement, données incomplètes). Un amendement a permis d'étendre le nombre d'inclusions de 15 à 20 patients.

Nous présentons donc les **résultats préliminaires sur une cohorte initiale de 10 patients**, soit la moitié de l'effectif total prévu, pour lesquels nous avons les données TEP cérébrales 18-FDG pré implantation, 1 semaine après implantation et 3 mois après implantation.

#### 1. Données cliniques

##### **Caractéristiques démographiques de la population étudiée :**

La population était constituée de 7 hommes et 3 femmes. La moyenne d'âge lors de l'implantation était de  $44,3 \pm 13,1$  ans (écart-type).

Les principales comorbidités retrouvées étaient un tabagisme actif et un surpoids.

Cinq sujets présentaient une AVF gauche et 5 une AVF droite.

Les données pré-implantation n'étaient disponibles que pour 8 des sujets (non transmises pour 2 de nos sujets). Ces données sont exprimées en termes de moyenne  $\pm$  écart-type :

- évolution de l'AVF sur un mode chronique depuis  $8,6 \pm 5,5$  ans
- nombre de jours avec céphalée de  $29,6 \pm 1,1$  jours au cours du mois précédant l'implantation
- nombre de crises de  $16,1 \pm 14,9$  au cours de la semaine avant l'implantation
- score HIT-6 de  $70,1 \pm 4,4$  (correspondant à un impact majeur des céphalées sur la vie quotidienne)
- score HAD de  $10,6 \pm 3,8$  pour le retentissement dépressif et  $13,4 \pm 4,5$  pour le retentissement anxieux (correspondant à un retentissement émotionnel avéré pour les deux dimensions)
- score MIDAS grade IV pour tous les sujets avec une moyenne de  $170,3 \pm 65,1$  jours, (correspondant à une perte de productivité majeure dans les domaines professionnel, domestique et social)
- score EQ-5D à  $46,1 \pm 20,7$  sur une échelle allant de 0 (pire état de santé) à 100 (meilleur état de santé)

### Données à 3 mois :

Pour l'un de nos sujets, malgré une diminution de plus de 50% du nombre de crises par semaine (passé de 31 à 15 crises par semaine), le caractère « répondeur » a dû être réévalué en non-répondeur. En effet, il ne présentait aucune amélioration clinique, et même une légère aggravation (confirmée par le score PGIC à 3 mois retrouvant une « aggravation légère »). Une concertation des médecins spécialistes du centre concerné (Nice) a conclu, sur ces arguments, au statut non-répondeur de ce patient.

Ainsi, 3 mois après l'implantation 3 patients étaient considérés comme non répondeurs et 7 patients comme répondeurs.

## 2. Données d'imagerie

Les régions où une modification du métabolisme était observée lors des analyses statistiques sont présentées dans le tableau 1.

Pour ces résultats préliminaires l'analyse a porté sur 3 types de comparaisons :

- Avant ONS (TEP1) et après ONS (TEP2+TEP3) chez les répondeurs
- Avant ONS (TEP1) et 3 mois après l'implantation (TEP3) chez les répondeurs
- À 3 mois de l'implantation (TEP3) chez les répondeurs et non-répondeurs

Le but était de mettre en évidence des tendances de modification du métabolisme cérébral du glucose mesuré en TEP au 18-FDG associées à l'efficacité thérapeutique de l'ONS chez nos patients.

Les effectifs obtenus ne permettaient pas d'envisager des analyses dans le groupe non-répondeur (3 sujets). Les analyses concernant la TEP réalisée 1 semaine après ONS (TEP2) seront aussi traitées dans un deuxième temps, lorsque l'ensemble de la population de l'étude sera incluse.

Les clusters mis en évidence lors de l'analyse « voxel à voxel » n'atteignaient pas le seuil de significativité lorsqu'on utilisait un seuil corrigé de type « Family Wise Error » (FWE). En revanche on retrouvait des différences statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) de métabolisme dès lors que l'analyse avec « small volume correction » (SVC) était utilisée sur les zones d'intérêt définies (mésencéphale, pont, thalamus, cortex cingulaire) (tableau 1).

- Comparaison TEP cérébrales au 18-FDG pré-ONS (TEP1) versus l'ensemble des TEP cérébrales au 18-FDG post ONS (TEP2 + TEP3), chez les répondeurs

Etant donné le petit nombre de TEP, nous avons décidé d'analyser les TEP réalisées après la mise en place de l'ONS (de grouper les TEP2 et TEP3) par rapport à la condition avant la mise en place de l'ONS (TEP1).

Un hypermétabolisme après ONS était retrouvé au niveau du pont, au niveau des noyaux du raphé, ( $p$  corrigé=0,008) (figure 1) sur les analyses réalisées sans bascule sur le plan sagittal. Lors des analyses avec bascule on retrouvait un hypermétabolisme au niveau du thalamus

droit médio-dorsal ( $p$  corrigé=0,006) (Figure 2), et entre le corps calleux et le gyrus cingulaire postérieur ( $p$  corrigé=0,009).

Il n'était pas retrouvé d'hypométabolisme statistiquement significatif.

- Comparaison TEP cérébrales au 18-FDG pré-ONS (TEP1) versus TEP cérébrales au 18-FDG à 3 mois (TEP3), chez les répondeurs

Un hypermétabolisme, 3 mois après ONS, était observé au niveau du cortex cingulaire antérieur ( $p$  corrigé=0,013) (Figure 4) sur les analyses avec bascule.

Un hypométabolisme, 3 mois après ONS, était retrouvé au niveau du mésencéphale dans la région de la substance grise mésencéphalique et péri-aqueducule (SGPA) ( $p$  corrigé=0,003).

- Comparaison TEP cérébrales au 18-FDG à 3 mois (TEP3) chez les répondeurs par rapport aux non-répondeurs

Chez les répondeurs, un hypermétabolisme du cortex cingulaire postérieur était mis en évidence sur les analyses non basculées ( $p$  corrigé=0,009) (Figure 5) et basculées ( $p$  corrigé=0,007) (Figure 6).

Il n'était pas retrouvé d'hypométabolisme statistiquement significatif.

Les résultats sont présentés sous un rendu 3D grâce au logiciel Mricron. Ces images en rendu 3D sont superposées sur un modèle d'IRM cérébrale existant dans Mricron (« template ch2bet.nii.gz ») qui permet d'obtenir une image plus globale et plus parlante des résultats. La latéralité sur les images SPM n'est pas inversée comme sur les images scannographiques, la droite est à droite et la gauche à gauche.

Analyses	Localisation anatomique	Coordonnées MNI			K	T score	p FWE	p FWE SVC	
		x	y	z					
<b>Chez les répondeurs</b>									
Zones dont le métabolisme diminue après l'ONS TEP1>TEP2+TEP3	Non basculé	Occipital bilatéral	-28	-84	-4	233	6,47	0,110	
	Basculé	Occipital bilatéral	32	-92	6	118	5,92	0,530	
		Temporo-occipital bilatéral	62	-60	-4	5	4,44	1,000	
		Temporo-pariétal G	-46	-46	24	7	4,41	1,000	
		Cortex prémoteur G	-32	-22	62	3	4,11	1,000	
Zones dont le métabolisme augmente après l'ONS TEP2+TEP3>TEP1	Non basculé	Cortex préfrontal G	-42	54	14	17	5,03	1,000	
		Cervelet G	-16	-70	-38	75	4,91	0,833	
		<b>Pont (Figure 1)</b>	-2	-24	-40	5	4,16	1,000	<b>0,008</b>
		Sillon frontal inférieur D	32	0	30	8	4,75	1,000	
	Basculé	<b>Thalamus D (noyau médio-dorsal) (Figure 2)</b>	6	-16	18	11	4,63	1,000	<b>0,006</b>
		<b>Entre corps calleux et cortex cingulaire postérieur</b>	6	-20	28	3	4,18	1,000	<b>0,009</b>
		Cervelet D	22	-66	-38	8	4,07	1,000	
Zones dont le métabolisme diminue à 3 mois TEP1>TEP3	Non basculé	<b>Mésencéphale (Figure 3)</b>	-2	-24	-12	22	10,49	0,999	<b>0,003</b>
		Temporo-occipital bilatéral	60	-60	-8	99	8,81	0,214	
		Occipital bilatéral	-56	-66	-16	54	9,86	0,754	
		Cortex somato-sensoriel primaire D	66	-18	30	6	6,06	1,000	
	Basculé	Occipital bilatéral	8	-90	16	44	11,5	0,883	
		Temporo-occipital bilatéral	62	-60	-4	9	7,87	1,000	
		Pariétal postérieur D	8	-78	50	10	7,86	1,000	
		Temporal supérieur G	-44	-32	16	3	5,81	1,000	
Zones dont le métabolisme augmente à 3 mois TEP3>TEP1	Non basculé	Cortex préfrontal D	24	34	38	3	6,06	1,000	
	Basculé	<b>Cortex cingulaire antérieur (Figure 4)</b>	-6	42	22	3	5,46	1,000	<b>0,013</b>
		Cortex préfrontal D	22	68	14	4	6,21	1,000	
<b>Différences de métabolisme entre Répondeurs et non répondeurs à 3 mois</b>									
Métabolisme plus important chez les répondeurs par rapport aux non-répondeurs TEP3 Répondeurs>Non répondeurs	Non basculé	<b>Cortex cingulaire postérieur (Figure 5)</b>	4	-38	26	41	8,65	0,975	<b>0,009</b>
		Pariéto-occipital bilatéral	-32	-76	46	32	8,15	0,993	
		Cérébelleux G	-8	-68	-12	20	5,59	1,000	
		Frontal G	-14	28	50	9	5,59	1,000	
		Cortex prémoteur G	-30	-8	62	4	5,09	1,000	
	Basculé	<b>Cortex cingulaire postérieur (Figure 6)</b>	4	-38	26	30	7,47	0,995	<b>0,007</b>
		Pariéto-occipital bilatéral	-32	-74	48	14	7,23	1,000	
		Frontal D	32	-8	66	10	5,39	1,000	
Métabolisme moins important chez les répondeurs par rapport aux non-répondeurs TEP3 Non-répondeurs > Répondeurs	Non basculé	Aire motrice supplémentaire D	10	-18	52	6	7,39	1,000	
		Frontal G	-60	10	34	10	3,55	1,000	
		Pariétal D	38	-68	36	5	3,54	1,000	
	Basculé	Pariétal G	-36	-66	38	11	9,06	1,000	

**Tableau 1 : Régions où une modification du métabolisme était observée lors des analyses statistiques (TEP1 versus TEP2+TEP3, TEP1 versus TEP3, et TEP3 chez les répondeurs versus les non-répondeurs)**

Notes sur le tableau 1 :

Les analyses étaient réalisées sur les données non-basculées puis sur les données basculées pour obtenir des TEP « AVF gauche » pour tous les sujets.

La colonne k correspond à la taille du cluster en nombre de voxels.

Les coordonnées MNI correspondent au voxel présentant le plus fort T score au sein du cluster.

Sur les zones d'intérêt mises en évidence (en caractère gras), une analyse avec « small volume correction » complétait l'analyse voxel à voxel.

D : droite

G : gauche

MNI : Montreal Neurological Institute

pFWE : seuil statistique avec correction de type « Family wise error » basée sur la théorie des champs aléatoires. Cette correction permet de prendre en compte les comparaisons multiples et le risque d'obtenir des faux positifs dans l'analyse voxel à voxel.

pFWE en SVC : seuil statistique corrigé de façon à prendre en compte les comparaisons multiples et le risque d'obtenir des faux positifs dans l'analyse avec « small volume correction ».

T score : Plus il est élevé plus la différence entre les 2 situations est importante.

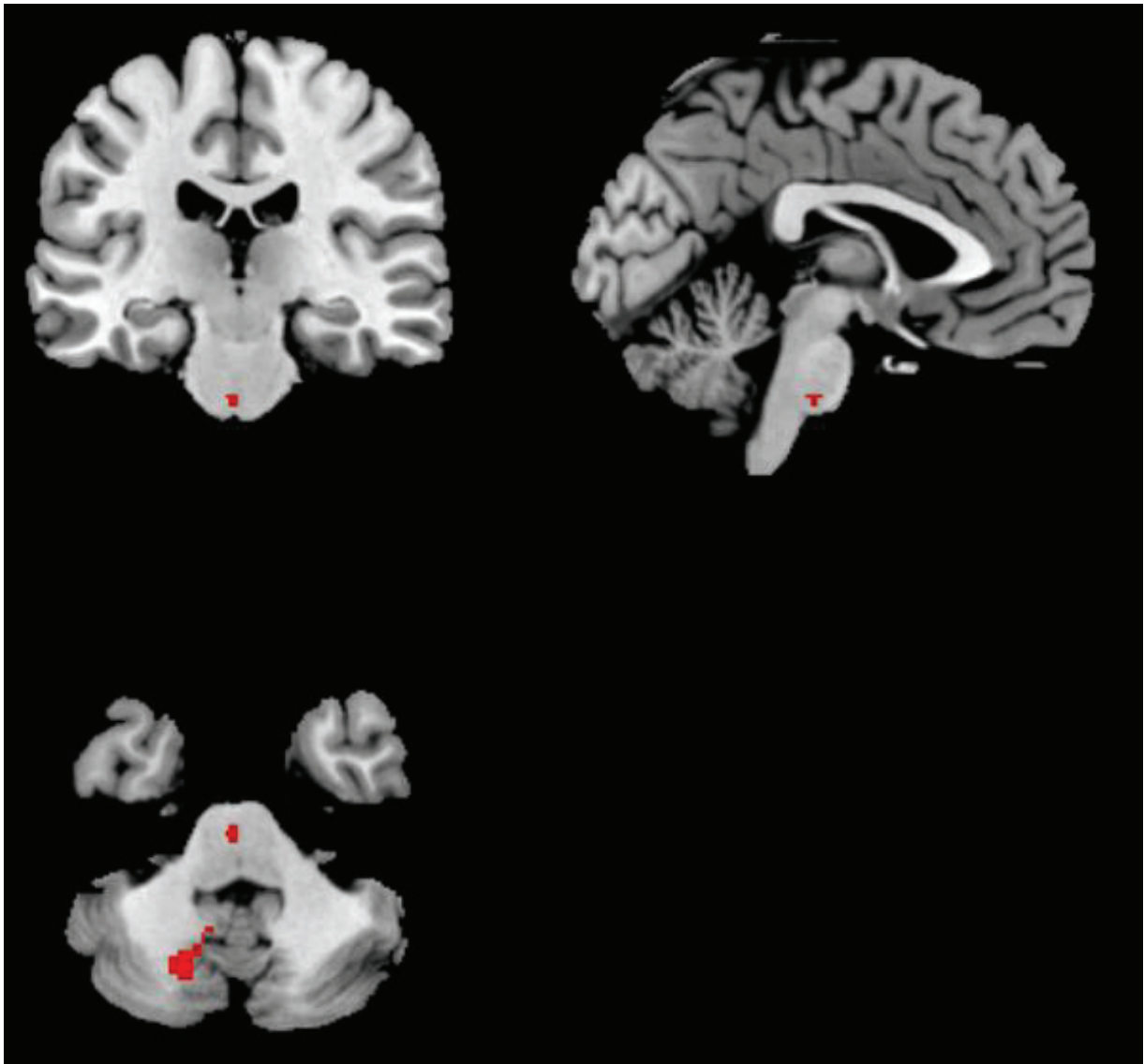


Figure 1 : Région dont le métabolisme augmente après ONS ( $TEP2+TEP3>TEP1$ ) chez les répondeurs (non basculé).

Augmentation significative du métabolisme au niveau du pont, dans la région des noyaux du raphé.

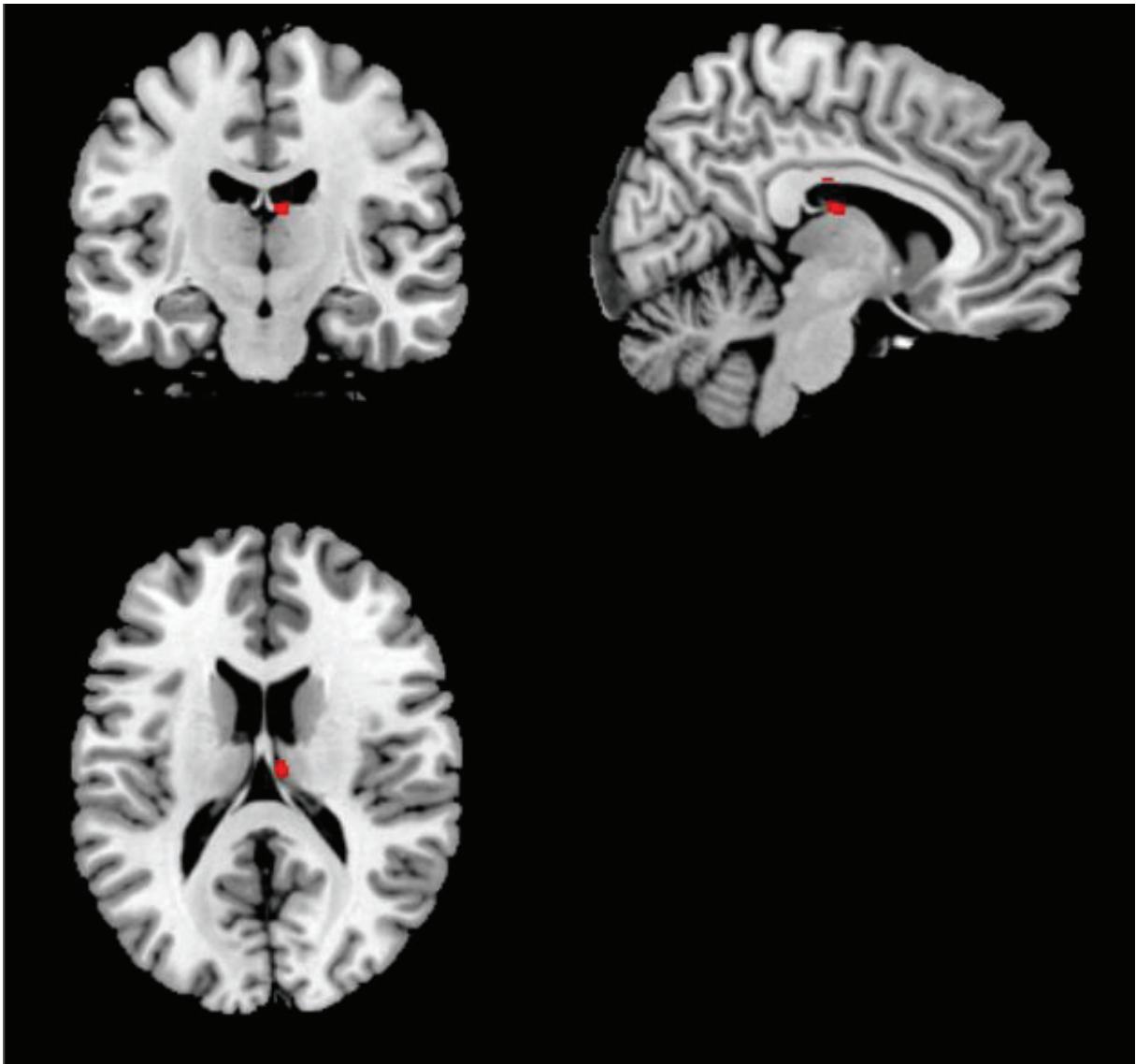


Figure 2: Région dont le métabolisme augmente après l'ONS ( $TEP2+TEP3>TEP1$ ) chez les répondeurs (basculé).  
Augmentation significative du métabolisme au niveau du thalamus droit médio-dorsal.

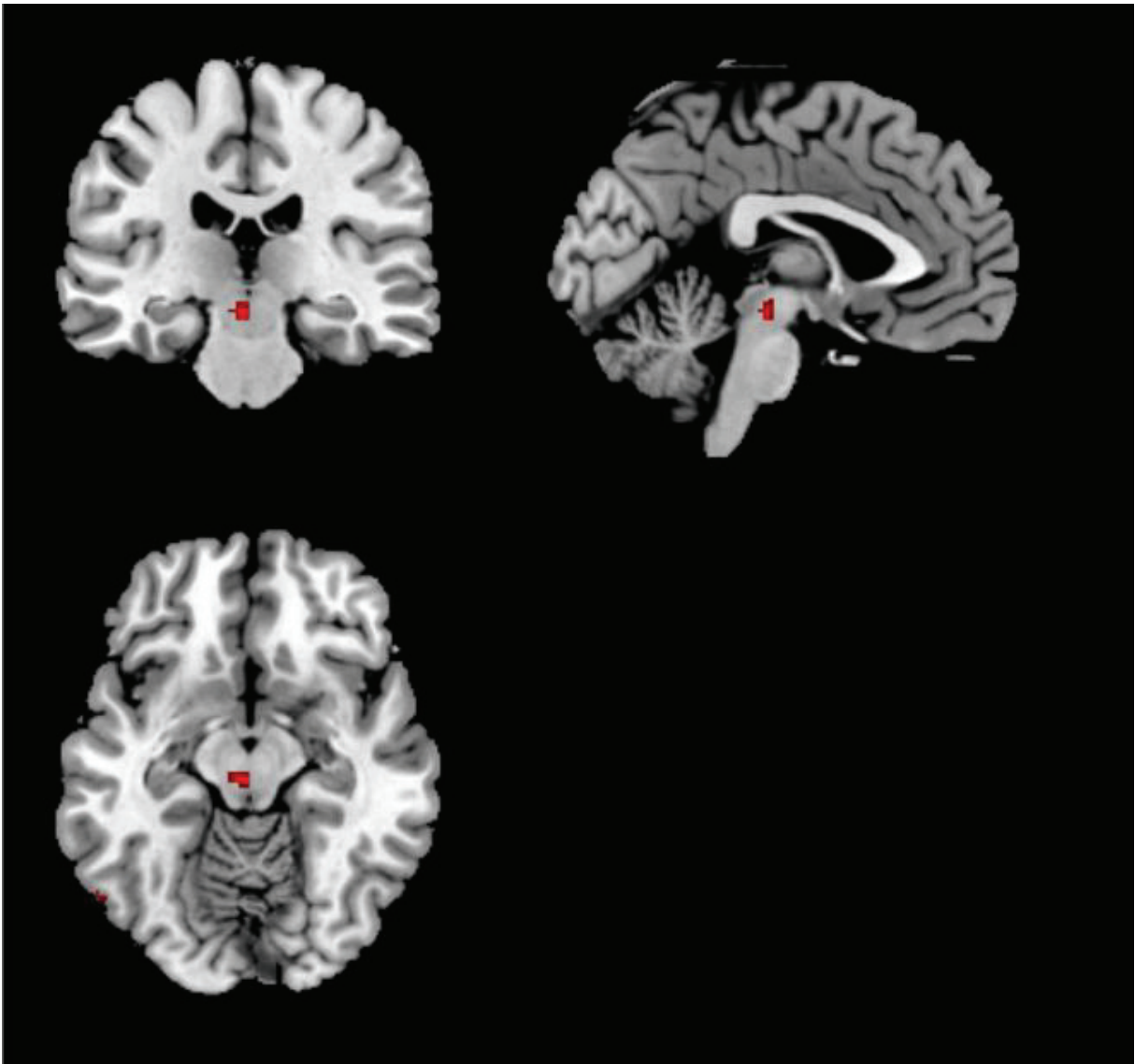


Figure 3: Région dont le métabolisme diminue à 3 mois (TEP1>TEP3) chez les répondeurs (non basculé).  
Diminution significative du métabolisme au niveau du mésencéphale, dans la région de la substance grise péri aqueducale et substance grise mésencéphalique.



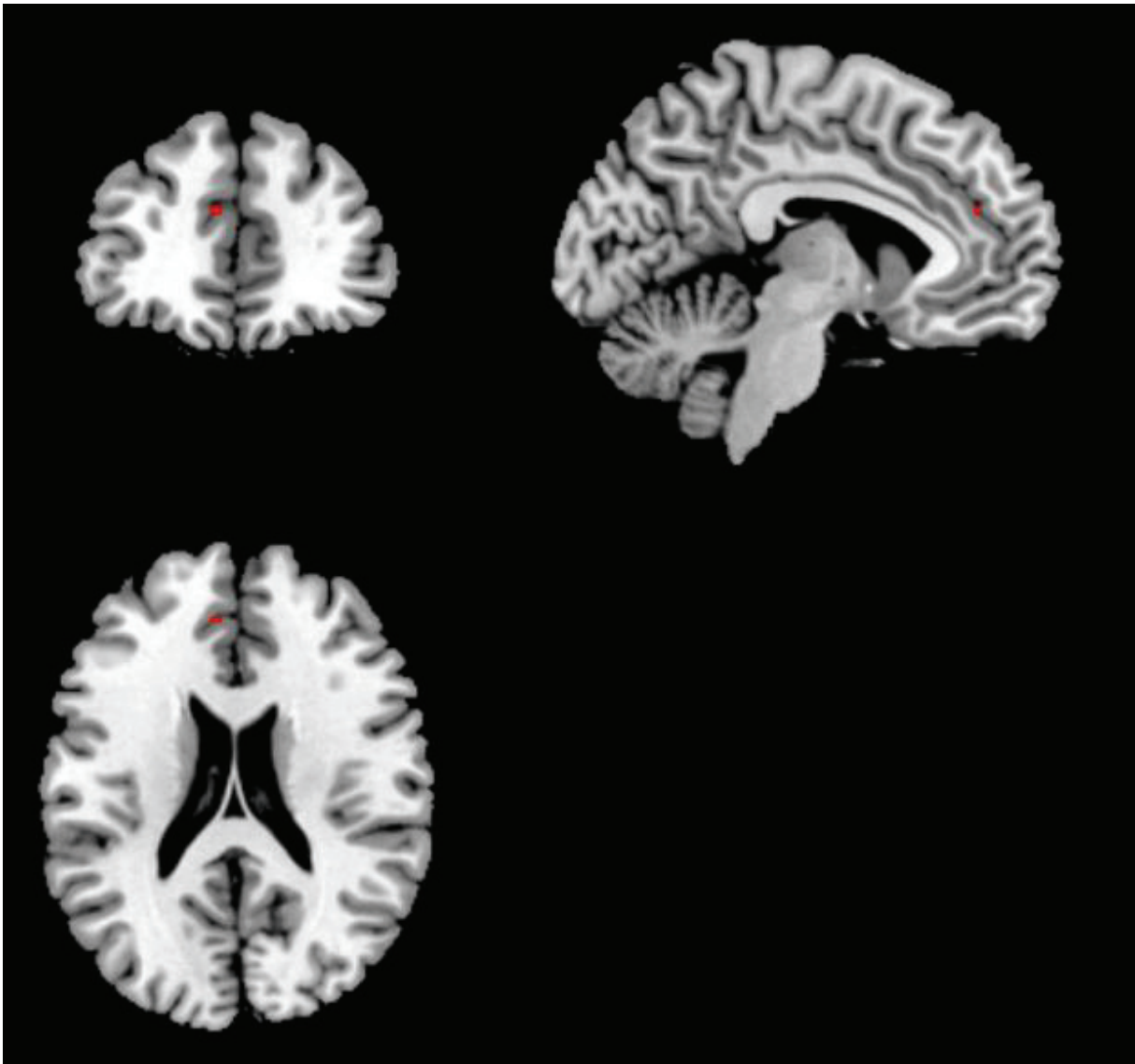


Figure 4: Région dont le métabolisme augmente à 3 mois (TEP3>TEP1) chez les répondeurs (basculé). Augmentation significative du métabolisme au niveau du cortex cingulaire antérieur.

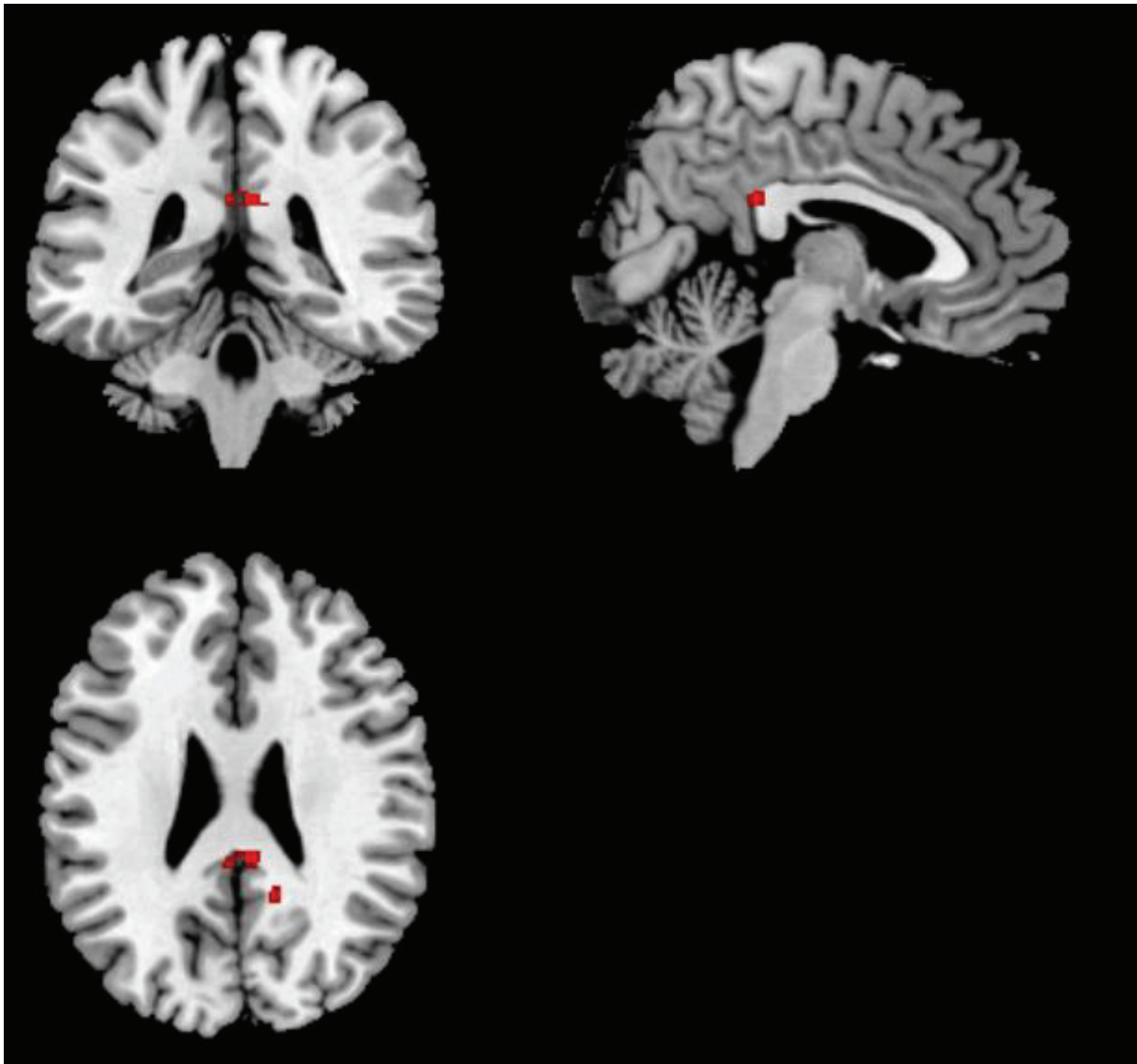


Figure 5 : Région dont le métabolisme est significativement plus important chez les répondeurs par rapport aux non-répondeurs 3 mois après l'ONS (TEP3 Répondeurs>Non-répondeurs) (non basculé).  
Hypermétabolisme du cortex cingulaire postérieur.

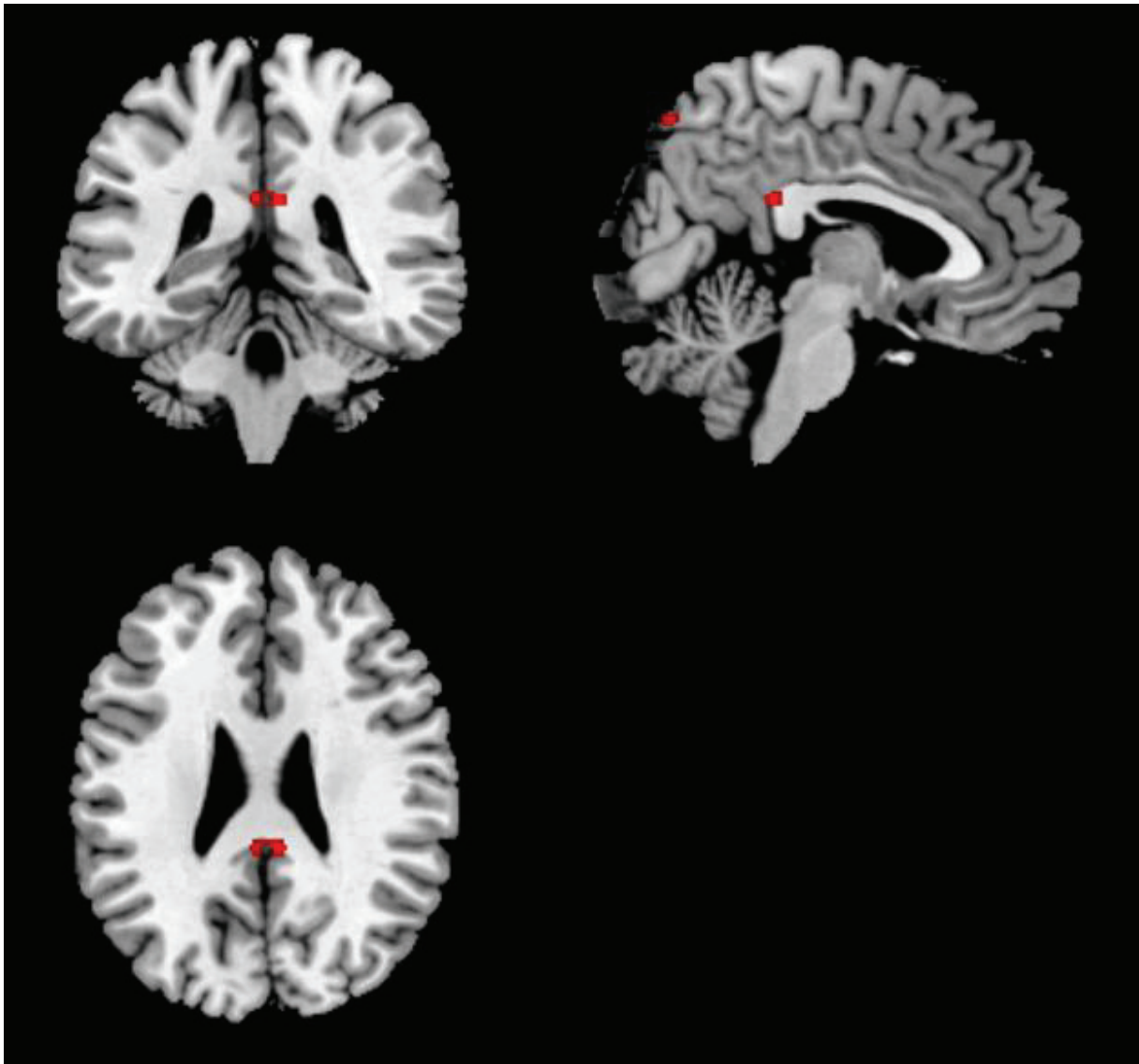


Figure 6 : Région dont le métabolisme est significativement plus important chez les répondeurs par rapport aux non-répondeurs 3 mois après l'ONS (TEP3 Répondeurs>Non-répondeurs) (basculé).  
Hypermétabolisme du cortex cingulaire postérieur.

## IV. DISCUSSION

Les mécanismes d'action présumés de l'ONS restent à ce jour hypothétiques (26). Le nerf grand occipital est la branche sensitive de la 2<sup>ème</sup> racine cervicale qui assure l'innervation sensitive de la partie postérieure du scalp et de la région occipito-cervicale. Ce nerf véhicule les afférences sensitives de cette région jusqu'au complexe trigémino-cervical au sein duquel il existe d'importantes convergences avec les afférences issues de la 1<sup>ère</sup> branche du trijumeau assurant l'innervation sensitive de l'hémiface supérieure, de la partie antérieure du scalp, mais aussi l'innervation extrinsèque de la vascularisation cérébrale. Ces convergences sont ainsi cervico-trigéminales mais également viscéro-somatiques entre les afférences dure-mériennes et les afférences cutanées et/ou musculaires. Ces convergences permettent d'envisager une possible modulation de l'intégration segmentaire des afférences trigéminales au niveau du complexe trigémino-cervical. La modulation segmentaire pourrait également reposer sur la théorie du portillon du fait de la stimulation des fibres A $\beta$  induite par l'ONS dont le mécanisme serait alors similaire à celui de la stimulation des cordons postérieurs utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques réfractaires (27). Néanmoins la latence de l'effet thérapeutique de l'ONS, faisant qu'il n'est pas proposé de test préalable avec un stimulateur externe lors de l'ONS, plaide pour des mécanismes beaucoup plus centraux et supra-segmentaires. L'objet de l'étude MET-ONS a été de rechercher des modifications du métabolisme cérébral permettant d'argumenter de tels mécanismes supra-segmentaires.

Dans ces résultats préliminaires de l'étude MET-ONS nous nous sommes principalement intéressés aux données des comparaisons du métabolisme cérébral en TEP 18-FDG chez les patients répondeurs et sur l'impact à 3 mois de l'ONS. Les modifications du métabolisme cérébral à une semaine, potentiellement induites par les paresthésies, n'ont pas été abordées dans ce travail. En effet, nous souhaitons focaliser notre attention sur les modifications à 3 mois, la multiplicité des structures identifiées étant difficile à appréhender dans une phase où seules des tendances sont observées.

Dans notre étude, les répondeurs à l'ONS présentaient un hypermétabolisme au niveau du pont (noyaux du raphé), du thalamus médio-dorsal controlatéral, du cortex cingulaire antérieur et postérieur, et un hypométabolisme au niveau mésencéphalique, plus précisément de la substance grise péri-aqueducale (SGPA) et de la substance grise mésencéphalique (SGM). La comparaison à 3 mois mettait en évidence un hypermétabolisme du cortex cingulaire postérieur chez les répondeurs comparativement aux non-répondeurs.

Lorsque nous comparons nos données à la littérature, et notamment à l'étude de Magis et de ses collaborateurs (17), nous confirmons l'absence de modifications du métabolisme au niveau de l'hypothalamus chez les patients présentant une AVF chronique traités par stimulation des nerfs grands occipitaux. Dans l'étude de Magis et de ses collaborateurs le métabolisme au sein du cortex cingulaire antérieur était significativement plus important chez les répondeurs que chez les non-répondeurs. Dans notre étude il n'était pas identifié de modification significative du métabolisme de cette région entre répondeurs et non-répondeurs. Certaines des régions dont le métabolisme diminuait 3 mois après ONS, comme le mésencéphale, étaient déjà décrites Magis et ses collaborateurs. En revanche, contrairement à cette étude nous avons mis en évidence un hypermétabolisme au niveau du pont et un hypermétabolisme au niveau du cortex cingulaire postérieur qui apparaît associé à la réponse thérapeutique. Ces différences pourraient être en rapport avec les paradigmes expérimentaux distincts. Les données sur cet effectif de 10 patients ne

sont pas suffisantes pour conclure quant aux différences observées par rapport à l'étude de Magis et de ses collaborateurs. Les résultats obtenus sur 20 patients après la fin des inclusions pourront peut-être corroborer les tendances retrouvées dans cette étude préliminaire.

Nos résultats préliminaires sont plus en faveur de mécanismes d'action centraux non spécifiques impliquant l'intégration et la modulation douloureuse. La participation dans les phénomènes douloureux de la plupart des zones d'intérêt mises en évidence est connue sachant que l'interprétation de leur 'activation' est difficile car il est bien établi qu'une même structure peut à la fois être activée par la douleur et participer à son contrôle (23).

L'activation de l'hypothalamus chez les patients présentant une crise d'AVF a été décrite dans les études de May et de ses collaborateurs (11) et Sprenger et de ses collaborateurs (28). Dans l'étude de Magis et de ses collaborateurs (17) cet hypermétabolisme était retrouvé même en dehors d'une crise par rapport aux sujets contrôles. Sprenger et ses collaborateurs avaient montré qu'il n'existait pas de modifications du métabolisme du glucose au niveau hypothalamique chez les patients souffrant d'AVF en comparant les données obtenues pendant une crise et celles obtenues en intercritique (29). Dans notre étude il ne semble pas exister de modifications du métabolisme cérébral au niveau de l'hypothalamus malgré l'effet thérapeutique. Cela plaide en faveur d'une absence d'effet spécifique sur le générateur présumé de l'AVF. Il est donc probable que l'ONS agisse via d'autres mécanismes d'action, non spécifiques.

Une activation au niveau du pont a aussi été décrite dans des études concernant l'hémicrania continua (30), la migraine (31) et dans l'étude de Magis et de ses collaborateurs (17). Dans cette dernière étude, il était retrouvé un hypermétabolisme initial de la partie inférieure du pont qui avait tendance à se normaliser après l'ONS. Dans notre étude il semble que la localisation au niveau du pont corresponde aux noyaux du raphé, impliqués dans le contrôle inhibiteur descendant sérotoninergique de la douleur (32).

Le thalamus est connu pour être impliqué dans l'intégration cérébrale des phénomènes douloureux (33) et sa mise en jeu a été mise en évidence lors des crises d'AVF au niveau controlatéral (11)(29) Il intervient aussi bien dans les aspects discriminatifs sensitifs (dans sa partie latérale) que les phénomènes d'éveil et d'attention liés à la douleur ou ses aspects émotionnels (dans sa partie médiane)(23). L'hypermétabolisme au niveau du thalamus droit n'était retrouvé, après ONS, que dans les analyses réalisées avec les TEP basculés (« tous AVF gauche »). Il est possible que la mise en jeu du thalamus soit unilatérale, controlatérale à la douleur, ce qui expliquerait qu'on ne la retrouve pas sur les données non basculée (notre population étant constituée d'autant d'AVF droite que gauche). La zone du thalamus intéressée semble siéger plus précisément au niveau du noyau médio-dorsal. Ces noyaux sont impliqués, via le faisceau spino-réticulo-thalamique, dans les aspects émotionnels de la douleur (34).

Les modifications du métabolisme au niveau mésencéphalique suggèrent également une action de l'ONS sur les structures descendantes inhibitrices de la douleur. La région mésencéphalique retrouvée dans notre étude correspondrait à la substance grise péri-aqueducule (SGPA) et substance grise mésencéphalique (SGM). Ces structures sont impliquées dans le système de contrôle anti nociceptif. Dans une étude sur la localisation effective des électrodes lors de la stimulation cérébrale profonde dans le cadre de l'AVF chronique réfractaire, le rôle potentiel de la SGM a été mis en exergue (35). Il était suspecté que cette structure stimulée lors de la stimulation cérébrale profonde

puisse être directement impliquée dans la réponse thérapeutique. La SGPA, comme les noyaux du raphé ou le cortex cingulaire antérieur, est impliquée dans les systèmes descendants inhibiteurs de la douleur. Ces systèmes inhibiteurs descendants sont aussi impliqués dans l'effet placebo. Des études en imagerie par TEP ont démontré que le cortex orbito-frontal et le cortex cingulaire antérieur (CCA) étaient activées lors d'une analgésie placebo et que ces activités étaient similaires à celles produites par la prise d'un opioïde. De plus, une corrélation entre la mise en jeu du CCA et celle du tronc cérébral a été observée spécifiquement pendant la condition d'analgésie placebo(36).

L'implication du cortex cingulaire antérieur (CCA) est fréquemment retrouvée dans les études sur l'AVF : hypermétabolique par rapport aux sujets contrôles chez Magis et ses collaborateurs(17), et hypométabolique dans le groupe AVF chronique comparativement aux AVF épisodiques dans l'étude de Sprenger et de ses collaborateurs (29), sachant que, dans cette dernière étude, il était observé une activation de cette structure lors des crises (29). Il s'agit d'une structure impliquée dans les processus attentionnels et émotionnels de la douleur (23). Le CCA entre en jeu dans l'encodage et la modulation du caractère déplaisant d'une situation, l'empathie à la douleur d'autrui ou encore dans la dimension affective et l'anxiété associée à l'anticipation d'un évènement aversif imprévisible (34). En revanche le cortex cingulaire postérieur (CCP) est une structure peu décrite dans les études concernant le fonctionnement cérébral lié à la douleur, et notamment chez les patients présentant une AVF. Il a été décrit une augmentation du métabolisme au sein du CCP durant les périodes de crise d'AVF par Sprenger et ses collaborateurs (29). Dans une étude en morphométrie basée sur le voxel, Kuchinad et ses collaborateurs (37) ont mis en évidence une réduction significative de la matière grise au niveau du cortex cingulaire postérieur chez des patientes douloureuses chroniques fibromyalgiques. Cette structure serait impliquée dans le circuit émotionnel et le siège de la mentalisation, de la référence à soi (notamment impliqué dans l'impulsivité) (38).

Nos résultats présentent toutes les limites de résultats préliminaires. Ces limites sont multiples.

La difficulté de classement en répondeur ou non-répondeur que nous avons eu pour l'un de nos patients pose la question des critères permettant d'affirmer le caractère répondeur à l'ONS. Dans notre étude le patient présentait une diminution de plus de 50% de la fréquence des crises par semaine et a été considéré comme non-répondeur du fait d'une absence d'amélioration clinique de son AVF et même d'une certaine aggravation de sa symptomatologie sur le score PGIC. Il apparaît avec ce cas particulier qu'une réévaluation des critères de réponse au traitement pourrait être nécessaire. Un critère associant une réduction de la fréquence des crises par semaine de plus de 50% et le ressenti d'amélioration du patient (sur le PGIC par exemple) pourrait être un outil intéressant.

Les difficultés liées à la méthode elle-même sont aussi à prendre en considération. De nombreuses étapes de traitement des images étaient nécessaires. Malgré l'attention portée et les vérifications multiples, une erreur de recalage a pu se produire. Les anatomies des cerveaux étant toutes différentes, un point d'origine au niveau de la commissure antérieure était défini. Ce recalage passait par une étape manuelle de placement du curseur au point d'origine qui a pu occasionner un décalage inter-examens.

L'absence de résultat significatif sur les analyses statistiques voxel à voxel comparant les différentes situations pouvait être attendue. En effet nous avons estimé initialement que 15 patients étaient nécessaires pour mettre en évidence une différence. Ainsi cette absence de résultat significatif pourrait être expliquée par un manque de puissance actuel du fait du petit nombre de patients. Pour voir apparaître des résultats statistiquement significatifs nous avons eu recours à des analyses sur des faibles volumes (SVC) permettant de limiter les comparaisons multiples. Le faible effectif sur lequel a porté ce travail préliminaire doit être interprété dans le contexte épidémiologique de l'AVF. Il s'agit d'une pathologie rare, et d'autant plus rare lorsqu'on considère la forme chronique, réfractaire, justifiant d'une ONS. En France, depuis la création de l'Observatoire National de l'ONS (en février 2013) 142 patients ont été inclus, dont 83 AVF. Cette cohorte de 10 patients représente donc 1/8<sup>ème</sup> de la population française des patients souffrant d'une d'AVF chronique réfractaire traitée par ONS. Les contraintes liées à l'étude pour le patient (réalisation de 3 TEP cérébrales au 18-FDG) ont aussi pu être un frein pour les inclusions. De plus l'exclusion de 2 patients (un retrait de consentement, un effet indésirable grave de nature infectieuse ayant justifié un retrait de l'ONS) a réduit l'effectif initial. Mais les perspectives sont favorables puisque 18 patients ont été inclus dans l'étude MET-ONS à l'heure actuelle et les analyses devraient donc se poursuivre dans un futur proche une fois les données des TEP colligées pour les nouveaux patients inclus.

Les perspectives sont encourageantes, l'obtention de la totalité des données cliniques et d'imagerie devraient permettre de confronter nos résultats préliminaires et peut être de confirmer certaines tendances qui semblent se dessiner. L'analyse des données obtenues en TEP une semaine après la mise en place de l'ONS devrait aider à différencier l'effet inducteur de paresthésie de l'effet thérapeutique supposé de l'ONS. Cependant il n'est pas exclu que des modifications du métabolisme cérébral en rapport avec l'effet thérapeutique apparaissent déjà sur les TEP obtenues après 1 semaine d'ONS.

En conclusion, les résultats préliminaires de l'étude MET-ONS plaident pour des mécanismes d'action de l'ONS reposant sur des modifications de l'intégration et de la modulation douloureuse, du fait de la mise en jeu de structures impliquées dans les contrôles descendants de la douleur (noyaux du raphé, substance grise péri aqueducale, cortex cingulaire, thalamus) mais aussi de structures impliquées dans l'intégration émotionnelle de la douleur (cortex cingulaire, thalamus dorso-médian).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Donnet A, Demarquay G, Ducros A, Geraud G, Giraud P, Guegan-Massardier E, et al. [French guidelines for diagnosis and treatment of cluster headache (French Headache Society)]. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2014;170(11):653-70.
2. Orphanet: Algie vasculaire de la face AVF [Internet]. [cité 18 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=3268&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=AV&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Algie-vasculaire-de-la-face--AVF-&title=Algie-vasculaire-de-la-face--AVF-&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3268&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=AV&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Algie-vasculaire-de-la-face--AVF-&title=Algie-vasculaire-de-la-face--AVF-&search=Disease_Search_Simple)
3. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. juin 2008;28(6):614-8.
4. (IHS) HCC of the IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 1 juill 2013;33(9):629-808.
5. Donnet A, Lanteri-Minet M, Guegan-Massardier E, Mick G, Fabre N, Géraud G, et al. Chronic cluster headache: a French clinical descriptive study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. déc 2007;78(12):1354-8.
6. Mitsikostas DD, Edvinsson L, Jensen RH, Katsarava Z, Lampl C, Negro A, et al. Refractory chronic cluster headache: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014;15:79.
7. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud 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*. févr 2010;11(1):23-31.
8. Physiopathologie de l'algie vasculaire de la face. <http://www.em-premium.com/data/revues/00353787/01590012/1113/> [Internet]. 1 mars 2008 [cité 25 juill 2015]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.proxy.unice.fr/article/104520/resultatrecherche/3>
9. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol*. août 2002;1(4):251-7.
10. 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*. déc 1984;4(4):213-20.
11. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*. 25 juill 1998;352(9124):275-8.
12. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med*. 8 nov 2001;345(19):1428-9.
13. Leone M, Franzini A, Cecchini AP, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic deep brain stimulation in the treatment of chronic cluster headache. *Ther Adv Neurol Disord*. mai 2010;3(3):187-95.



14. 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*. avr 2005;128(Pt 4):940-7.
15. Fontaine D, Vandersteen C, Magis D, Lanteri-Minet M. Neuromodulation in cluster headache. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2015;42:3-21.
16. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2013;14:86.
17. Magis D, Bruno M-A, Fumal A, Gérardy P-Y, Hustinx R, Laureys S, et al. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurology*. 24 févr 2011;11(1):25.
18. Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol*. août 2012;11(8):708-19.
19. Casey KL, Svensson P, Morrow TJ, Raz J, Jone C, Minoshima S. Selective opiate modulation of nociceptive processing in the human brain. *J Neurophysiol*. juill 2000;84(1):525-33.
20. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24(suppl 1):1-160.
21. Leone M, May A, Franzini A, Broggi G, Dodick D, Rapoport A, et al. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia*. nov 2004;24(11):934-7.
22. Fontaine D, Christophe Sol J, Raoul S, Fabre N, Geraud G, Magne C, et al. Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation. *Cephalalgia*. juill 2011;31(10):1101-5.
23. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*. oct 2000;30(5):263-88.
24. Peyron R. [Functional imaging of pain]. *Biol Aujourd'hui*. 2014;208(1):5-12.
25. Bentourkia M, Bol A, Ivanoiu A, Labar D, Sibomana M, Coppens A, et al. Comparison of regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the normal brain: effect of aging. *J Neurol Sci*. 1 déc 2000;181(1-2):19-28.
26. Jürgens TP, Leone M. Pearls and pitfalls: neurostimulation in headache. *Cephalalgia*. juin 2013;33(8):512-25.
27. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 19 nov 1965;150(3699):971-9.
28. Sprenger T, Boecker H, Tolle TR, Bussone G, May A, Leone M. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology*. 10 févr 2004;62(3):516-7.
29. Sprenger T, Ruether KV, Boecker H, Valet M, Berthele A, Pfaffenrath V, et al. Altered metabolism in frontal brain circuits in cluster headache. *Cephalalgia*. sept 2007;27(9):1033-42.

30. May A. New insights into headache: an update on functional and structural imaging findings. *Nat Rev Neurol.* avr 2009;5(4):199-209.
31. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RSJ, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain.* janv 2004;127(Pt 1):220-30.
32. Guirimand F, Le Bars D. [Physiology of nociception]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;15(7):1048-79.
33. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol.* févr 1994;71(2):802-7.
34. Duquette M, Roy M, Leporé F, Peretz I, Rainville P. [Cerebral mechanisms involved in the interaction between pain and emotion]. *Rev Neurol (Paris).* févr 2007;163(2):169-79.
35. 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.* avr 2010;133(Pt 4):1214-23.
36. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science.* 1 mars 2002;295(5560):1737-40.
37. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci.* 11 avr 2007;27(15):4004-7.
38. Bourque J. L'impulsivité en toxicomanie: un regard sur les mécanismes neuronaux de la rechute à la nicotine. 3 mars 2014 [cité 1 oct 2015]; Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/10398>

## ANNEXE 1

Critères diagnostiques de l'algie vasculaire de la face (AVF) selon l'ICHD-3 $\beta$  (International Classification of Headache Disorders, 2013) :

- A. Au moins 5 crises réunissant les critères B à D
- B. Douleur unilatérale, sévère à très sévère, orbitaire, supra-orbitaire et/ou temporale durant 15 à 180 minutes sans traitement
- C. Céphalée associée à au moins un des signes suivant :
  1. Au moins un des signes ou symptômes suivants survenant du côté de la douleur :
    - injection conjonctivale et/ou larmoiement
    - congestion nasale et/ou rhinorrhée
    - œdème palpébral
    - sudation du front et de la face
    - rougeur du front et de la face
    - sensation de plénitude d'oreille
    - myosis et/ou ptosis
  2. Sensation d'impatience ou agitation motrice
- D. Fréquence des crises variant de 1 crise un jour sur deux à 8 crises par jour pendant plus de la moitié des périodes actives de la maladie
- E. Ne correspondant pas mieux à un autre diagnostic de l'ICHD-3

Critères diagnostiques de l'algie vasculaire de la face (AVF) selon l'ICHD-2 (International Classification of Headache Disorders, 2004) :

- A. Au moins 5 crises réunissant les critères B à D
- B. Douleur unilatérale, sévère à très sévère, orbitaire, supra-orbitaire et/ou temporale durant 15 à 180 minutes sans traitement
- C. Céphalée associée à au moins un des signes suivant :
  - a. Injection conjonctivale et/ou larmoiement ipsilatéral
  - b. congestion nasale et/ou rhinorrhée ipsilatérale
  - c. œdème palpébral ipsilatéral
  - d. sudation du front et de la face ipsilatérale
  - e. myosis et/ou ptosis ipsilatéral
  - f. Sensation d'impatience ou agitation motrice
- D. Fréquence des crises variant de 1 crise un jour sur deux à 8 crises par jour pendant plus de la moitié des périodes actives de la maladie
- E. Ne correspondant pas mieux à un autre diagnostic de l'ICHD-2

Note : Dans notre étude les critères utilisés pour la définition de l'AVF étaient ceux de l'ICHD-2 car l'ICHD-3 n'était pas encore parue au début de l'étude (avril 2013).



\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|  
*n° du centre*

\_\_\_\_\_|-|\_\_\_\_\_|  
*nom-prénom du patient*

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|  
*n° du patient*

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

OBSERVATOIRE FRANCOPHONE  
DE LA STIMULATION DES NERFS GRANDS OCCIPITAUX  
DANS LE TRAITEMENT  
DES CEPHALEES CHRONIQUES REFRACTAIRES  
(protocole 12-PP-08 – CHU de Nice)

CAHIER D'OBSERVATION  
ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE

Equipe coordinatrice

Docteur Michel LANTERI-MINET, CHU de Nice,  
Pôle Neurosciences Cliniques, Département d'Evaluation et Traitement de la Douleur

Docteur Denys FONTAINE, CHU de Nice,  
Pôle Neurosciences Cliniques, Service de Neurochirurgie

Contact : **Sylvie ROMETTINO**, coordinatrice études cliniques  
Département d'Evaluation et Traitement de la Douleur  
**Tél./fax : + 33 (0)4 92 03 84 81** – email : romettino.s@chu-nice.fr

|\_|\_|\_|  
n° du centre

|\_|-|\_|\_|  
nom-prénom du patient

|\_|\_|\_|\_|  
n° du patient

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

**Date de remise de la note d'information au patient :** |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|  
jour mois année

**Date du bilan pré-implantation :** |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|  données rétrospectives  
jour mois année (cocher si applicable)

**Données sociodémographiques :**

Date de naissance : |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
mois année

Sexe :  Masculin  Féminin

Catégorie socioprofessionnelle (*les chômeurs sont codés selon leur ancienne profession*):

- 1 - Agriculture (agriculteurs exploitants)
- 2 - Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- 3 - Cadres, professions intellectuelles supérieures
- 4 - Professions intermédiaires
- 5 - Employés
- 6 - Ouvriers
- 7 - Retraités
- 8 - Autres inactifs (chômeur n'ayant jamais travaillé, autre personne sans activité professionnelle)

Situation professionnelle (*à préciser pour les seules catégories 1 à 6*):

- En activité  En arrêt de travail  En invalidité  Au chômage

**Principaux antécédents médicaux :**  Aucun

- Epilepsie
- Apnée du sommeil
- HTA
- Diabète
- Asthme
- Pathologie thyroïdienne (*préciser*): \_\_\_\_\_
- Troubles anxieux
- Troubles de l'humeur

Obésité (*préciser*): Poids : |\_|\_|\_|\_| kg Taille : |\_|\_|\_|\_| cm

Tabagisme (*préciser*): Nombre de paquets-année : |\_|\_|\_|\_| PA  
(nombre de paquets de 20 cigarettes consommés par jour x nombre d'années de consommation)

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|  
n° du centre

\_\_\_\_\_|-|\_\_\_\_\_|  
nom-prénom du patient

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|  
n° du patient

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

### Ancienneté de la céphalée :

- Forme épisodique : \_\_\_\_|\_\_\_\_| ans  NA - non applicable (*formes d'emblée chroniques*)  
Forme chronique : \_\_\_\_|\_ | ans

### Côté des douleurs (*une seule réponse*) :

- Strictement unilatéral (*préciser*) :  Droit  Gauche  
 Préférentiellement unilatéral (*préciser*) :  Droit  Gauche  
 Bilatéral (*préciser*) :  *Within attacks*  *Across attacks*

### Consommation médicale, en rapport avec la céphalée, au cours des 3 derniers mois :

- Aucune  
 Consultation de médecins (*préciser*) :  
 Généraliste (*préciser*) : nombre de consultations : \_\_\_\_|\_\_\_\_|  
 Spécialiste (*préciser*) : nombre de consultations : \_\_\_\_|\_\_\_\_|  
 Vous-même (*préciser*) : nombre de consultations : \_\_\_\_|\_\_\_\_|  
 Admission aux urgences (*préciser*) : nombre d'admissions : |\_| |\_|  
 Hospitalisation (*préciser*) :  
 En hôpital de jour (*préciser*) : nombre de séances : \_\_\_\_|\_\_\_\_|  
 Conventiionnelle (*préciser*) : nombre de séjours : \_\_\_\_|\_\_\_\_|

### Traitements médicamenteux, à visée prophylactique, pris au cours des 3 derniers mois :

(*les traitements de crise seront renseignés page suivante*)

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Aucun  | <input type="checkbox"/> Indoramine (Vidora <sup>®</sup> )                              |
| <input type="checkbox"/> Bêta-bloquant : métoprolol (Seloken <sup>®</sup> , Lopressor <sup>®</sup> ),<br>propranolol (Avlocardyl <sup>®</sup> , Hémipralon <sup>®</sup> ), aténolol,<br>bisoprolol, nadolol, timolol  | <input type="checkbox"/> Dihydroergotamine (Seglor <sup>®</sup> , Ikaran <sup>®</sup> ) |
| <input type="checkbox"/> Antisérotoninergique : méthysergide (Désernyl <sup>®</sup> ),<br>pizotifène (Sanmigran <sup>®</sup> ), oxétorone (Nocertone <sup>®</sup> )   | <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'angiotensine (lisinopril,<br>candésartan)      |
| <input type="checkbox"/> Antagoniste calcique : flunarizine (Sibélium <sup>®</sup> ),<br>vérapamil (Isoptine <sup>®</sup> )   | <input type="checkbox"/> Toxine botulique (Botox <sup>®</sup> )                         |
| <input type="checkbox"/> Antiépileptique : valproate de sodium (Dépakine <sup>®</sup> ),<br>divalproate de sodium (Dépakote <sup>®</sup> ), prégabaline (Lyrica <sup>®</sup> ),<br>gabapentine (Neurontin <sup>®</sup> ), topiramate (Epitomax <sup>®</sup> ) | <input type="checkbox"/> Lithium (Teralithe <sup>®</sup> )                              |
| <input type="checkbox"/> Antidépresseur : amitriptyline (Laroxyl <sup>®</sup> )<br>clomipramine (Anafranil <sup>®</sup> ), venlafaxine (Effexor <sup>®</sup> )  | <input type="checkbox"/> Corticoïde (prednisone, méthylprednisolone)                    |
| <input type="checkbox"/> Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)   | <input type="checkbox"/> Autre : _____  |

|\_|\_|\_|  
n° du centre

|\_|\_|-|\_|\_|  
nom-prénom du patient

|\_|\_|\_|\_|\_|  
n° du patient

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

**Nombre de jours avec céphalée au cours du dernier mois :** |\_|\_|\_|\_| jours

**Nombre de crises au cours de la dernière semaine :** |\_|\_|\_|\_| crises

**Intensité moyenne des crises au cours de la dernière semaine (entourer un chiffre) :**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<i>Absence de douleur</i>											<i>Douleur maximale imaginable</i>

**Durée moyenne des crises (avec traitement) au cours de la dernière semaine :** |\_|\_|\_|\_| | minutes

**Nombre de jours où un traitement de crise a été pris au cours de la dernière semaine :** |\_|\_|\_| jours

**Utilisation de sumatriptan (Imiject®) :**

- Oui (*préciser*) : Nombre d'injections au cours de la dernière semaine : |\_|\_|\_|\_| injections
- Non (*préciser*) :  Contre-indiqué
- Mal toléré
- Inefficace

**Utilisation d'oxygène :**

- Oui (*préciser*) : Nombre d'utilisations au cours de la dernière semaine : |\_|\_|\_|\_| utilisations
- Volume moyen consommé : |\_|\_|\_|\_| litres/min pendant |\_|\_|\_|\_| minutes
- Non (*préciser*) :  Lourdeur de l'appareillage
- Mal toléré
- Inefficace

**Données prospectives :** les pages suivantes (5 à 11) sont à compléter par le patient, à l'exception des zones grisées.

**Données rétrospectives :** les pages suivantes (5 à 11) sont à compléter par vous-même, à partir des questionnaires remplis par le patient. Barrer les questionnaires pour lesquels l'information n'est pas disponible.

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

## HIT-6™ - Questionnaire sur l'impact des maux de tête

Ce questionnaire a été conçu pour vous aider à décrire et à expliquer ce que vous ressentez et ce que vous ne pouvez pas faire à cause de vos maux de tête.

Pour chaque question, veuillez cocher la case appropriée.

Lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

Votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes habituelles, y compris les tâches ménagères, le travail, les études ou les activités sociales, est-elle limitée à cause de vos maux de tête ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous étendre ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

Au cours des 4 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) trop fatigué(e) par vos maux de tête pour travailler ou effectuer vos activités quotidiennes ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous éprouvé un sentiment de « ras-le-bol » ou d'agacement à cause de vos maux de tête ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

Au cours des 4 dernières semaines, votre capacité à vous concentrer sur votre travail ou vos activités quotidiennes a-t-elle été limitée à cause de vos maux de tête ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

6 x \_\_\_\_ + 8 x \_\_\_\_ + 10 x \_\_\_\_ + 11 x \_\_\_\_ + 13 x \_\_\_\_

Score (compris entre 36 et 78) : \_\_\_\_



Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

## HAD™ - Echelle du retentissement émotionnel

Les médecins savent que les émotions jouent un rôle important dans la plupart des maladies. Si votre médecin est au courant des émotions que vous éprouvez, il pourra mieux vous aider. Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif.

Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres à gauche du questionnaire. Lisez chaque série de questions et cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire, votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

D      A

Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- 3       La plupart du temps  
2       Souvent  
1       De temps en temps  
0       Jamais

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- 0       Oui, tout autant  
1       Pas autant  
2       Un peu seulement  
3       Presque plus

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- 3       Oui, très nettement  
2       Oui, mais ce n'est pas grave  
1       Un peu, mais cela ne m'inquiète pas  
0       Pas du tout

Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- 0       Autant que par le passé  
1       Plus autant qu'avant  
2       Vraiment moins qu'avant  
3       Plus du tout

||    |\_\_\_\_\_| (sous-totaux D1 et A1 à reporter à la fin de ce questionnaire) D1  
A1

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

## HAD™ - Echelle du retentissement émotionnel (suite)

D      A

Je me fais du souci

- 3       Très souvent  
2       Assez souvent  
1       Occasionnellement  
0       Très occasionnellement

Je suis de bonne humeur

- 3       Jamais  
2       Rarement  
1       Assez souvent  
0       La plupart du temps

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- 0       Oui, quoi qu'il arrive  
1       Oui, en général  
2       Rarement  
3       Jamais

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- 3       Presque toujours  
2       Très souvent  
1       Parfois  
0       Jamais

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- 0       Jamais  
1       Parfois  
2       Assez souvent  
3       Très souvent

Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- 3       Plus du tout  
2       Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais  
1       Il se peut que je n'y fasse plus autant attention  
0       J'y prête autant d'attention que par le passé

||    |\_\_\_\_\_| (sous-totaux D2 et A2 à reporter à la fin de ce questionnaire) D2  
A2

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

## HAD™ - Echelle du retentissement émotionnel (fin)

D      A

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- 3       Oui, c'est tout à fait le cas  
2       Un peu  
1       Pas tellement  
0       Pas du tout

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- 0       Autant qu'auparavant  
1       Un peu moins qu'avant  
2       Bien moins qu'avant  
3       Presque jamais

J'éprouve des sensations soudaines de panique

- 3       Vraiment très souvent  
2       Assez souvent  
1       Pas très souvent  
0       Jamais

Je prends plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision

- 0       Souvent  
1       Parfois  
2       Rarement  
3       Très rarement

| |    | |    (sous-totaux D3 et A3 à reporter ci-dessous) D3  
A3

Score D = D1 : | | | + D2 : | | | + D3 : | | | = | | | | | (compris entre 0 et 21)

Score A = A1 : | | | + A2 : | | | + A3 : | | | = | | | | | (compris entre 0 et 21)

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

## EQ-5D™

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

### Mobilité

- 1  Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- 2  J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- 3  Je suis obligé(e) de rester alité(e)

### Autonomie de la personne

- 1  Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- 2  J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- 3  Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

**Activités courantes** (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- 1  Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- 2  J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- 3  Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

### Douleurs/gêne

- 1  Je n'ai ni douleurs, ni gêne
- 2  J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- 3  J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

### Anxiété/dépression

- 1  Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)
- 2  Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- 3  Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Score (compris entre 5 et 15) : |\_|\_|\_|\_|

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

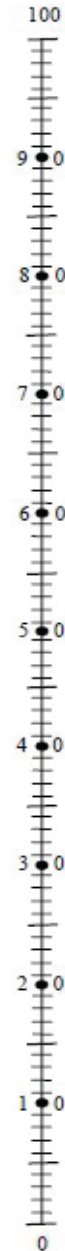
## EQ-5D™ (suite et fin)

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle graduée à quel endroit vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant du cadre ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de  
santé  
aujourd'hui**

Meilleur état de  
santé imaginable



Pire état de  
santé imaginable

Score (compris entre 0 et 100) : |\_|\_|\_|\_|\_|

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

## MIDAS

Pour remplir ce questionnaire, tenez compte de tous vos maux de tête que vous avez eus au cours des 3 derniers mois. Ecrivez votre réponse sur la ligne correspondante en indiquant le nombre de jours approprié. Inscrive un seul nombre, ne pas inscrire d'intervalle.

Au cours des 3 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous été absent(e) du travail ou de l'école en raison de vos maux de tête ?

|\_|\_|\_| jours

Au cours des 3 derniers mois, pendant combien de jours votre productivité au travail ou à l'école a-t-elle été réduite de moitié ou plus en raison de vos maux de tête ?

*(N'incluez pas les jours d'absence indiqués à la question 1)*

|\_|\_|\_| jours

Au cours des 3 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous été incapable d'effectuer des travaux domestiques en raison de vos maux de tête ?

|\_|\_|\_| jours

Au cours des 3 derniers mois, pendant combien de jours votre capacité à effectuer des travaux domestiques a-t-elle été réduite de moitié ou plus en raison de vos maux de tête ?

*(N'incluez pas les jours d'incapacité indiqués à la question 3)*

|\_|\_|\_| jours

Au cours des 3 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous renoncé à des activités familiales, sociales ou de loisirs en raison de vos maux de tête ?

|\_|\_|\_| jours

Score : |\_|\_|\_| jours

Cocher le grade correspondant :

- Grade I (0 à 5 jours)
- Grade II (6 à 10 jours)
- Grade III (11 à 20 jours)
- Grade IV (21 jours et plus)

|\_|\_|\_|  
n° du centre

|\_|\_|-|\_|\_|  
nom-prénom du patient

|\_|\_|\_|\_|\_|  
n° du patient

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

Date (supposée) de l'intervention : |\_|\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|\_|\_|  
jour mois année

Nom de la personne ayant complété les pages qui précèdent (*écrire en lettres capitales*):

\_\_\_\_\_

® *Vérifier que les pages 1 à 12 sont entièrement remplies, en particulier les en-têtes*

*Faxer les pages 1 à 12 au 04 92 03 84 81*

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|  
n° du centre

\_\_\_\_\_|-|\_\_\_\_\_|  
nom-prénom du patient

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|  
n° du patient

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

**Date de l'implantation :** \_\_\_\_|\_\_\_\_| \_\_\_\_|\_\_\_\_| 20| \_\_\_\_|\_\_\_\_|  
jour mois année

**Nombre d'électrodes :**  1  2

**Fabricant :**  Saint-Jude Médical  Medtronic  Boston Scientific

**Electrode 1 :**

Type :  Cylindrique  Plate

Nombre de contacts :  4  8

Référence (*écrire en lettres capitales*) : \_\_\_\_\_

Extension :  Non  Oui (*préciser*) Référence : \_\_\_\_\_

Site d'implantation :  Côté droit  Côté gauche  Médian

Entrée :  Rétro-mastoïdien  Ligne médiane

**Electrode 2 :**  NA

Type :  Cylindrique  Plate

Nombre de contacts :  4  8

Référence (*écrire en lettres capitales*) : \_\_\_\_\_

Extension :  Non  Oui (*préciser*) Référence : \_\_\_\_\_

Site d'implantation :  Côté droit  Côté gauche  Médian

Entrée :  Rétro-mastoïdien  Ligne médiane

**Neurostimulateur :**

Rechargeable :  Non  Oui

Référence (*écrire en lettres capitales*) : \_\_\_\_\_

Site d'implantation :  Abdominal  Glutéal  Pectoral

Test de stimulation externe avant l'implantation définitive :  Non  Oui (*préciser*)

Délai entre l'implantation des électrodes et celle du stimulateur : \_\_\_\_|\_\_\_\_| jours

Durée du test de stimulation externe : \_\_\_\_|\_\_\_\_| jours

Pourcentage d'amélioration des douleurs à l'issue du test : \_\_\_\_|\_\_\_\_| %

Complications lors du test :  Non  Oui (*compléter une **fiche d'Événement Indésirable***)

**Hospitalisation :**

Durée (*cumuler les deux séjours en cas de test avant implantation définitive du stimulateur*) : \_\_\_\_|\_\_\_\_| jours

Complications :  Non  Oui (*compléter une **fiche d'Événement Indésirable***)



Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

**Paramètres de stimulation à l'issue de l'implantation définitive du neurostimulateur :**  
(pour les contacts stimulants, cocher + ou – ou laisser la case vide ; pour l'intensité, indiquer la valeur de confort)

Côté gauche	
<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
(0) <input type="checkbox"/> (1)	(0) <input type="checkbox"/> (1)
(1) <input type="checkbox"/> (2)	(1) <input type="checkbox"/> (2)
(2) <input type="checkbox"/> (3)	(2) <input type="checkbox"/> (3)
(3) <input type="checkbox"/> (4)	(3) <input type="checkbox"/> (4)
<input type="checkbox"/> Boîtier	(4) <input type="checkbox"/> (5)
	(5) <input type="checkbox"/> (6)
	(6) <input type="checkbox"/> (7)
	(7) <input type="checkbox"/> (8)
	<input type="checkbox"/> Boîtier
_____ _____ _____  Hz	_____ _____ _____  Hz
_____ _____ _____  μs	_____ _____ _____  μs
_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA	_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA

Côté droit	
<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
(0) <input type="checkbox"/> (1)	(0) <input type="checkbox"/> (1)
(1) <input type="checkbox"/> (2)	(1) <input type="checkbox"/> (2)
(2) <input type="checkbox"/> (3)	(2) <input type="checkbox"/> (3)
(3) <input type="checkbox"/> (4)	(3) <input type="checkbox"/> (4)
<input type="checkbox"/> Boîtier	(4) <input type="checkbox"/> (5)
	(5) <input type="checkbox"/> (6)
	(6) <input type="checkbox"/> (7)
	(7) <input type="checkbox"/> (8)
	<input type="checkbox"/> Boîtier
_____ _____ _____  Hz	_____ _____ _____  Hz
_____ _____ _____  μs	_____ _____ _____  μs
_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA	_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA

Médian	
<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
(0) <input type="checkbox"/> (1)	(0) <input type="checkbox"/> (1)
(1) <input type="checkbox"/> (2)	(1) <input type="checkbox"/> (2)
(2) <input type="checkbox"/> (3)	(2) <input type="checkbox"/> (3)
(3) <input type="checkbox"/> (4)	(3) <input type="checkbox"/> (4)
<input type="checkbox"/> Boîtier	(4) <input type="checkbox"/> (5)
	(5) <input type="checkbox"/> (6)
	(6) <input type="checkbox"/> (7)
	(7) <input type="checkbox"/> (8)
	<input type="checkbox"/> Boîtier
_____ _____ _____  Hz	_____ _____ _____  Hz
_____ _____ _____  μs	_____ _____ _____  μs
_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA	_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA

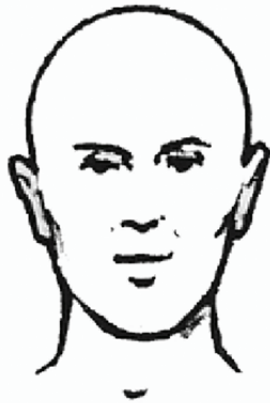
Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

**Données prospectives :** les schémas ci-dessous sont à compléter par le **patient**.

**Données rétrospectives :** les schémas ci-dessous sont à compléter par **vous-même**, à partir des schémas établis par le patient. **Barrer les schémas si l'information n'est pas disponible.**

### Localisation des paresthésies :

Veillez hachurer, sur les schémas ci-dessous, la ou les zone(s) où vous ressentez les fourmillements induits par la stimulation.



|\_|\_|\_|  
n° du centre

|\_|\_|-|\_|\_|  
nom-prénom du patient

|\_|\_|\_|\_|\_|  
n° du patient

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

Date (supposée) de la première visite d'évaluation : |\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|\_|  
jour mois année

Nom de la personne ayant complété les pages qui précèdent (*écrire en lettres capitales*) :

\_\_\_\_\_

® Vérifier que les pages 13 à 16 sont entièrement remplies, en particulier les en-têtes

® Compléter, en cas de complications lors de l'hospitalisation ou lors du test de stimulation externe, une ou plusieurs fiches d'Événement Indésirable

**Faxer les pages 13 à 16 et les éventuelles fiches d'Événement Indésirable au 04 92 03 84 81**

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

***La première visite d'évaluation ne peut avoir lieu moins d'un mois après l'implantation***

**Date de la visite :** |\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_| | |\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_| 20|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|  
jour mois année

**Modification des paramètres de stimulation depuis l'implantation définitive du neurostimulateur :**

Non

Oui (*préciser*) La dernière fois le : |\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_| 20|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|  
jour mois année

***Si les paramètres ont été modifiés, ce sont les dernières valeurs qui sont à indiquer page 18***

**Survenue de complications ou d'un événement indésirable depuis l'implantation définitive du neurostimulateur :**

Non

Oui (*compléter une fiche d'Événement Indésirable*)

**Poursuite de l'utilisation de la stimulation occipitale :**  Oui  Non (*préciser*)

Date d'arrêt : |\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_| 20|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|  
jour mois année

Motif(s) de l'arrêt :

Absence d'efficacité ou efficacité insuffisante

Contraintes trop importantes

Complications ou événement indésirable (*compléter une fiche d'Événement Indésirable*)

Régression ou disparition des céphalées

Autre motif (*préciser – écrire en lettres capitales*) : \_\_\_\_\_

**® ® Si un Événement Indésirable était en cours à l'issue de l'implantation définitive du neurostimulateur, compléter une fiche de suivi d'Événement Indésirable**

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

**Paramètres de stimulation utilisés depuis l'implantation :**

NA

(pour les contacts stimulants, cocher + ou – ou laisser la case vide ; pour l'intensité, indiquer la valeur de confort)

Côté gauche	
<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
(0) <input type="checkbox"/> (1)	(0) <input type="checkbox"/> (1)
(1) <input type="checkbox"/> (2)	(1) <input type="checkbox"/> (2)
(2) <input type="checkbox"/> (3)	(2) <input type="checkbox"/> (3)
(3) <input type="checkbox"/> (4)	(3) <input type="checkbox"/> (4)
(4) <input type="checkbox"/> (5)	(4) <input type="checkbox"/> (5)
(5) <input type="checkbox"/> (6)	(5) <input type="checkbox"/> (6)
(6) <input type="checkbox"/> (7)	(6) <input type="checkbox"/> (7)
(7) <input type="checkbox"/> (8)	(7) <input type="checkbox"/> (8)
<input type="checkbox"/> Boîtier	<input type="checkbox"/> Boîtier
_____ _____ _____  Hz	_____ _____ _____  Hz
_____ _____ _____  μs	_____ _____ _____  μs
_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA	_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA

Côté droit	
<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
(0) <input type="checkbox"/> (1)	(0) <input type="checkbox"/> (1)
(1) <input type="checkbox"/> (2)	(1) <input type="checkbox"/> (2)
(2) <input type="checkbox"/> (3)	(2) <input type="checkbox"/> (3)
(3) <input type="checkbox"/> (4)	(3) <input type="checkbox"/> (4)
(4) <input type="checkbox"/> (5)	(4) <input type="checkbox"/> (5)
(5) <input type="checkbox"/> (6)	(5) <input type="checkbox"/> (6)
(6) <input type="checkbox"/> (7)	(6) <input type="checkbox"/> (7)
(7) <input type="checkbox"/> (8)	(7) <input type="checkbox"/> (8)
<input type="checkbox"/> Boîtier	<input type="checkbox"/> Boîtier
_____ _____ _____  Hz	_____ _____ _____  Hz
_____ _____ _____  μs	_____ _____ _____  μs
_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA	_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA

Médian	
<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
(0) <input type="checkbox"/> (1)	(0) <input type="checkbox"/> (1)
(1) <input type="checkbox"/> (2)	(1) <input type="checkbox"/> (2)
(2) <input type="checkbox"/> (3)	(2) <input type="checkbox"/> (3)
(3) <input type="checkbox"/> (4)	(3) <input type="checkbox"/> (4)
(4) <input type="checkbox"/> (5)	(4) <input type="checkbox"/> (5)
(5) <input type="checkbox"/> (6)	(5) <input type="checkbox"/> (6)
(6) <input type="checkbox"/> (7)	(6) <input type="checkbox"/> (7)
(7) <input type="checkbox"/> (8)	(7) <input type="checkbox"/> (8)
<input type="checkbox"/> Boîtier	<input type="checkbox"/> Boîtier
_____ _____ _____  Hz	_____ _____ _____  Hz
_____ _____ _____  μs	_____ _____ _____  μs
_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA	_____ _____ _____ ,_____ _____  <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> mA

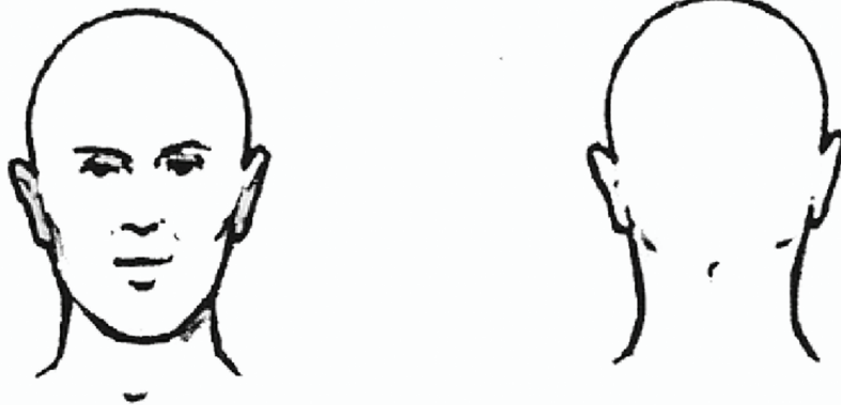
Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

**Données prospectives :** les schémas et l'échelle ci-dessous sont à compléter par le **patient**.

**Données rétrospectives :** les schémas et l'échelle ci-dessous sont à compléter par **vous-même**, à partir des schémas et de l'échelle remplis par le patient. Barrer les schémas et/ou l'échelle si l'information n'est pas disponible.

**Localisation des paresthésies :**  Non applicable (car vous n'utilisez plus la stimulation)

Veillez hachurer, sur les schémas ci-dessous, la ou les zone(s) où vous ressentez les fourmillements induits par la stimulation.



### Echelle PGIC – Perception globale de changement par le patient

Depuis l'implantation, mon état général (cocher une seule case):

- 1  S'est très nettement amélioré
- 2  S'est amélioré de façon marquée
- 3  S'est très légèrement amélioré
- 4  N'a pas changé
- 5  S'est très légèrement aggravé
- 6  S'est aggravé de façon marquée
- 7  S'est très nettement aggravé

Score (compris entre 1 et 7) : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|  
n° du centre

\_\_\_\_\_|-|\_\_\_\_\_|  
nom-prénom du patient

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|  
n° du patient

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

### Consommation médicale, en rapport avec la céphalée, depuis l'implantation :

- Aucune
- Consultation de médecins (*préciser*) :
  - Généraliste (*préciser*) : nombre de consultations : \_\_\_\_|\_\_\_\_|
  - Spécialiste (*préciser*) : nombre de consultations : \_\_\_\_|\_\_\_\_|
  - Vous-même (*préciser*) : nombre de consultations : \_\_\_\_|\_\_\_\_|
- Admission aux urgences (*préciser*) : nombre d'admissions : |\_| \_\_\_\_|
- Hospitalisation (*préciser*) :
  - En hôpital de jour (*préciser*) : nombre de séances : \_\_\_\_|\_\_\_\_|
  - Conventioneerelle (*préciser*) : nombre de séjours : \_\_\_\_|\_\_\_\_|

### Traitements médicamenteux, à visée prophylactique, depuis l'implantation :

(les traitements de crise seront renseignés page suivante)

- Aucun changement
- Arrêt d'un ou plusieurs traitements (*préciser le(s)quel(s)*) :
 

DCI : _____	DCI : _____
Nom commercial : _____ <sup>®</sup>	Nom commercial : _____ <sup>®</sup>
- Réduction de la posologie d'un ou plusieurs traitements (*préciser le(s)quel(s) et le pourcentage*) :
 

DCI : _____	DCI : _____
Nom commercial : _____ <sup>®</sup>	Nom commercial : _____ <sup>®</sup>
<input type="checkbox"/> Moins de 30 % <input type="checkbox"/> De 30 % à moins de 50 % <input type="checkbox"/> De 50 % à moins de 70 % <input type="checkbox"/> 70 % et plus	<input type="checkbox"/> Moins de 30 % <input type="checkbox"/> De 30 % à moins de 50 % <input type="checkbox"/> De 50 % à moins de 70 % <input type="checkbox"/> 70 % et plus
- Augmentation de la posologie d'un ou plusieurs traitements (*préciser le(s)quel(s)*) :
 

DCI : _____	DCI : _____
Nom commercial : _____ <sup>®</sup>	Nom commercial : _____ <sup>®</sup>
- Introduction d'un ou plusieurs traitements (*préciser le(s)quel(s)*) :
 

DCI : _____	DCI : _____
Nom commercial : _____ <sup>®</sup>	Nom commercial : _____ <sup>®</sup>

|\_|\_|\_|  
n° du centre

|\_|-|\_|\_|  
nom-prénom du patient

|\_|\_|\_|\_|\_|  
n° du patient

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

**Nombre de jours avec céphalée au cours du dernier mois :** |\_|\_|\_| jours

**Nombre de crises au cours de la dernière semaine :** |\_|\_| crises

**Intensité moyenne des crises au cours de la dernière semaine (entourer un chiffre) :**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<i>Absence de douleur</i>											<i>Douleur maximale imaginable</i>

**Durée moyenne des crises (avec traitement) au cours de la dernière semaine :** |\_|\_|\_|\_| minutes

**Nombre de jours où un traitement de crise a été pris au cours de la dernière semaine :** |\_|\_| jours

**Utilisation de sumatriptan (Imiject®) :**

- Oui (*préciser*) : Nombre d'injections au cours de la dernière semaine : |\_|\_|\_| injections
- Non (*préciser*) :  Contre-indiqué
- Mal toléré
- Inefficace

**Utilisation d'oxygène :**

- Oui (*préciser*) : Nombre d'utilisations au cours de la dernière semaine : |\_|\_|\_| utilisations
- Volume moyen consommé : |\_|\_|\_| litres/min pendant |\_|\_|\_| minutes
- Non (*préciser*) :  Lourdeur de l'appareillage
- Mal toléré
- Inefficace

**Données prospectives :** les pages suivantes (22 à 28) sont à compléter par le patient, à l'exception des zones grisées.

**Données rétrospectives :** les pages suivantes (22 à 28) sont à compléter par vous-même, à partir des questionnaires remplis par le patient. Barrer les questionnaires pour lesquels l'information n'est pas disponible.



Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

## HIT-6™ - Questionnaire sur l'impact des maux de tête

Ce questionnaire a été conçu pour vous aider à décrire et à expliquer ce que vous ressentez et ce que vous ne pouvez pas faire à cause de vos maux de tête.

Pour chaque question, veuillez cocher la case appropriée.

Lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

Votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes habituelles, y compris les tâches ménagères, le travail, les études ou les activités sociales, est-elle limitée à cause de vos maux de tête ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous étendre ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

Au cours des 4 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) trop fatigué(e) par vos maux de tête pour travailler ou effectuer vos activités quotidiennes ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous éprouvé un sentiment de « ras-le-bol » ou d'agacement à cause de vos maux de tête ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

Au cours des 4 dernières semaines, votre capacité à vous concentrer sur votre travail ou vos activités quotidiennes a-t-elle été limitée à cause de vos maux de tête ?

- Jamais     
  Rarement     
  Parfois     
  Très souvent     
  Tout le temps

6 x \_\_\_\_ + 8 x \_\_\_\_ + 10 x \_\_\_\_ + 11 x \_\_\_\_ + 13 x \_\_\_\_

Score (compris entre 36 et 78) : \_\_\_\_

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

## HAD™ - Echelle du retentissement émotionnel

Les médecins savent que les émotions jouent un rôle important dans la plupart des maladies. Si votre médecin est au courant des émotions que vous éprouvez, il pourra mieux vous aider. Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif.

Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres à gauche du questionnaire. Lisez chaque série de questions et cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire, votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

D      A

Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- 3       La plupart du temps  
2       Souvent  
1       De temps en temps  
0       Jamais

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- 0       Oui, tout autant  
1       Pas autant  
2       Un peu seulement  
3       Presque plus

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- 3       Oui, très nettement  
2       Oui, mais ce n'est pas grave  
1       Un peu, mais cela ne m'inquiète pas  
0       Pas du tout

Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- 0       Autant que par le passé  
1       Plus autant qu'avant  
2       Vraiment moins qu'avant  
3       Plus du tout

||    |\_\_\_\_\_| (sous-totaux D1 et A1 à reporter à la fin de ce questionnaire) D1  
A1

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

## HAD™ - Echelle du retentissement émotionnel (suite)

D      A

Je me fais du souci

- 3       Très souvent  
2       Assez souvent  
1       Occasionnellement  
0       Très occasionnellement

Je suis de bonne humeur

- 3       Jamais  
2       Rarement  
1       Assez souvent  
0       La plupart du temps

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- 0       Oui, quoi qu'il arrive  
1       Oui, en général  
2       Rarement  
3       Jamais

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- 3       Presque toujours  
2       Très souvent  
1       Parfois  
0       Jamais

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- 0       Jamais  
1       Parfois  
2       Assez souvent  
3       Très souvent

Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- 3       Plus du tout  
2       Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais  
1       Il se peut que je n'y fasse plus autant attention  
0       J'y prête autant d'attention que par le passé

||    |\_\_\_\_\_| (sous-totaux D2 et A2 à reporter à la fin de ce questionnaire) D2  
A2

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

## HAD™ - Echelle du retentissement émotionnel (fin)

D      A

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- 3       Oui, c'est tout à fait le cas  
2       Un peu  
1       Pas tellement  
0       Pas du tout

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- 0       Autant qu'auparavant  
1       Un peu moins qu'avant  
2       Bien moins qu'avant  
3       Presque jamais

J'éprouve des sensations soudaines de panique

- 3       Vraiment très souvent  
2       Assez souvent  
1       Pas très souvent  
0       Jamais

Je prends plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision

- 0       Souvent  
1       Parfois  
2       Rarement  
3       Très rarement

||    \_\_\_\_| (sous-totaux D3 et A3 à reporter ci-dessous) D3  
A3

Score D = D1 : \_\_\_\_| + D2 : \_\_\_\_| + D3 : \_\_\_\_| = \_\_\_\_|\_\_\_\_| (compris entre 0 et 21)

Score A = A1 : \_\_\_\_| + A2 : \_\_\_\_| + A3 : \_\_\_\_| = \_\_\_\_|\_\_\_\_| (compris entre 0 et 21)

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

## EQ-5D™

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

### Mobilité

- 1  Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- 2  J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- 3  Je suis obligé(e) de rester alité(e)

### Autonomie de la personne

- 1  Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- 2  J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- 3  Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

**Activités courantes** (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- 1  Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- 2  J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- 3  Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

### Douleurs/gêne

- 1  Je n'ai ni douleurs, ni gêne
- 2  J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- 3  J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

### Anxiété/dépression

- 1  Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)
- 2  Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- 3  Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Score (compris entre 5 et 15) : |\_|\_|\_|\_|

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

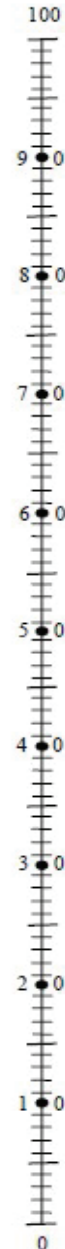
## EQ-5D™ (suite et fin)

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle graduée à quel endroit vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant du cadre ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de  
santé  
aujourd'hui**

Meilleur état de  
santé imaginable



Pire état de  
santé imaginable

Score (compris entre 0 et 100) : |\_|\_|\_|\_|\_|

***Si moins de 3 mois se sont écoulés depuis l'implantation, ne pas remplir ce questionnaire et le barrer***

## MIDAS

Pour remplir ce questionnaire, tenez compte de tous vos maux de tête que vous avez eus au cours des 3 derniers mois. Ecrivez votre réponse sur la ligne correspondante en indiquant le nombre de jours approprié. Inscrire un seul nombre, ne pas inscrire d'intervalle.

Au cours des 3 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous été absent(e) du travail ou de l'école en raison de vos maux de tête ?

|\_|\_|\_| jours

Au cours des 3 derniers mois, pendant combien de jours votre productivité au travail ou à l'école a-t-elle été réduite de moitié ou plus en raison de vos maux de tête ?

***(N'incluez pas les jours d'absence indiqués à la question 1)***

|\_|\_|\_| jours

Au cours des 3 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous été incapable d'effectuer des travaux domestiques en raison de vos maux de tête ?

|\_|\_|\_| jours

Au cours des 3 derniers mois, pendant combien de jours votre capacité à effectuer des travaux domestiques a-t-elle été réduite de moitié ou plus en raison de vos maux de tête ?

***(N'incluez pas les jours d'incapacité indiqués à la question 3)***

|\_|\_|\_| jours

Au cours des 3 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous renoncé à des activités familiales, sociales ou de loisirs en raison de vos maux de tête ?

|\_|\_|\_| jours

Score : |\_|\_|\_| jours

Cocher le grade correspondant :

- Grade I (0 à 5 jours)
- Grade II (6 à 10 jours)
- Grade III (11 à 20 jours)
- Grade IV (21 jours et plus)

|\_|\_|\_|  
n° du centre

|\_|\_|-|\_|\_|  
nom-prénom du patient

|\_|\_|\_|\_|\_|  
n° du patient

Protocole 12-PP-08 : observatoire NGO

Date (supposée) de la prochaine visite d'évaluation : |\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|\_|\_|  
jour mois année

Nom de la personne ayant complété les pages qui précèdent (*écrire en lettres capitales*):

\_\_\_\_\_

**® Vérifier que les pages 17 à 29 sont entièrement remplies, en particulier les en-têtes  
Faxer les pages 17 à 29 et les éventuelles fiches (de suivi) d'Événement Indésirable  
au 04 92 03 84 81**





**Etude du métabolisme cérébral chez les patients présentant  
une algie vasculaire de la face chronique réfractaire  
traités par stimulation des nerfs grands occipitaux**

**MET-ONS**

**Code Interne : 13-AOI-05**

**CAHIER D'OBSERVATION**

**Initiales du patient : |\_| - |\_|**

*(1<sup>ère</sup> lettre du nom - 1<sup>ère</sup> lettre du prénom)*

**N° du centre : 01  Nice**

05  Lille

06/15  Suresnes-Foch/Paris-Lariboisière

08  Marseille

19  Clermont-Ferrand

**N° du patient : |\_|\_| / |\_|\_|\_|**

*MET-ONS / Observatoire NGO*

**Promoteur :**

**CHU de Nice**

**DRCI – Hôpital de Cimiez**

4, avenue Reine Victoria – BP 1179

06003 Nice cedex 01

☎ : 04 92 03 40 11    ☎ : 04 92 03 40 75

@ : [drc@chu-nice.fr](mailto:drc@chu-nice.fr)

**Investigateur coordonnateur :**

**Dr Michel LANTERI-MINET**

Département d'Évaluation et Traitement de la Douleur

Pôle Neurosciences Cliniques – CHU de Nice

Hôpital de Cimiez

4, avenue Reine Victoria – BP 1179

06003 Nice cedex 01

☎ : 04 92 03 79 46    ☎ : 04 92 03 84 69

@ : [lanteri-minet.m@chu-nice.fr](mailto:lanteri-minet.m@chu-nice.fr)

**Logistique :**

**Sylvie ROMETTINO**

☎ : 04 92 03 84 81    ☎ : 04 92 03 84 81

@ : [romettino.s@chu-nice.fr](mailto:romettino.s@chu-nice.fr)

<b>Code interne</b>	<b>N° du centre</b>	<b>N° du patient</b>	<b>Visite d'inclusion</b>
13-AOI-05	_ _	_ _  /  _ _ _	

## VISITE D'INCLUSION

**Date** (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

### CRITERES DE SELECTION

CRITERES D'INCLUSION	OUI	NON
Age > 18 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence d'une Algie Vasculaire de la Face (AVF), chronique selon les critères diagnostiques de l'IHS ( <i>Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Au moins 5 crises remplissant les critères B, C, D</li> <li>B. Douleur unilatérale, sévère à très sévère, située au niveau de l'orbite, de la région supra-orbitaire et/ou temporale, durant de 15 à 18 minutes non traitée</li> <li>C. La douleur s'accompagne d'au moins un des deux signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ présence d'au moins un des deux signes suivants du côté de la douleur : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ injection conjonctivale et/ou larmoiement ;</li> <li>▪ congestion nasale et/ou rhinorrhée ;</li> <li>▪ œdème de la paupière ;</li> <li>▪ sudation du front et de la face ;</li> <li>▪ myosis et/ou ptosis.</li> <li>▪ présence d'une agitation motrice</li> </ul> </li> <li>○ présence d'une agitation motrice</li> </ul> </li> <li>D. Fréquence des crises d'une tous les deux jours à 8 par jour</li> <li>E. Au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas de désordre organique ;</li> <li>○ l'histoire, l'examen physique et neurologique suggèrent un désordre organique mais celui-ci est écarté par les investigations appropriées ;</li> <li>○ une affection organique existe mais l'algie vasculaire de la face n'est pas apparue pour la première fois en relation</li> </ul> </li> <li>F. Les crises se reproduisent sur plus d'un an sans période de rémission ou avec des rémissions de moins d'un mois</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Code interne	N° du centre	N° du patient	Visite d'inclusion
13-AOI-05	_ _	_ _  /  _ _ _	

CRITERES D'INCLUSION (suite)	OUI	NON
Caractère réfractaire de l'AVF selon des critères adaptés des critères reconnus internationalement (Leone et al, <i>Cephalalgia</i> , 2004) et utilisés dans les précédentes études sur le traitement chirurgical de l'AVF (Fontaine et al, <i>J Headache Pain</i> , 20910 ; Fontaine et al, <i>Cephalalgia</i> , 2011) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de réponse à un traitement prophylactique par vérapamil à une posologie de 960 mg/j</li> <li>- Absence de réponse à un traitement prophylactique par lithium à une posologie permettant d'obtenir une lithémie entre 0,6 et 1 mEq/m</li> <li>- Absence de réponse à un traitement prophylactique associant vérapamil et lithium</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patients pour lesquels un traitement par stimulation des nerfs grand occipitaux (ONS) a été indiqué après concertation professionnelle (neurologue, médecin de la douleur, neurochirurgien)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obligation pour tous les patients d'être affiliés à la sécurité sociale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Signature du consentement éclairé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Si une ou plusieurs cases « NON » sont cochées le patient n'est pas inclus dans l'étude*

CRITERES DE NON-INCLUSION	OUI	NON
Contre-indication au TEP-FDG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Femme en âge de procréer sans contraception	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Femme enceinte ou allaitante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient non compliant aux nécessités d'évaluation de la recherche clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient sous tutelle ou curatelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Si une ou plusieurs cases « OUI » sont cochées le patient n'est pas inclus dans l'étude*

Le patient est-il inclus dans l'étude ?  OUI  NON

## **RECUEIL DU CONSENTEMENT**

Je, soussigné(e), certifie avoir recueilli, avant toute procédure, le consentement libre et éclairé du patient le : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Nom de l'investigateur : \_\_\_\_\_

Signature de l'investigateur :

Code interne	N° du centre	N° du patient	Visite d'inclusion
13-AOI-05	_ _ _	_ _ _  /  _ _ _ _	

## DEMOGRAPHIE

Date de naissance (MM/AAAA) : |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|

Sexe :  Masculin  Féminin

## EXAMEN CLINIQUE & TEST DE GROSSESSE

Poids : |\_|\_|\_|\_| kg      Taille : |\_|\_|\_|\_| cm

PAS : |\_|\_|\_|\_| mmHg      PAD : |\_|\_|\_|\_| mmHg      FC : |\_|\_|\_|\_| bpm

Dosage  $\beta$ HCG : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| mIU/ml       NA

*Si dosage  $\beta$ HCG*, date du prélèvement (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|

*Si NA et que le patient est une femme*, préciser (ménopausée, hystérectomie, etc.) : .....

## TEP AU <sup>18</sup>F-FDG (un double du CD-ROM est à adresser au DETD du CHU de Nice)

Date de l'examen (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|

Activité : |\_|\_|\_|\_| MBq      PDL : |\_|\_|\_|\_| mGy.cm      Délai : |\_|\_|\_| min.

Glycémie capillaire à jeun : |\_|\_|\_|, |\_|\_|\_| mmol/l

## DONNEES CLINIQUES

*Les données cliniques sont à renseigner dans le cahier de l'Observatoire NGO (bilan pré-implantation).*

## IMPLANTATION

Date prévue (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|

Code interne	N° du centre	N° du patient	Visite à S1
13-AOI-05	_ _	_ _  /  _ _ _	

## VISITE DE SUIVI A S1 (J7)

Date (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

### **EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) / EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) GRAVE(S) SURVENU(S) DEPUIS L'IMPLANTATION**

Evénements indésirables attendus et autres (*si Oui, compléter le tableau d'EI page 10*) :

- |                                   |                              |                              |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| - Hématome au point de ponction : | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |
| - Douleur au point de ponction :  | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |
| - Extravasation :                 | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |
| - Autre :                         | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |

Evénements indésirables graves (*si Oui, compléter une fiche d'EIG (voir page 11) et la faxer au promoteur*) :

- Non  Oui

#### **Définition d'un Evènement Indésirable Grave (EIG) :**

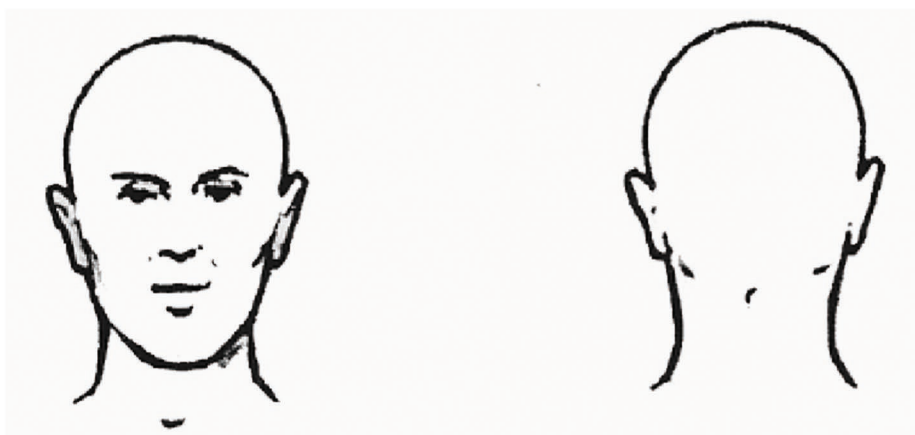
Tout événement ou effet indésirable qui :

- entraîne le décès,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

### **MISE EN ROUTE DE LA STIMULATION OCCIPITALE**

Date (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

### **LOCALISATION DES PARESTHESIES**



Code interne	N° du centre	N° du patient	Visite à S1
13-AOI-05	_ _	_ _  /  _ _ _	

## **DONNEES CLINIQUES**

Nombre de crises au cours de la semaine suivant l'implantation : |\_|\_| crises

Intensité moyenne des crises au cours de la semaine post-implantation (*entourer un chiffre*) :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Absence de douleur</i>					<i>Douleur maximale imaginable</i>					

Durée moyenne des crises (avec traitement) au cours de la semaine post-implantation : |\_|\_|\_| min.

Nombre de jours où un traitement de crise a été pris au cours de la semaine post-implantation : |\_|\_| jours

Utilisation de sumatriptan (Imiject®) :

- Oui (*préciser*) : Nbre d'injections au cours de la semaine post-implantation : |\_|\_| injections
- Non (*préciser*) :  Contre-indiqué
- Mal toléré
- Inefficace

Utilisation d'oxygène :

- Oui (*préciser*) : Nbre d'utilisations au cours de la semaine post-implantation : |\_|\_| utilisations
- Volume moyen consommé : |\_|\_| litres/min pendant |\_|\_| minutes
- Non (*préciser*) :  Lourdeur de l'appareillage
- Mal toléré
- Inefficace

## **TEP AU <sup>18</sup>F-FDG (un double du CD-ROM est à adresser au DETD du CHU de Nice) (J7 ± 3)**

Date de l'examen (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Activité : |\_|\_|\_| MBq      PDL : |\_|\_|\_| mGy.cm      Délai : |\_|\_| min.

Glycémie capillaire à jeun : |\_|\_|, |\_|\_| mmol/l

Code interne	N° du centre	N° du patient	Visite à M3
13-AOI-05	_ _	_ _  /  _ _ _	

## VISITE DE SUIVI A M3 (J90 ± 15)

Date (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

### **EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) / EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) GRAVE(S) SURVENU(S) DEPUIS LA VISITE A S1**

Evénements indésirables attendus et autres (*si Oui, compléter le tableau d'EI page 10*) :

- |                                   |                              |                              |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| - Hématome au point de ponction : | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |
| - Douleur au point de ponction :  | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |
| - Extravasation :                 | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |
| - Autre :                         | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |

Evénements indésirables graves (*si Oui, compléter une fiche d'EIG (voir page 11) et la faxer au promoteur*) :

- Non  Oui

#### **Définition d'un Evènement Indésirable Grave (EIG) :**

Tout événement ou effet indésirable qui :

- entraîne le décès,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

### **POURSUITE DE LA STIMULATION OCCIPITALE & LOCALISATION DES PARESTHESIES**

*Ces données sont à renseigner dans le cahier de l'Observatoire NGO (évaluation à M3).*

#### **DONNEES CLINIQUES**

*Ces données sont à renseigner dans le cahier de l'Observatoire NGO (évaluation à M3).*

#### **TEP AU <sup>18</sup>F-FDG (un double du CD-ROM est à adresser au DETD du CHU de Nice)**

Date de l'examen (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Activité : |\_|\_|\_| MBq      PDL : |\_|\_|\_| mGy.cm      Délai : |\_|\_| min.

Glycémie capillaire à jeun : |\_|\_|, |\_|\_| mmol/l

<b>Code interne</b>	<b>N° du centre</b>	<b>N° du patient</b>	<b>Fiche de fin d'étude</b>
13-AOI-05	_ _	_ _  /  _ _ _	

## FICHE DE FIN D'ETUDE

**Date de fin d'étude (JJ/MM/AAAA) :** |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|  
*(date à laquelle la dernière information a été recueillie dans le cadre de l'étude)*

L'étude a-t-elle été menée jusqu'à son terme ?  OUI  NON

Si NON :

**Motif de l'arrêt prématuré :**

- Evénement indésirable ou événement indésirable grave (*à préciser ci-dessous*)
- Refus de poursuivre du patient (*préciser le motif ci-dessous*)
- Retrait du consentement par le patient (*préciser le motif ci-dessous*)
- Patient perdu de vue
- Violation du protocole (*à préciser ci-dessous*)
- Décision de l'investigateur (*préciser le motif ci-dessous*)
- Décès à la date du : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|
- Autre (*à préciser ci-dessous*)

**Précision du motif de l'arrêt prématuré :**

.....

.....

.....

**Date à laquelle la dernière visite a été réalisée (JJ/MM/AAAA) :** |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Signature de l'investigateur :



Code interne		N° du centre	N° du patient
13-AOI-05		__ _ _	__ _ _ / _ _ _ _

**Tableau d'événements indésirables**

**EVENEMENTS INDESIRABLES (POUR ESSAI DM)**

N°	Nature de l'Événement	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date de fin (JJ/MM/AAAA) <i>(noter en cours si, à la fin de l'étude, l'EI n'est pas terminé)</i>	Gravité	Sévérité	Imputabilité à l'étude	Action sur le dispositif de l'étude	Autre action <i>(plusieurs réponses possibles)</i>	Evolution
			En cours	1 : grave* 2 : non grave	1 : légère 2 : modéré 3 : sévère	0 : exclue 1 : douteuse 2 : possible 3 : non évaluable	1 : aucune 2 : retrait/arrêt provisoire du dispositif 3 : retrait/arrêt définitif du dispositif	1 : aucune 2 : traitement(s) symptomatique(s) 3 : hospitalisation* 4 : autre (préciser)	1 : guérison sans séquelles 2 : guérison avec séquelles 3 : non encore rétabli 4 : décès* 5 : inconnue
		__ _ _ / _ _ _ _	__ _ _ _ _ / _ _ _						
		__ _ _ / _ _ _ _	__ _ _ _ _ / _ _ _						
		__ _ _ / _ _ _ _	__ _ _ _ _ / _ _ _						
		__ _ _ / _ _ _ _	__ _ _ _ _ / _ _ _						
		__ _ _ / _ _ _ _	__ _ _ _ _ / _ _ _						

\* Compléter et faxer au promoteur la fiche de déclaration d'un événement indésirable grave

**Définition d'un Evènement Indésirable Grave (EIG) :**

Tout événement ou effet indésirable qui :

- entraîne le décès,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## RÉSUMÉ

**Introduction :** L'algie vasculaire de la face (AVF) est la plus sévère des céphalées primaires. La stimulation des nerfs grands occipitaux (ONS) est actuellement recommandée en première intention lorsqu'une neuro-modulation est envisagée chez les patients présentant une AVF chronique réfractaire. L'efficacité de cette technique est supérieure à 60%, mais pour l'heure les mécanismes d'action de l'ONS restent imprécis même si les mécanismes centraux sont privilégiés. L'étude MET ONS avait pour objectif de préciser ces mécanismes d'action par l'étude des modifications du métabolisme cérébral du glucose mesuré en tomographie par émission de positons (TEP) au 18 fluoro-deoxy-glucose (18FDG).

**Matériel et méthode :** Dans cette étude prospective multicentrique, étaient inclus des patients présentant une AVF chronique réfractaire pour lesquels une ONS était indiquée. Une première TEP était réalisée dans le mois précédant la mise en place de l'ONS, 2 autres TEP étaient réalisées après la mise en place de l'ONS, respectivement 1 semaine et 3 mois après. Cette étude a comparé le métabolisme cérébral avant et après ONS ainsi que le métabolisme cérébral 3 mois après l'ONS chez les répondeurs versus les non-répondeurs. Le caractère répondeur était défini par la réduction de moitié de la fréquence des crises par semaine. L'analyse statistique réalisée à l'aide du logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM) a comporté 3 étapes successives : voxel à voxel, avec bascule dans le plan sagittal des patients présentant une AVF droite afin de pouvoir analyser de la même manière tous les sujets (tous « AVF gauche »), analyse avec correction sur petit volume (« small volume correction », SVC) permettant une analyse sur des régions d'intérêt. Ce travail présente les résultats préliminaires de cette analyse sur un effectif de 10 patients pour lesquels les données sont disponibles.

**Résultats :** L'analyse statistique voxel à voxel ne permettait pas de mettre en évidence de différences significatives. Lors de l'analyse avec correction sur petit volume réalisée chez les répondeurs l'ONS était associée à un hypermétabolisme au niveau du thalamus dorso-médial droit, du pont dans la zone des noyaux du raphé, et du cortex cingulaire (antérieur et postérieur) et à un hypométabolisme dans la région mésencéphalique correspondant à la substance grise péri-aqueducule et substance grise mésencéphalique. La comparaison entre répondeurs et non-répondeurs après 3 mois d'ONS retrouvait un hypermétabolisme du cortex cingulaire postérieur chez les répondeurs.

**Discussion :** Ces résultats préliminaires suggèrent des mécanismes d'action de l'ONS qui ne seraient pas spécifiques à l'AVF mais qui impliqueraient des modifications de l'intégration et/ou de la modulation douloureuse. Ces résultats doivent cependant être considérés avec prudence et devront être confirmés lors de l'analyse complète réalisée sur l'ensemble de l'effectif des patients inclus dans l'étude MET ONS.