



HAL
open science

Algie Vasculaire de la Face : généralités, physiopathologie, traitements et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge

Thibault Giovando

► **To cite this version:**

Thibault Giovando. Algie Vasculaire de la Face : généralités, physiopathologie, traitements et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01809980

HAL Id: dumas-01809980

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01809980>

Submitted on 7 Jun 2018

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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 22 mai 2018

par

Thibault GIOVANDO

Né le 1 avril 1991 à Muret (31)

**Algie Vasculaire de la Face :
généralités, physiopathologie, traitements et rôle du
pharmacien d'officine dans la prise en charge**

Directeur de thèse
Dr. Véronique Michel

Membres du Jury :

Dr Michel Véronique,
Maître des conférences, HDR, *président et directeur de thèse*

Dr. Bébot Julie,
Pharmacien d'officine, *juge*

Dr. Dousset Virginie,
Chef de service de l'unité de coordination de la douleur au CHU de Bordeaux, *juge*

Mr. Buscaylet,
Juriste, *juge*

Remerciements

Je voudrais remercier en premier lieu ma directrice de thèse, le Dr Véronique Michel, pharmacien et maître de conférences à l'Université de Bordeaux, pour m'avoir accompagné, dirigé, conseillé durant toute la période de réalisation de ce travail. Vos nombreuses relectures et corrections ont permis à cette thèse de voir le jour.

Merci au Dr Virginie Dousset, neurologue et chef de service de l'unité de coordination de la douleur du CHU de Bordeaux. Merci de juger mon travail, il était important pour moi d'avoir l'avis d'un expert dans le domaine. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé.

Merci au Dr Julie Bébot, pharmacien d'officine, pour ton accompagnement lors de mon stage de 6^{ème} année. Tu es un super pharmacien, je ne garde que des bons souvenirs de nos 6 mois passés ensemble. Travailler avec toi fut un vrai plaisir et j'envie tes futurs collègues.

Merci à M. Fabien Buscaylet, juriste et représentant de l'Association Française Contre l'Algie Vasculaire de la Face (ou AFCAVF). Je tiens à te remercier pour ta venue au stand avec moi et nos petits tours de rondes chez les laboratoires. Je ne peux pas te remercier sans avoir une pensée pour nos confrères n'ayant pas pu venir à ce congrès. Je tiens également à remercier l'association en elle-même de ce qu'elle fait pour les patients, pour ce qu'elle m'a apporté pour cette thèse mais également comme soutien lorsque j'étais en période de crise. Et donc par conséquent, un gros merci à Patrick Fouchier, votre secrétaire qui est collé à son téléphone, toujours prêt à me donner des contacts, des conseils et des encouragements.

Merci les copains, copines, Agathe, Fanny, Grégory, les Laura, Maëva, Marina, Solène. Merci pour les bons moments passés ensemble.

Merci Marie O pour ces années associatives à tes côtés, tous ces événements et ces organisations. Cela m'a beaucoup apporté de travailler avec toi.

Un grand merci à Clément pour l'accueil chez toi environ 360 jours dans l'année. Pour les lendemains de soirées également parce qu'avec toi ça ne s'arrêtait jamais. Merci aussi à

Damien, pour ta terrasse, ton colocataire, tes voisins, ta douce folie. Jean, tu es celui qui a le plus évolué, et je me demande si tu as une 3^{ème} évolution, si oui ça me fait peur. Merci à Louis, pour le blond éclatant de tes cheveux. Merci à tous, les soirées en terrasse avec vous me manquent.

Merci également à Anthony, petit par la taille mais grand d'une part par les années d'études et d'une autre part par tes talents d'hôte durant ma période de stage. Aurélien, pour les soirées chez toi et les boîtes, merci grand fou. Hadrien, merci d'avoir été mon binôme, on a sacrement bien rigolé en TP, tout comme à l'association ou en évènement. Loïc, pense à prendre un casque en soirée. Olivier, tout ce qui me vient c'est que tu es un sacré garnement, trop de chose à dire mais pas assez de mots. Donc juste merci l'ami. Merci à tous pour la danse du doigt au local comme au national.

Merci à Clara, pour ton soutien quotidien durant mes études comme dans la vie active. Merci pour tes talents de cuisinière, mon IMC ne te remercie pas. Tu es d'un soutien sans faille et une compagne admirable, je ne t'en remercierai jamais assez. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble à la fac, à l'association, chez toi, chez moi, en vacances etc. Chaque jour est un plaisir quand je le passe avec toi et j'espère encore en passer beaucoup.

Merci à ma mère, qui a toujours été un soutien inconditionnel. Tu m'as toujours encouragé dans mes décisions et soutenu dans mes actes. Tu as toujours été ma plus grande confidente et tu le resteras. Merci pour ton amour et toute ton affection.

Merci à mon père, si je suis l'homme que je suis aujourd'hui, c'est parce que j'ai eu le meilleur des modèles. Merci pour tout papa.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	5
Abréviations.....	9
Liste des figures.....	13
Liste des tableaux.....	15
Liste des annexes	17
I. Présentation de la maladie	19
A. Historique de la maladie	19
B. Définition et classification	21
1. Définition	21
2. Classification	25
C. Aspects cliniques.....	26
D. Diagnostic	31
1. Critères diagnostiques	31
2. Diagnostic différentiel.....	33
a. Démarche du praticien : interrogatoire.....	34
b. Examens complémentaires	40
3. Délais de diagnostic	41
a. La cyclicité	43
b. Les auras.....	43
c. L'unilatéralité de la douleur	43
d. Mauvais diagnostic différentiel	44
E. Epidémiologie	45
1. Incidence et prévalence	45
2. Balance homme/femme	48
3. Âge d'apparition de la maladie	49
F. Impact de la maladie	52
1. Qualité de vie	53
a. Le test SF-36	53
b. Le test MSQ 2.1	57
d. Le test MIDAS	59
e. Le test HAD	60
f. Ensemble d'études sur les fonctions cognitives et l'aspect psychosocial	61
g. Impact sur la population féminine	62
h. Changements de vie	63
2. Conséquences économiques	65
a. Conséquences indirectes.....	65
b. Conséquences directes.....	68
i. Etude d'un cas	68
ii. Résultats généraux	70
3. Cas des AVF réfractaires	72
G. Facteur déclencheurs/risques	77
1. Le tabac.....	78
2. L'alcool	80
3. Le sommeil.....	82

4.	Autres.....	84
a.	Facteurs retrouvés dans la littérature	84
b.	AVF et sexe féminin	85
c.	Facteurs retrouvés sur les forums de patients	89
i.	Aliments.....	89
ii.	Activité physique	90
iii.	Café.....	91
iv.	Drogues illégales.....	91
II.	Physiopathologie de la maladie	95
A.	Bases neurophysiopathologiques	95
1.	Systèmes nerveux central et périphérique	95
2.	Structure et fonction des neurones	97
a.	La cellule nerveuse	97
b.	La synapse	98
c.	Le neurotransmetteur	99
3.	Tronc cérébral et nerfs crâniens	99
4.	Système nerveux autonome	100
a.	Système sympathique	101
b.	Système parasympathique	102
5.	L'hypothalamus.....	102
6.	Système trigéminal	104
a.	Anatomie du trijumeau	104
b.	Complexe sensitif du trijumeau.....	106
7.	Mécanisme de la nociception	107
a.	Déclenchement du signal douloureux.....	107
b.	Fibres mises en jeu et sensibilisation (hyperexcitabilité)	108
c.	Contrôle segmentaire.....	110
d.	Contrôle d'origine supra-segmentaire	111
i.	Les voies ascendantes.....	112
ii.	Les structures cérébrales.....	112
iii.	Les voies descendantes	113
e.	Rôle de l'hypothalamus	115
i.	Hypocrétines.....	115
ii.	Dopamine	116
B.	Eléments de physiopathologie	118
1.	Introduction	118
2.	Acteurs principaux dans la physiopathologie de l'AVF	119
a.	Neuromédiateurs	119
b.	Système trigéminovasculaire	119
c.	Le système nerveux autonome	122
i.	Description du système extrinsèque	122
ii.	Signes autonomiques.....	122
d.	L'hypothalamus	124
i.	Argument clinique : cyclicité des crises	125
ii.	Modification des concentrations en hormones et neurotransmetteurs.....	125
iii.	Immunohistochimie.....	127
iv.	Imagerie médicale	127
v.	Réponse de l'AVF au traitement.....	128
3.	Inflammation neurogène et vasodilatation	129
4.	La photophobie.....	132
5.	Génétique	137
a.	Les études épidémiologiques	138
b.	Le polymorphisme de HCRTR2	140
c.	Transmission génétique	141

III. PRISE EN CHARGE	143
A. Historique des traitements.....	143
B. Traitements médicamenteux	144
1. Traitement de la crise	144
a. Oxygène.....	146
i. Utilisation de l'oxygénothérapie.....	146
ii. Historique et évolution de l'utilisation de l'oxygénothérapie	150
iii. Hypothèses des mécanismes d'action de l'oxygénothérapie.....	152
b. Sumatriptan en injection sous-cutanée.....	155
i. Rappel sur le remboursement des médicaments.....	156
ii. Place dans la stratégie de prise en charge.....	157
iii. Pharmacocinétique.....	157
iv. Effets indésirables.....	158
v. Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	158
vi. Pharmacodynamie.....	159
c. Autres traitements de la crise	160
i. Dérivé de l'ergotamine	160
ii. Triptan	160
iii. Lidocaïne.....	161
iv. Somatostatine et octreotide.....	161
2. Traitement transitionnel.....	163
3. Traitement de fond	165
a. Vérapamil	167
i. Place dans la stratégie de prise en charge.....	167
ii. Schéma thérapeutique	167
iii. Pharmacocinétique.....	168
iv. Effets indésirables.....	169
v. Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	169
vi. Pharmacodynamie.....	170
b. Lithium.....	171
i. Place dans la stratégie de prise en charge.....	171
ii. Schéma thérapeutique	171
iii. Pharmacocinétique.....	172
iv. Effets indésirables.....	172
v. Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	173
vi. Pharmacodynamie.....	173
c. Autres traitements	174
C. Traitement non médicamenteux des AVF réfractaire	177
1. La chirurgie.....	179
2. Bloc stéroïdien et anesthésique.....	179
3. Neuromodulation.....	179
a. Stimulation du nerf grand occipital	180
b. Stimulation de l'hypothalamus.....	181
c. Stimulation du ganglion sphéno-palatine.....	182
d. Stimulation du nerf vague	184
D. Populations à risque.....	184
1. Femme enceinte ou allaitante	184
a. Traitements de crise	185
i. Sumatriptan	185
ii. Zolmitriptan	186
iii. Oxygénothérapie	186
iv. Lidocaïne.....	186
v. Ergotamine	187
b. Traitements de fond.....	187
i. Vérapamil.....	187
ii. Lithium	188

iii.	Méthysergide.....	188
iv.	Corticostéroïdes.....	189
v.	Topiramate	189
vi.	Gabapentine	190
vii.	Acide valproïque.....	190
c.	Stratégie thérapeutique	190
i.	Grossesse.....	190
ii.	Allaitement	191
2.	Enfant.....	191
3.	Personnes âgées	192
E.	Perspectives thérapeutiques.....	193
1.	LSD/psilocybine et leurs dérivés non hallucinogènes.....	193
2.	Anticorps monoclonaux.....	199
3.	Demi-dose de sumatriptan	199
F.	Risque de céphalée chronique quotidienne par abus médicamenteux.....	199
G.	Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'AVF	202
1.	Carnet, calendrier de crise et application smartphone.....	203
2.	Associations de patients	205
3.	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé	206
4.	Thérapies alternatives.....	208
a.	Acupuncture	209
b.	Homéopathie.....	211
c.	Traitement de l'apnée du sommeil	211
d.	Utilisation de plantes.....	212
e.	Autres approches	215
	Conclusions et perspectives.....	217
	Annexes	219
	Bibliographie.....	235

Abréviations

- AA : Acide Aminé
- AAH : Allocation Adulte Handicapée
- ACC : Cortex Cingulaire Antérieur
- ACh : Acétylcholine
- AFCAVF : Association Française Contre l'Algie Vasculaire de la Face
- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- ARS : Agence Régionale de la Santé
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- AVF : Algie Vasculaire de la Face
- AVFC : Algie Vasculaire de la Face Chronique
- AVFCP : Algie Vasculaire de la Face Chronique Primaire
- AVFCS : Algie Vasculaire de la Face Chronique Secondaire
- AVFE : Algie Vasculaire de la Face Épisodique
- AVFEP : Algie Vasculaire de la Face Épisodique Primaire
- AVFES : Algie Vasculaire de la Face Épisodique Secondaire
- BOL : 2-Bromo Diéthylamide d'acide Lysergique
- BPDOUM : Bonnes Pratiques de Dispensation à Domicile de l'Oxygène à Usage Médical
- Ca_v : Canal Calcique Voltage Dépendant
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CCQ : Céphalée Chronique Quotidienne
- CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide
- CIDN : Contrôle Inhibiteur Diffus induits par des stimulations Nociceptives
- CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
- CRP : Protéine C Réactive
- CTA : Céphalée Trigémino-Autonomique
- DMT : Diméthyltryptamine

- ECG : Électrocardiogramme
- GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique
- HAD : Hospital Anxiety and Depression
- HCRTR1/2 : Récepteur à l'Hypocrétine 1/2
- HDI : Headache Disability Inventory
- HIT-6 : the Headache Impact Test
- ICHD : International Classification of Headache Disorder
- IgE : Immunoglobuline E
- IgG : Immunoglobuline G
- IHS : International Headache Society
- IM : Intra-Musculaire
- IRM : Imagerie à Résonance Magnétique
- IV : Intra-Veineuse
- LC : Locus Coeruleus
- LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
- LSA : Amide de l'Acide Lysergique
- LSD : Diéthylamide d'acide Lysergique
- MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
- MIDAS : Migraine Disability Assessment
- MSQ 2.1 : the Migraine Specific Quality of life questionnaire
- NKA : Neurokinine A
- NO : Monoxyde d'Azote
- NOs : NO Synthase
- NPY : Neuropeptide Y
- ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
- PACAP : Pituitary Adenylate Cyclase Activation Polypeptide
- PET : Tomographie par Émission de positrons
- PH : Hypothalamus Postérieur
- PPG : Ganglion Sphéno-palatin
- PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index
- rCBF : Circulation Sanguine Cérébrale Régionale

- RCPG : Récepteur Couplé aux Protéines G
- RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
- RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
- RVM : Médulla Rostroventromédiale
- SC : Sous Cutané
- SCG : Ganglion Cervical Supérieur
- SF-36 : the Short Form Health Survey
- SFEMC : Société Française d'Étude des Migraines et des Céphalées
- SG : Substance Gélatineuse de Rolando
- SGPA : Substance Grise Péri-Aqueducal
- SNC : Système Nerveux Central
- SNP : Système Nerveux Périphérique
- SP : Substance P
- SSC : Cortex Somato-Sensoriel
- SSN : Noyau Salivair Supérieur
- SUNA : Short lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with cranial Autonomic symptoms
- SUNCT : Short lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing
- T : Corne postérieure de la moëlle
- TCC : Complexe Trigéminal Cervical
- THC : Tetrahydrocannabinol
- TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloïd 1
- TSH : Thyroestimuline
- USA : United States of America
- VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

Liste des figures

Figure 1 : La leçon d'anatomie. Peinture de Rembrandt représentant Nicolas Tulp ^[2]	19
Figure 2 : Nombre d'attaques par jour chez les patients souffrant d'AVF, d'après [9]	23
Figure 3 : Heure de crise, d'après [9]	23
Figure 4 : Apparition de période active selon la période de l'année, d'après [9]	24
Figure 5 : Durée de l'aura, d'après [10]	28
Figure 6 : Délai en mois entre l'apparition de l'AVF et son diagnostic, d'après [17]	42
Figure 7 : Taux de prévalence des différentes études de la méta-analyse allemande de 2008, d'après [21]	48
Figure 8 : Pics d'apparition de l'AVF selon le sexe ^[19]	51
Figure 9 : Score de 112 patients souffrant d'AVFC au HIT-6 ^[13]	59
Figure 10 : Coûts globaux de prise en charge d'un patient sur 10 ans, d'après [37]	69
Figure 11 : Coûts détaillés des traitements d'un patient, d'après [37]	69
Figure 12 : Comparaison entre le coût direct de l'AVF et ceux de la sclérose en plaque et du diabète, d'après [36]	72
Figure 13 : Coût de la stimulation hypothalamique et économie sur les injections de Sumatriptan sur 10 ans[39]	74
Figure 14 : Comparaison de la gestion des crises pré et post intervention ^[39]	76
Figure 15 : Consommation de cigarette chez les patients souffrant d'AVF, d'après [40]	79
Figure 16 : Déclenchement des crises dues à l'alcool, d'après [40]	81
Figure 17 : Différence étude facteur déclencheur, d'après [10][13]	85
Figure 18 : Différence homme/femme, d'après [19]	88
Figure 19 : Utilisation au cours du mois, d'après [49]	92
Figure 20 : Utilisation au cours de l'année, d'après [49]	92
Figure 21 : Utilisation au cours de la vie, d'après [49]	93
Figure 22 : Effet du cannabis sur 27 patients, d'après [50]	94
Figure 23 : Schéma des méninges autour de l'encéphale humain ^[53]	96
Figure 24 : Schéma d'un neurone ^[54]	97
Figure 25 : Schéma d'une synapse ^[55]	98
Figure 26 : Schéma de noyaux des nerfs crâniens dans le tronc cérébral ^[56]	100
Figure 27 : Trajet d'une fibre du système nerveux autonome ^[57]	101
Figure 28 : Schéma des noyaux de l'hypothalamus ^[59]	103
Figure 29 : Schéma du nerf trijumeau ^[62]	105
Figure 30 : Schéma connexions du complexe du trijumeau et de ses connections ^[62]	107
Figure 31 : Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne postérieure de la moelle selon la nomenclature de Rexed ^[64]	109
Figure 32 : Schéma du "Gate Control" initialement proposée par Melzack et Wall en 1965 ^[64]	111
Figure 33 : Schéma synthétique de la physiopathologie de l'AVF ^[71]	118
Figure 34 : Syndrome partiel de Horner ^[77]	124
Figure 35 : Dosage en pg/ml de l'hypocretine 1 dans le LCR, d'après [44]	126
Figure 36 : Région du noyau trigéminal sur lesquelles se projettent les nerfs afférents oculaire ^[91]	133
Figure 37 : Risque d'AVF chez les "parents" des patients souffrant d'AVF, d'après [16]	139

Figure 38 : Risque d'AVF selon le diagnostic d'un parent, d'après [94]	140
Figure 39 : Risque d'AVF selon le polymorphisme de HCRTR2, d'après [92][95-98]	141
Figure 40 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'AVF ^[79]	154
Figure 41 : Comparaison de la formule du Sumatriptan et du Sulfamide, d'après [110][111]	159
Figure 42 : Logo ^[122]	185
Figure 43 : Quels traitements, drogues ou situation permettent de diminuer ou de faire disparaître une période active chez les patients souffrant d'AVFE ? D'après [15].....	194
Figure 44 : Quels traitements, drogues ou situation permettent une rémission chez les patients souffrant d'AVFC ? D'après [15]	194
Figure 45 : Nom et emplacement des points d'acupuncture pour l'AVF ^[135]	209

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition AVFCP et AVFCS, d'après [4][13][14]	29
Tableau 2 : Diagnostic différentiel AVF / Migraine / Névralgie du trijumeau, d'après [7]	38
Tableau 3 : Diagnostic différentiel AVF / CTA, d'après [12]	39
Tableau 4 : Différentes études épidémiologiques de l'AVF, d'après [20]	47
Tableau 5 : Ratio homme/femme selon les différentes études et années, d'après [10][13][22][23]	49
Tableau 6 : Tableau récapitulatif SF-36 et MSQ 2.1 ^[30]	58
Tableau 7 : Comparaison entre le coût direct de l'AVF et ceux de la sclérose en plaque et du diabète, d'après [36]	71
Tableau 8 : Caractéristiques et signification fonctionnelle des trois catégories de fibres sensitives contenues dans un nerf d'origine cutanée, d'après [64]	108
Tableau 9 : Puissance des neuropeptides des différents systèmes, d'après [72]	119
Tableau 10 : Risque d'AVF chez les familles de patients souffrant d'AVF ^[16]	138
Tableau 11 : Autonomie des différents types de bouteilles d'oxygène à une pression de 200 bars, d'après [104]	147

Liste des annexes

Annexe 1 : Mention des forfaits 28 et 29 sur une ordonnance d'oxygène	219
Annexe 2 : Consignes de sécurités prodiguées par l'ANSM ^[105]	220
Annexe 3 : Connaissances et compétences nécessaires au bon fonctionnement du dispositif d'oxygénothérapie	221
Annexe 4 : Cerfa n°12708*02, ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exceptions ^[107]	222
Annexe 5 : Utilisation du système d'auto-injection d'imiject ^[108]	223
Annexe 6 : Questionnaire patient	225
Annexe 7 : Calendrier de crise.....	234

I. Présentation de la maladie

A. Historique de la maladie

L'Algie Vasculaire de la Face (ou AVF) a été identifiée et décrite pour la première fois en 1641^[1] par le fameux médecin néerlandais Nicolas Tulp (1593-1674) représenté dans la peinture de Rembrandt « La leçon d'anatomie », (voir Figure 1)^[2].



Figure 1 : La leçon d'anatomie. Peinture de Rembrandt représentant Nicolas Tulp^[2]

Cette première description est concentrée essentiellement sur les symptômes des crises et non pas sur la périodicité de leur occurrence. Nicolas Tulp décrit le cas de Isaak van Halmaal, patient masculin avec une AVF^{[1][3]} : « Au début de l'été, il subissait des crises de céphalées très importantes, qui apparaissaient et disparaissaient quotidiennement à des heures fixes, avec une intensité telle qu'il ne pouvait plus supporter une telle douleur et qu'il

allait en mourir. Les crises duraient rarement plus de 2 heures. Le reste de la journée, il n'y avait ni fièvre, ni indisposition dans les urines, ni aucune irrégularité dans le pouls. Mais cette douleur récurrente persista jusqu'au 14^{ème} jour ». La description est probablement celle d'un homme avec une AVF, même si la douleur unilatérale, le larmolement et la rougeur de l'œil ne sont pas mentionnés par Tulp. Ainsi cette description ne répondrait pas aux critères de l'International Headache Society (ou IHS) de 1988, mais répondrait à ceux d'aujourd'hui^[3].

En 1745, Gerhard Van Swieten de l'école de Vienne décrit l'AVF encore plus précisément et identifie les signes accompagnant la céphalée^[1]. Il localise une douleur unilatérale dans la zone supraorbitale gauche se résolvant en quelques heures, associée à une rougeur des yeux et un larmolement. Une des plus vieilles descriptions est celle retrouvée dans un de ses carnets^[4] : « Un homme robuste, en bonne santé d'âge moyen, souffrait de douleurs qui apparaissaient tous les jours à la même heure et au même endroit (au-dessus de l'orbite de l'œil gauche), là où le nerf émerge de l'ouverture de l'os frontal. Après un court moment, l'œil gauche commence à rougir, et à se remplir de larmes. Il sent ensuite que son œil est comme doucement arraché, avec une telle douleur qu'il devient presque fou. Après quelques heures, tous ces troubles disparaissent et rien au niveau de l'œil ne semble avoir changé ». La description est sans aucun doute celle d'un patient souffrant d'AVF et ayant des signes spécifiques accompagnant la céphalée.

En 1926, le neurologue londonien Wilfred Harris (1869-1960) donne la première description complète de l'AVF^[5], qu'il appela névralgie migraineuse, (ou névralgie ciliaire si les symptômes sont localisés au niveau des yeux). Il remarque les différentes caractéristiques cliniques entre les névralgies migraineuses, les migraines et les névralgies trigéminales. Il décrit l'unilatéralité, la fréquence et les symptômes autonomiques. Il remarque également le syndrome de Horner, qu'il décrit comme le « cluster phenomnom ».

En 1939, Bayard Horton (1895-1980) décrit les crises d'AVF et une méthode de désensibilisation à base d'histamine^[5]. Horton spécule que les crises d'AVF sont une réaction anaphylactique à de l'histamine endogène. Il a donc considéré que le traitement pouvait se faire par la désensibilisation. Il décrit les douleurs seulement en 1952 ainsi que ses symptômes associés. Dans l'AVF, il voit une augmentation de la température faciale des zones

douloureuses, qui correspondaient aux branches de l'artère carotide externe. Plus tard, il voit que l'histamine peut provoquer des attaques et pense donc que le rôle pathologique de l'histamine vient de son effet vasodilatateur, donnant alors à l'AVF le nom de « céphalée histaminergique ».

Le terme « Cluster Headache » a été introduit en 1952 par Kunkle et al qui décrivent une douleur à type de « cluster » (en période) pour la première fois dans le titre d'une publication^[5]. Mais la nomenclature « migraine de Horton » et « céphalée histaminergique » ont été plus souvent utilisées initialement.

Depuis 1986, la Tomographie par Émission de Positron ou (PET Scan) a permis d'éclaircir la physiopathologie des processus neurologiques l'AVF^[1]. En particulier, en 1998, May et al mettent en évidence une augmentation de l'activité de la matière grise dans l'hypothalamus postérieur (PH) durant les crises chez les patients souffrant d'AVF^[6].

B. Définition et classification

1. Définition

Selon trois études françaises et une étude américaine faisant une description claire et concise de cette maladie, l'AVF présente des crises avec les critères suivants^[7-10] :

Ces crises se caractérisent par une douleur orbitotemporale d'intensité extrêmement sévère, strictement unilatérale, de durée variant de 15 à 180 minutes, survenant en moyenne une à trois fois par jour, associée à des signes autonomiques ipsilatéraux.

La douleur est maximale au niveau orbitaire dans 88% des cas, mais peut également irradier vers la tempe, la joue, la région infraorbitaire, la mâchoire dans 37% des cas, la narine, l'oreille dans 28% des cas. Elle peut s'étendre jusqu'au cou ou à l'épaule homolatérale dans 16% des cas. Cette douleur, rarement pulsatile, est décrite comme un broiement dans 44% des cas, un arrachement, un couteau que l'on enfonce dans l'orbite dans 85% des cas, une brûlure, un fer rouge ou un pieu. Son intensité est maximale en quelques minutes. Sa durée est en moyenne de 90 minutes. En général, il n'existe pas de fond douloureux ; cependant

dans certaines formes d'AVF, il peut y en avoir un avec une vague gêne douloureuse ou une sensation de pression dans la région orbitaire du même côté que les crises.

Les signes autonomiques ipsilatéraux associés la majorité du temps à la crise sont : larmoiement dans 91% des cas, injection conjonctivale, écoulement nasal dans 84% des cas, obstruction nasale, myosis, ptosis, sudation du front et de la face dans 59% des cas, œdème palpébral. Le larmoiement est le signe autonome le plus fréquent. Les signes autonomiques ipsilatéraux sont présents dans 95% des cas, et seuls 3% des patients n'en souffrent pas du tout. Exceptionnellement, les signes autonomiques peuvent être isolés et s'exprimer en l'absence de céphalée.

Des signes digestifs (nausées dans 36% des cas et vomissements dans 17% des cas), une osmophobie ainsi qu'une phonophobie dans 42% des cas et une photophobie dans 48% des cas sont possibles, parfois décrites comme étant homolatérales à la douleur.

Un aspect très important de cette céphalée trigéminal autonome est sa cyclicité. En effet, on observe dans l'AVF deux périodicités des crises :

- Une périodicité circadienne : la majorité des patients présente une à trois crises par 24 heures (voir Figure 2)^[9]. 82% des patients ont des crises aux mêmes heures de la journée (voir Figure 3)^[9], 48% trouvent les attaques nocturnes plus violentes, 45% ne voient pas de différence d'intensité des douleurs entre le jour et la nuit. Dans plus de la moitié des cas, il existe des crises nocturnes, qui réveillent le patient souvent à heure fixe. Dans la journée, les crises ont également tendance à survenir à horaire fixe.

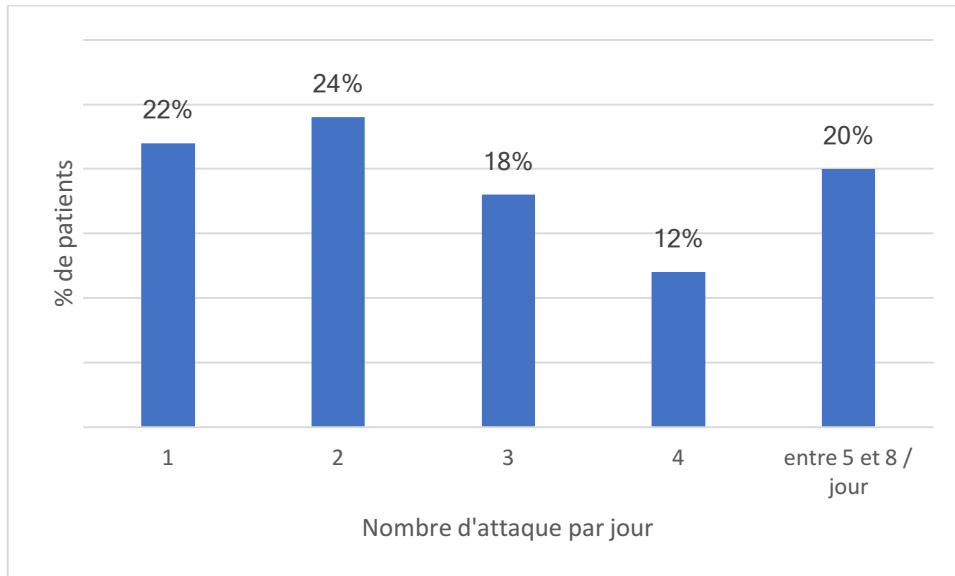


Figure 2 : Nombre d'attaques par jour chez les patients souffrant d'AVF, d'après [9]

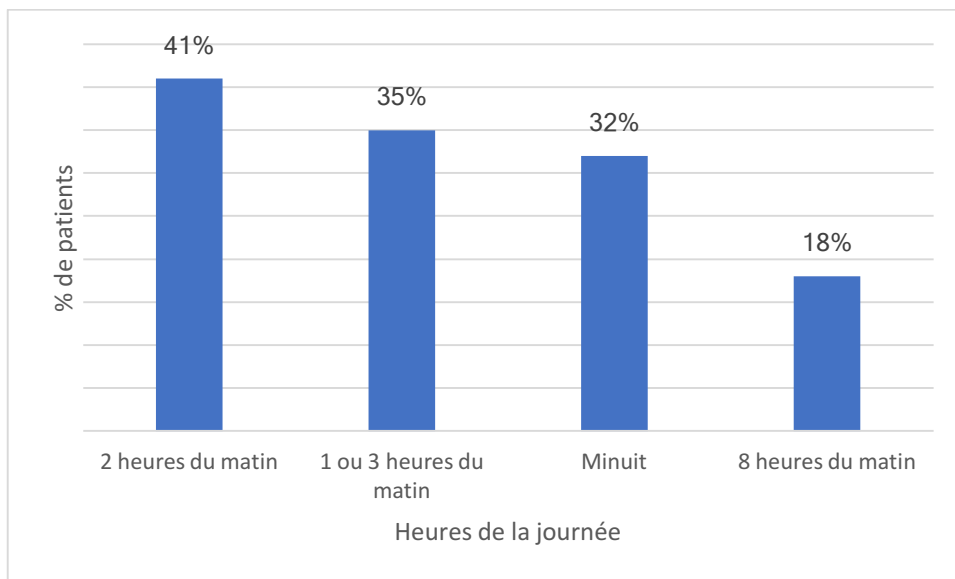


Figure 3 : Heure de crise, d'après [9]

- Une périodicité circannuelle qui permet de définir 2 types d'AVF :
 - L'AVF épisodique (ou AVFE, 80 à 90% des cas) : les crises surviennent par épisodes ou accès qui durent 2 à 8 semaines en moyenne (période active) et se reproduisent une à deux fois par an, généralement en automne et au printemps. Ce sont les périodes de l'année où il y a les changements d'heure et donc les changements de l'horloge biologique interne ainsi qu'une modification de l'exposition à la lumière (voir Figure 4)^[9]. Les durées des épisodes et des rémissions sont relativement fixes chez un patient donné.

Généralement, au début d'un épisode, les crises sont rares, parfois remplacées par une gêne ou un endolorissement au niveau du siège habituel de la douleur. Puis rapidement, elles deviennent quotidiennes, pouvant atteindre 8 par 24 heures. Ensuite, elles s'espacent pour s'arrêter définitivement en quelques jours. Des épisodes d'installation ou de fin brutale peuvent aussi s'observer. Durant les périodes de rémission, les patients peuvent avoir occasionnellement des crises isolées, ou des épisodes très brefs de 3 à 6 jours.

- L'AVF chronique (ou AVFC 10 à 20% des cas) : rare, survient soit d'emblée, soit après quelques années de forme épisodique. Les crises surviennent quotidiennement pendant plus d'une année, sans aucune période de rémission ou avec des rémissions de moins de trois mois.

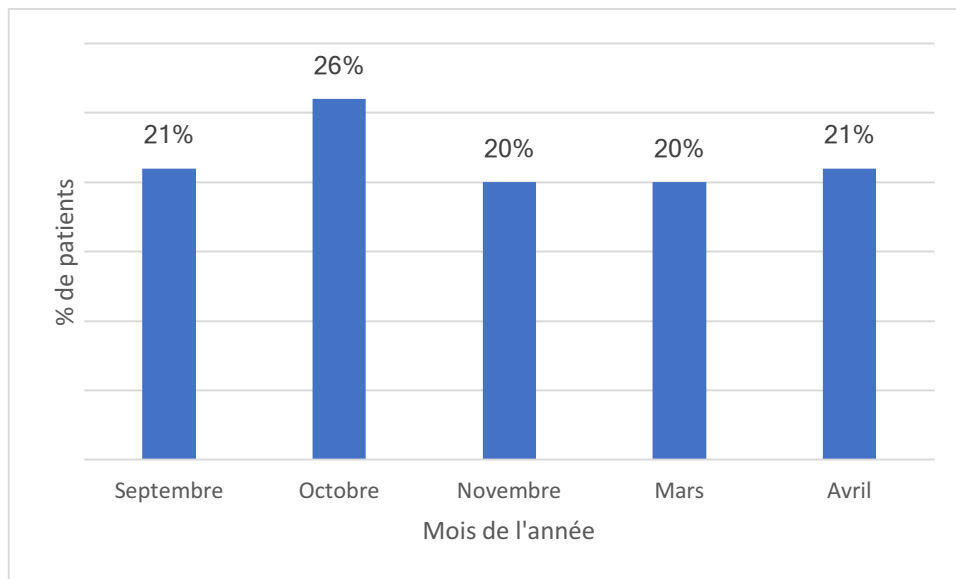


Figure 4 : Apparition de période active selon la période de l'année, d'après [9]

Durant la crise, les patients ne tiennent pas en place, et présentent un comportement d'agitation et de déambulation. En effet, contrairement à la migraine, les patients ne sont pas soulagés par le calme, le noir et le silence et il n'y a pas de fatigue. Le patient a tendance à marcher de long en large, une main cachant ou comprimant l'œil douloureux. Il est incapable de faire quoi que ce soit, et dit avoir envie de se cogner la tête contre les murs, de s'arracher l'œil ou de se jeter par la fenêtre. Durant les crises, les patients restent alertes mais sont irritables et agressifs. Seul 20% des patients restent au calme lors de leur crise, 55% secouent la tête d'avant en arrière et 50% se frappent^[10]. Avant que l'on dispose de traitements

efficaces, cette affection effroyablement douloureuse et invalidante pouvait conduire au suicide. En effet, 55% des patients ont déjà pensé au suicide, et 2% des patients ont déjà fait une tentative de suicide^[10].

2. Classification

L'AVF est une céphalée primaire. Une céphalée est définie par des douleurs de l'extrémité céphalique englobant la face^[11]. La classification internationale de l'International Classification of Headache Disorders (ou ICHD) de 1988, réactualisée en 2004 puis en 2013, oppose 2 types de céphalées :

- Primaires : ce sont de loin les plus fréquentes, et elles sont liées à une dysfonction du système nerveux central avec activation des voies douloureuses en l'absence d'autre affection causale. Elles évoluent souvent en crise paroxystique (migraine, AVF, céphalée de tension épisodique) et moins souvent sur un mode continu et quotidien (céphalée de tension chronique, migraine chronique, avec ou sans abus médicamenteux). Le diagnostic d'une céphalée primaire est clinique et est basé sur l'interrogatoire. Les examens complémentaires sont par définition normaux et ne servent qu'à écarter une cause secondaire. Bien que bénignes, les céphalées primaires ont un retentissement important sur la qualité de vie.
- Secondaires : elles sont moins fréquentes et ont des causes très diverses, dont certaines très graves (par exemple une hémorragie méningée). Elles impliquent une lésion des structures crâniennes sensibles (méninges, vaisseaux, sinus...). Toute céphalée aiguë, récente et inhabituelle doit être considérée comme secondaire et explorée d'urgence.

L'AVF appartient à la famille des Céphalées Trigémino-Autonomiques (ou CTA), et est la céphalée la plus fréquente de ce groupe. Il s'agit d'un groupe de céphalées primaires caractérisées par l'association d'une douleur unilatérale stricte siégeant dans le territoire du nerf trijumeau et de signes autonomiques ipsilatéraux, en rapport avec une activation du réflexe trigémino-autonomique^{[7][11]}. Le nom d'Algie Vasculaire de la Face est un abus de la

langue française car ce n'est pas une maladie qui implique des dysfonctions des veines ou des artères.

En dehors de l'AVF, les autres céphalées appartenant à ce groupe sont les suivantes :

- Hémicrânie paroxystique : les crises sont brèves (2 à 45 minutes) et fréquentes (5 à 30 par jour) et disparaissent totalement sous indométacine à des doses allant de 50 à 200mg par jour. Il y a une forte prépondérance féminine (7 femmes pour 1 homme). Comme dans l'AVF, il existe des formes épisodiques et des formes chroniques.
- Hémicrania continua : la douleur est unilatérale fixe, quotidienne et permanente, crânienne et/ou faciale, et s'accompagne d'exacerbations d'allure migraineuse, et de crises avec symptômes trigémino-autonomiques. On retrouve parfois des pics de douleurs brefs et localisés dits « en coups de poignard ». La douleur disparaît en quelques jours sous indométacine à la dose de 50 à 200mg par jour. Cette efficacité spectaculaire constitue un critère indispensable au diagnostic.
- SUNCT/SUNA : (Short lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing / Short lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with cranial Autonomic symptoms) : les crises sont très intenses, toujours accompagnées d'un larmoiement et d'une injection conjonctivale, qui surviennent par crises brèves (moins de 3 minutes) et fréquentes (3 à 200 par jour, souvent par salve) lors d'épisodes de quelques jours à quelques mois, une à deux fois par an.

C. Aspects cliniques

Les principaux symptômes de la céphalée dans l'AVF ont été décrits dans la partie définition. Mais d'autres symptômes, décrits ci-dessous peuvent accompagner ou précéder les crises.

- Crise à bascule :

Les crises d'AVF sont strictement unilatérales. Cependant, il peut exister des crises à bascule, c'est-à-dire qu'au sein d'une même période active ou bien entre différentes périodes actives,

il peut y avoir un changement de côté de la douleur^[8]. Cela implique que la douleur peut être un jour à droite et un autre jour à gauche, mais cela reste rare.

Trois études se sont intéressées à ce phénomène et ont voulu le quantifier. La première étude est anglaise et date de 2002^[4]. Elle dénombre 18% de crises à bascule au sein de la même période active et 18% entre deux périodes actives. Elle met également en évidence que 60% des patients ont leurs crises à droite contre 38% des patients qui les ont à gauche et 2% considèrent avoir autant de crises d'un côté que de l'autre. La seconde étude est américaine et date de 2012^[10]. Elle dénombre 8% de crises à bascule au sein de la même période active et 31% entre deux périodes actives. Elle met également en évidence que 49% des patients ont leurs crises à droite contre 44% des patients qui les ont à gauche et 3% considèrent avoir autant de crises d'un côté que de l'autre. La troisième étude est française et date de 2014^[12]. Elle dénombre 15% de crises à bascule, et montre que la forme épisodique ou chronique n'influence pas ce pourcentage.

- Fond douloureux/Allodynie :

42% des patients parlent d'un état douloureux constant entre les crises qui montrerait éventuellement une sensibilisation centrale similaire à l'allodynie^[13]. Il s'agit d'une augmentation de la sensibilité aux neurones centraux de la douleur qui réagissent aux informations provenant de la peau et des structures intracrâniennes. Cela provoque une réponse douloureuse à des stimuli normalement indolores. Par contre, ce fond douloureux est principalement retrouvé dans la forme chronique de l'AVF^{[12][14]}.

- Aura :

Différentes études ont mis en évidence la présence d'auras chez les patients souffrant d'AVF.

La première étude est française et date de 2011^[8]. Elle montre que 20% des patients souffrant d'AVF présentent des auras, dont l'expression essentielle est visuelle. Elles sont retrouvées aussi bien dans les formes épisodiques que chroniques.

La seconde étude est anglaise et date de 2002^[4]. Elle montre que 14% des patients souffrant d'AVF ont des symptômes d'aura semblables à ceux d'une migraine, avant ou après leur crise. Chez ces personnes ayant des auras, 70% ont des troubles visuels. 36% des patients souffrant d'AVF qui ont une aura précédant leurs crises ont un historique de migraine, dont 40% avec aura et 60% sans aura.

La troisième étude est américaine et date de 2012^[10]. Elle montre que 21% des patients signalent des auras soit visuelles, soit sensibles, soit de langage, soit de vertiges. Cette dernière étude s'intéresse également à la durée des auras. En effet, dans plus de 92% des cas, les auras dans l'AVF durent moins de 25 minutes (voir Figure 5)^[10].

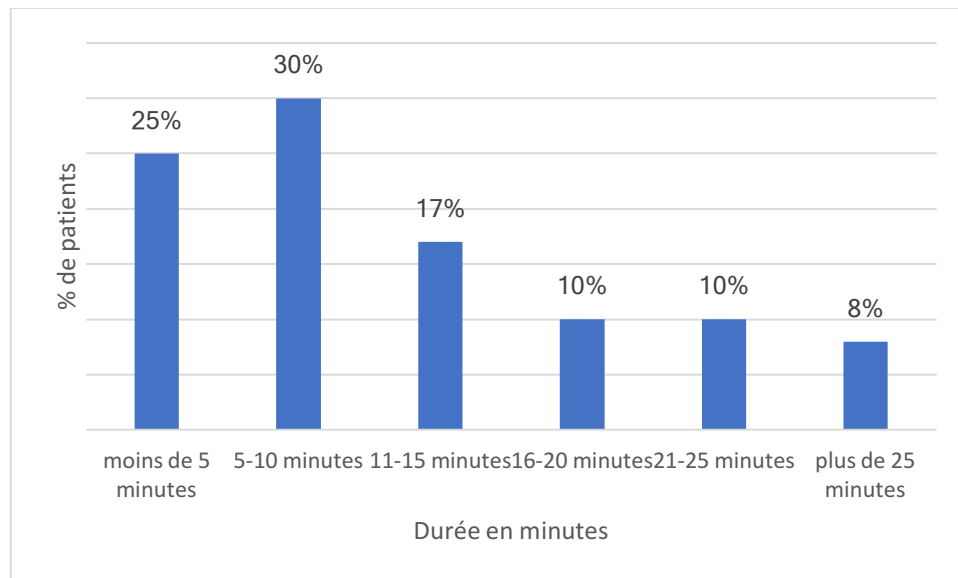


Figure 5 : Durée de l'aura, d'après [10]

Cette étude a ensuite différencié les résultats selon le sexe^[10]. Au niveau de la durée, l'aura est plus courte chez la femme. Elle dure moins de 5 minutes chez 32% des femmes contre 22% des hommes. De plus, sa nature est également différente chez les deux sexes. L'aura est plus souvent visuelle chez les hommes (22% vs 19%). Chez la femme, ce sera plutôt des auras comportant des troubles du langage (13% vs 6%) et des auras émanant du tronc cérébral comme des troubles de la conscience, de l'équilibre et de la vision (17% vs 8%)^[10].

- Modification de la périodicité circannuelle :

Il est également important de parler de la possibilité de modification de la cyclicité annuelle des crises. L'AVF, que ce soit dans sa forme épisodique ou chronique, est une affection qui dure souvent toute une vie, bien que la maladie s'observe rarement après l'âge de 75 ans. Il peut exister des passages d'une forme épisodique à une forme chronique et vice versa. Une AVF chronique secondaire à une AVF épisodique va s'appeler une AVF chronique secondaire (ou AVFCS). Lorsque l'AVF chronique est directement chronique, il va s'appeler AVF chronique primaire (ou AVFCP). C'est la même chose pour l'AVF épisodique : si celui-ci est secondaire à

une AVFC, il va s'appeler AVF épisodique secondaire (ou AVFES), et s'il est directement épisodique il va s'appeler AVF épisodique primaire (ou AVFEP).

Une étude française de 2003 portant sur 189 patients suivis sur une durée moyenne de 17 ans (10 à 54 ans) a montré que^[7] :

- 80 % des formes épisodiques restaient épisodiques
- 13 % des formes épisodiques devenaient chroniques
- Un peu plus de 6 % évoluaient vers une forme combinée où alternent des phases chroniques et épisodiques

Les formes épisodiques ont tendance à s'aggraver avec le temps mais l'inverse peut également se voir :

- 53% des formes chroniques restaient chroniques
- 30% des formes chroniques devenaient épisodiques
- 14% des formes chroniques évoluaient vers une forme combinée

Une seconde étude française de 2007 a comparé ses résultats à ceux de différentes études pour connaître la répartition d'AVFCP et d'AVFCS (voir Tableau 1)^{[4][13][14]}. On y voit que les AVFC sont généralement primaires dans la majorité des cas^[13].

Études	AVFCP	AVFCS
Kunkel and Frame 1994	64%	36%
Donnet et al 2007	46%	54%
Bahra et al Angleterre 2002	63%	37%
Favier et al Pays Bas 2004	64%	36%

Tableau 1 : Répartition AVFCP et AVFCS, d'après [4][13][14]

Dans une étude américaine de 2015^[15], un questionnaire en ligne a été envoyé à 496 personnes atteintes d'AVF. Les réponses obtenues ont permis de définir que, parmi ces patients :

- 63,1% sont des AVFEP
- 15,5% sont des AVFCP
- 4% sont des AVFES
- 15,7% sont des AVFCS
- 1,6% ne savent pas

L'étude française de 2007^[13] a permis de mettre en évidence les différents âges d'apparition de l'AVF chronique selon qu'il soit primaire ou secondaire à une AVF épisodique. Les résultats montrent que l'âge d'apparition de l'AVF chronique secondaire est plus tardif que celui de l'AVF chronique primaire, ce qui paraît logique car l'AVFCS est dû à une chronicisation de l'AVFE. Dans cette étude, le passage d'épisodique à chronique se fait à 38,1 ans. L'apparition d'AVFCP se fait à 32,6 ans.

Une étude des Pays Bas en 2005^[14] a permis de lister les différents facteurs prédictifs du passage d'AVF épisodique à chronique, mais également du passage d'AVF chronique à épisodique. Les 3 facteurs prédictifs du passage d'AVFE à AVFC sont :

- La durée de la maladie : 20,5% des AVFE qui ont été AVF pendant plus de 20 ans sont passés AVFC, alors que seulement 9,4% des AVFE qui ont été AVF pendant moins de 20 ans sont passés AVFC.
- Un début d'AVF tardif est prédictif d'un passage AVFE à AVFC, avec un début à 27,1 ans pour l'AVFE et 34,9 ans pour l'AVFCS.
- Le sexe masculin : on compte dans l'AVFCS 9,1% de femmes contre 13,6% d'hommes.

Plus de patients souffrant d'AVFCS rapportent des périodes de crises de plus de 8 semaines avant de devenir chroniques. Par ailleurs, plus de patients souffrant d'AVFCS rapportent des périodes de rémission inférieures à 6 mois. Enfin, plus de patients souffrant d'AVFCS rapportent plus d'une période de crise par an avec plus de crises sporadiques entre ces périodes actives.

Les 4 facteurs prédictifs du passage de l'AVFC à l'AVFE sont :

- L'utilisation de traitement prophylactique : 56% des AVFES prenaient une prophylaxie
- Un début d'apparition d'AVF récent, 26 ans pour l'AVFES et 35 ans pour l'AVFCP.
- La durée de la maladie : si elle est de plus de 20 ans, il y a plus de passage de l'AVFC à l'AVFES. Effectivement, seuls 46,6% des AVFC ont une maladie plus vieille que 20 ans.
- Le sexe masculin : tous les AVFES sont des hommes.

D. Diagnostic

1. Critères diagnostiques

Pour le moment, le diagnostic de l'AVF repose uniquement sur l'interrogatoire du patient sur la symptomatologie. L'ICHD utilise des critères diagnostiques non ambigus, précis et avec peu de place pour l'interprétation.

Le diagnostic positif de l'AVF repose sur l'interrogatoire et le recueil des critères diagnostiques de l'ICHD version 3 (ICHD-3) :

-A : Au moins 5 crises répondant aux critères B à D

-B : Douleur sévère à très sévère, unilatérale, orbitaire, sous-orbitaire et/ou temporale durant 15 à 180 minutes (sans traitement)

-C : L'un des éléments suivants ou les deux :

- Au moins un des signes/symptômes suivants du même côté que la douleur :
 - Injection conjonctivale et/ou larmoiement
 - Congestion nasale et/ou rhinorrhée
 - Œdème palpébral
 - Transpiration du front et/ou de la face
 - Rougeur du front et/ou de la face
 - Myosis et ptosis
- Syndrome sans repos ou une agitation

-D : Fréquence des crises comprise entre une fois tous les deux jours et huit par jour en période active

-E : N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

Une fois le diagnostic de l'AVF confirmé par les critères de l'ICHD-3, il faut définir la forme épisodique ou chronique de l'AVF.

Pour le diagnostic de l'AVFE :

-A : les crises correspondent à l'ensemble des critères de l'AVF

-B : les périodes durent de 7 jours à 1 an, et sont séparées par des rémissions d'au moins trois mois. Ces périodes durent généralement entre 2 semaines et 3 mois.

Pour le diagnostic de l'AVFC :

-A : les crises correspondent à l'ensemble des critères de l'AVF

-B : absence de rémission pendant 1 an ou plus, ou avec des rémissions durant moins trois mois.

Il y a 2 types d'AVFC :

- Primaire : apparition directe d'une AVF répondant aux critères diagnostiques d'une AVF chronique
- Secondaire : évolution d'une AVF répondant aux critères diagnostique d'une AVF épisodique en une AVF répondant aux critères diagnostique d'une AVF chronique.

L'ICHD-3 est la dernière version en date qui reprend les critères de la « *classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain* » de 1988. Les critères diagnostiques de l'AVF ont quelque peu évolué depuis la 1^{ère} version de la classification de 1988^[16] :

- Syndromes sans repos et d'agitation ont été additionnés à la liste des symptômes associés à la crise d'AVF. Auparavant, le diagnostic nécessitait que la douleur soit accompagnée de symptômes autonomiques ipsilatéraux. A présent, en présence d'un syndrome sans repos et/ou d'agitation, les symptômes autonomiques ne sont pas indispensables pour poser le diagnostic.
- L'intervalle de temps sans douleur est passé de 14 jours à au moins 3 mois pour les AVFE.

- L'intervalle de temps sans douleur est passé de moins de 14 jours à moins de 3 mois chez les AVFC.
- Les AVFC ne sont plus divisés en « Algie Vasculaire de la Face Chronique Primaire » et « Algie Vasculaire de la Face Chronique Secondaire à une Algie Vasculaire de la Face Episodique ».
- Les symptômes qui ressemblent à une AVF mais qui ne répondent pas à tous les critères diagnostiques sont considérés comme AVF probable.

Dans certains cas d'AVF, les symptômes autonomiques sont absents. Il existe une très large palette d'AVF. Certains patients sont diagnostiqués AVF sans même avoir de douleur. Cependant, le diagnostic d'AVF est dans la plupart des cas évident, tant la symptomatologie est stéréotypée et repose essentiellement sur l'interrogatoire du patient afin de voir s'il répond aux différents critères de l'ICHD-3. Néanmoins, un critère supplémentaire est un examen neurologique normal. Un résultat d'imagerie médicale permet également d'exclure des pathologies vasculaires.

2. Diagnostic différentiel

Ce diagnostic différentiel entre l'AVF et les autres CTA est généralement l'affaire de spécialistes. Deux études se sont intéressées aux spécialités des praticiens qui ont effectué le diagnostic d'AVF.

Selon une étude américaine de 2012^[10], les médecins prescripteurs sont :

- Généraliste : 34%
- Spécialiste non neurologue : 52%
- Neurologue : 22%

Selon une étude italienne de 2014^[17], les médecins prescripteurs sont :

- Neurologue : 56%
- Médecin exerçant au sein d'un centre spécialisé dans la céphalée : 44%

Par contre dans cette étude, 22% des patients s'étaient déjà auto-diagnostiqués grâce à l'aide de différents outils comme internet, les associations de patients et la lecture scientifique. Ils ont juste eu confirmation par un spécialiste.

Il est particulièrement difficile de définir la spécialité de la personne ayant effectué le diagnostic. Ainsi pour l'étude italienne, pour être inclus dans l'étude, il fallait absolument avoir été diagnostiqué soit par un neurologue soit par un spécialiste exerçant dans un centre spécialisé dans la céphalée (ce sont généralement des neurologues). Il y a donc un biais très important. On voit donc que les résultats des deux études sont très différents.

Certains patients souffrant d'AVF allèguent des prodromes, notamment des troubles de l'humeur ou de la concentration. De même, des signes d'accompagnement, tels que les nausées, vomissements, photo/phonophobie peuvent être observés au cours des crises. Cette photophobie est généralement homolatérale à la douleur. Ces signes d'accompagnement similaires à la migraine sont généralement responsables d'une erreur de diagnostic et provoquent donc du retard dans la prise en charge adaptée de l'AVF^[12].

Pour le diagnostic différentiel, il faut procéder par étapes, avec deux aspects très importants à respecter^[12] :

- Ecarter une céphalée secondaire (urgence) : en effet, des pathologies vasculaires, tumorales, infectieuses ou inflammatoires peuvent parfois s'exprimer par des céphalées ayant une sémiologie évocatrice d'AVF
- Distinguer l'AVF des autres céphalées primaires

a. Démarche du praticien : interrogatoire

La démarche du praticien afin de diagnostiquer une céphalée primaire est la suivante^[11] : En l'absence de marqueur biologique ou radiologique, le diagnostic est clinique, basé sur l'interrogatoire avec l'aide des critères ICHD-3 et sur la normalité de l'examen clinique.

Le praticien va devoir démarrer son entretien avec un interrogatoire :

- Quand a démarré votre céphalée actuelle ? (Heure, jour, semaine : céphalée récente/aiguë et en mois ou année pour les céphalées chroniques)

- Avez-vous déjà eu ce même type de céphalée auparavant ? (Céphalée inhabituelle ou nouvelle crise chez un patient ayant eu une céphalée primaire)

La réponse à ces questions permet de distinguer les céphalées « aiguës » récentes et inhabituelles, des céphalées chroniques habituelles.

-Si le patient affirme avoir des maux de tête pour la première fois de sa vie depuis des jours, des semaines, des mois, ou si le patient rapporte des antécédents de céphalée primaire mais décrit une nouvelle céphalée différente des douleurs usuelles, une céphalée secondaire est suspectée. Toute nouvelle céphalée, inhabituelle à début progressif ou brutal, doit être explorée rapidement.

- Au contraire, si le patient affirme clairement avoir eu le même type de céphalées à plusieurs reprises depuis des mois ou des années, une céphalée primaire est la plus probable.

- Poursuite de l'interrogatoire pour les céphalées aiguës (récente et inhabituelle) : probable céphalée secondaire :

L'interrogatoire précise en premier lieu le mode de début et le profil évolutif.

« Comment a débuté le mal de tête actuel ? » (Céphalée brutale ou progressive)

« En combien de temps la céphalée a atteint son intensité maximale ? »

« Comment évolue la douleur depuis son installation ? » (Aggravation, stabilité, amélioration spontanée suivie ou non de récurrence).

L'interrogatoire précise ensuite les antécédents, les circonstances d'apparition et les caractéristiques de la douleur : intensité maximale avec l'aide de l'Échelle Visuelle Analogique allant de 0 à 10/10, type, siège, facteurs aggravants ou améliorants.

Une fois l'interrogatoire effectué un examen clinique est réalisé afin de chercher des anomalies pouvant orienter les examens complémentaires.

Pour ce qui est de l'examen général :

- Prise de la température
- Prise de la pression artérielle
- Auscultation cardiaque (recherche d'un éventuel souffle)
- Examen cutané

Pour ce qui est de l'examen neurologique :

- Recherche d'une raideur méningée
- Recherche de signes de focalisation
- Examen des pupilles (myosis/mydriases, syndrome de Claude Bernard Horner)
- Acuité visuelle et champ visuel
- Examen du fond d'œil (recherche d'un éventuel œdème papillaire par hypertension intracrânienne)
- Recherche d'un caractère postural de la céphalée (intensité en position debout puis allongée)

Pour ce qui est de l'examen locorégional :

- Palpation des artères temporales après 50 ans (maladie de Horton)
- Auscultation cervicale
- Examen des sinus, examen oculaire
- Palpation des muscles cervicaux (recherche d'éventuelles contractures)

Ces examens permettent d'orienter le diagnostic de la céphalée afin de définir s'il s'agit d'une céphalée primaire ou d'une céphalée secondaire. Les examens complémentaires vont ensuite permettre d'étayer le diagnostic. Dans tous les cas, un diagnostic de céphalée primaire ne doit jamais être posé lors d'un premier épisode chez un sujet n'ayant jamais eu mal à la tête auparavant.

- Poursuite de l'interrogatoire pour les céphalées chroniques (anciennes et habituelles) : probable céphalée primaire :

Une céphalée primaire ancienne oriente vers une céphalée primaire. L'interrogatoire doit ensuite préciser le profil évolutif de la céphalée.

- Si le patient a des crises : leurs descriptions (âge de début, durée des crises sans traitement, localisation, intensité, signe associé, facteurs déclencheurs, nombre de jours de céphalée par mois, traitements déjà utilisés et efficacité...) permettent le diagnostic du type de céphalée.

- Si le patient a une céphalée chronique ancienne et permanente, c'est la description des céphalées qui va orienter le diagnostic. Il faut cependant noter que toute modification récente d'une céphalée primaire doit faire suspecter une céphalée secondaire.

Une fois établi que le patient consulte pour des céphalées habituelles, qu'il reconnaît comme anciennes, l'interrogatoire doit ensuite préciser leurs profils évolutifs :

- Avez-vous une céphalée quotidienne et permanente ou avez-vous des crises ?

La description des caractéristiques des céphalées permet le diagnostic. L'examen clinique est normal par définition.

Pour une consultation au sujet de céphalées anciennes, habituelles, survenant moins de 15 jours par mois, par crises paroxystiques, les 2 principales causes sont la migraine et la céphalée de tension épisodique, rarement une AVF à crises peu fréquentes.

Pour une consultation au sujet de céphalées fréquentes survenant plus de 15 jours par mois, ou quotidiennes, la première étape est d'exclure une céphalée secondaire lorsque des signaux d'alertes sont présents. On distingue ensuite :

- Céphalée Chronique Quotidienne (CCQ) de courte durée : crises de moins de 4 heures, mais survenant tous les jours et comportant les céphalées trigéminales autonomiques avec en chef de file l'AVF.
- CCQ de longue durée : avec la migraine chronique, la céphalée de tension chronique, avec ou sans abus médicamenteux.

Une fois écarté le diagnostic d'une céphalée secondaire, le diagnostic va pouvoir être précisé. Le praticien va tout d'abord chercher à différencier l'AVF de la migraine et de la névralgie essentielle du trijumeau (voir Tableau 2)^[7] :

- Le diagnostic différentiel avec la crise de migraine est aisé^{[8][12]}. En effet, la migraine se différencie par des crises moins sévères, d'installation progressive mais de plus longue durée. Les signes autonomiques sont le plus souvent bilatéraux et moins intenses lorsqu'ils sont présents au cours de la crise de migraine. De plus, lors de la crise de migraine, le patient a tendance au repli et non à l'agitation motrice caractéristique de la crise d'AVF. La migraine quant à elle n'a pas de double périodicité (circadienne et

circannuelle), par contre, des signes autonomiques peuvent être présents lors de crises sévères.

- Le diagnostic différentiel avec la névralgie essentielle du trijumeau est également aisé^{[8][12]}. Cette dernière survient le plus souvent après 50 ans, et se traduit par des accès très brefs de douleur à type de décharge électrique de quelques secondes et l'existence d'une zone-gâchette. Par contre des signes autonomiques peuvent être présents lors des crises sévères.

Caractères	AVF	Migraine	Névralgie essentielle du trijumeau
Type de douleur	Broiement	Pulsatile/continue	Poignard/décharge
Sévérité	Très sévère	Modéré/sévère	Très sévère
Latéralisation	Exclusive	Fréquente	Exclusive
Côtés des crises	Constant	Bascule/bilatéral	Constant
Durée des crises	15-180 minutes	4 à 72 heures	Quelques secondes
Fréquence	1 à 8 / jour	1 à 12 / mois	1 à 300 / jour
Aura	Rares	15 à 20%	Non
Activité parasymphatique	Très fréquentes	Rares	Rares
Activité sympathique	Très fréquentes	Rares	Rares
Nausées, vomissements	Rares	Fréquents	Non

Tableau 2 : Diagnostic différentiel AVF / Migraine / Névralgie du trijumeau, d'après [7]

Une fois écartées la migraine et la névralgie essentielle du trijumeau, l'AVF devra être différencié des autres céphalées trigémino-autonomiques (Hémicrânie paroxystique, SUNCT/SUNA et Hémicrânie continua). Ce diagnostic avec les autres céphalées trigémino-autonomiques est affaire des spécialistes (voir Tableau 3)^[12]. Ces autres céphalées trigémino-autonomiques se différencient de l'AVF par des crises de durée plus courte mais avec une plus grande fréquence, par l'absence de périodicité circadienne et circannuelle, ainsi que par une

sensibilité à l'indométacine pour certaines d'entre elles (Hémicrânie paroxystique, Hémicrânia continua)^[12].

Caractères	AVF	Hémicrânie paroxystique	SUNCT/SUNA	Hémicrânia continua
Type de douleur	Broiement	Pointe acérée	Décharge	Poignard
Sévérité	Très sévère	Très sévère	Sévère	Sévère
Durée	15 à 180 min	2 à 30 min	1 à 600 sec	Continue avec des paroxysmes
Fréquence	1 à 8 / jour	1 à 40 / jour	3 à 200 / jour	5 à 12 / jour
Dysautonomie	Oui	Oui	Oui	Oui pendant les paroxysmes
Agitation	Oui	Oui	±	±
Périodicité	Oui	Non	Non	Non
Réponse à l'indométacine	±	Totale	Non	Totale

Tableau 3 : Diagnostic différentiel AVF / CTA, d'après [12]

On peut observer un syndrome très particulier et très rare qui est le « cluster tic ». Il est caractérisé par l'association d'une névralgie essentielle du trijumeau et d'une AVF. Les deux types de douleurs peuvent survenir au cours d'un même épisode, soit conjointement, soit en crises alternantes. Le contact de la zone gâchette est susceptible de déclencher une crise, soit de névralgie, soit d'AVF. On peut aussi observer une alternance entre les épisodes de névralgie essentielle du trijumeau et les épisodes d'AVF. Son diagnostic est donc difficile à faire et doit généralement être fait après plusieurs périodes actives afin de bien différencier les deux types de crises.

b. Examens complémentaires

Chez les patients ayant une céphalée primaire chronique, toute modification récente d'une céphalée ancienne et habituelle fait suspecter une céphalée secondaire. Il faudra donc faire passer au patient des examens complémentaires. Les deux examens de référence sont l'imagerie cérébrale et la ponction lombaire. Les examens sanguins contribuent rarement au diagnostic étiologique, sauf une CRP augmentée pour la maladie de Horton.

Pour l'imagerie médicale, plusieurs outils sont à disposition :

- Le scanner cérébral sans injection est le premier examen à réaliser à la recherche d'une hyperdensité spontanée (présence de sang), d'une hydrocéphalie, d'un effet de masse ou d'un œdème localisé témoignant d'un processus expansif (tumeur/abcès).
- L'Imagerie à Résonance Magnétique (ou IRM) est l'examen de choix des céphalées aiguës. Elle est plus sensible que le scanner pour toutes les lésions parenchymateuses ou hypophysaires, et pour les diagnostics de thrombose veineuse cérébrale, d'hypotension et hypertension intracrâniennes et d'hémorragie sous-arachnoïdienne. Cependant l'IRM est rarement disponible en urgence.
- L'angiographie cérébrale et cervicale par angioscanner ou angio-IRM doit être faite devant toute céphalée aiguë sans étiologie apportée par l'imagerie cérébrale et la ponction lombaire, à la recherche d'une anomalie des artères intracrâniennes et/ou cervicales.
- L'angiographie cérébrale conventionnelle est très rarement indiquée aujourd'hui. Elle reste indiquée lors d'une hémorragie sous-arachnoïdienne ou lors de la recherche d'affections vasculaires rares non visibles sur l'angioscanner ou l'angio-IRM.

Pour ce qui est de la ponction lombaire :

- Elle est normalement réalisée en première intention (avant toute imagerie cérébrale) devant un syndrome méningé fébrile, en l'absence de troubles de la conscience ou de signes neurologiques focaux.
- Elle est effectuée après un scanner normal, devant toute céphalée récente et inhabituelle brutale ou progressive, à la recherche d'une hémorragie sous-arachnoïdienne ou d'une méningite.

- Un syndrome d'hypertension intracrânienne avec un scanner cérébral normal est une indication à la ponction lombaire pour affirmer le diagnostic grâce à la mesure de pression, pour rechercher une cause méningée, et pour soulager la céphalée (soustraction de Liquide Céphalo-Rachidien (LCR)).

Il existe d'autres examens complémentaires afin d'écartier d'autres étiologies possibles :

- Examens biologiques complémentaires : recherche d'un syndrome inflammatoire ou syndrome infectieux
- Examen ophtalmique : recherche d'un œdème papillaire ou d'une pathologie ophtalmique
- Scanner des sinus et examen ORL : en cas de suspicion de pathologie ORL

Les explorations à la recherche d'une cause secondaire s'avèrent normales ou négatives chez 30 à 70% des patients explorés pour une céphalée récente inhabituelle. S'il s'agit du premier épisode, et qu'aucune cause secondaire n'est retrouvée, un diagnostic étiologique précis ne peut pas être posé. Un recul temporel est indispensable. Si l'interrogatoire met en évidence une histoire de céphalées chroniques et anciennes, une céphalée aiguë peut représenter une exacerbation ou une crise particulièrement violente d'une céphalée primaire déjà présente chez ce patient.

3. Délais de diagnostic

Une étude néerlandaise de 2003^[18] montre une moyenne de 3 ans entre les premières crises et le diagnostic d'AVF (cela va de 1 semaine à 48 ans). Une étude italienne de 2014^[17] montre une moyenne de $5,3 \pm 6,4$ ans (voir Figure 6)^[17]. Par contre, elle met également en évidence que pour 34% des patients, le délai dépassait 10 ans avec une moyenne de $12,4 \pm 6,3$ ans. Cette étude a également calculé le délai entre l'apparition de l'AVF et la première consultation dans un centre spécialisé. La moyenne trouvée est de $4,1 \pm 5,6$ ans, mais 27% des patients avaient un délai de $10,1 \pm 6,4$ ans. De plus, 37% des patients n'ont pas été correctement diagnostiqués lors de leur premier entretien dans un centre spécialisé, ce qui montre que même des spécialistes peuvent passer à côté du diagnostic.

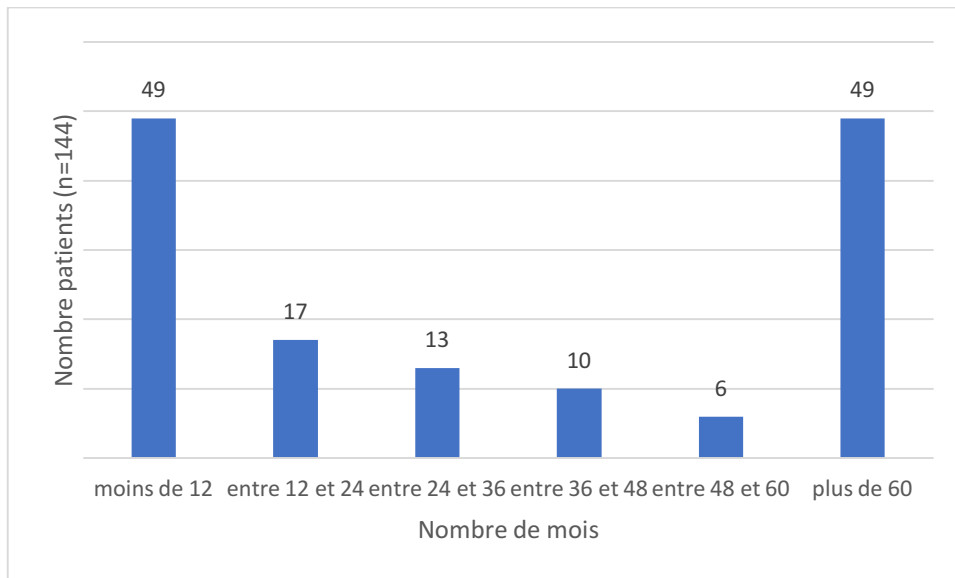


Figure 6 : Délai en mois entre l'apparition de l'AVF et son diagnostic, d'après [17]

Une étude américaine de 2012^[10] a regardé le nombre d'années nécessaires pour diagnostiquer l'AVF :

- Moins d'un an : 21% des patients
- 1 an : 25%
- Plus de 5 ans : 42%
- Plus de 10 ans : 22%

Cette étude a ensuite été reprise ultérieurement afin de comparer le délai de diagnostic chez les femmes et les hommes. Elle montre que ce délai est plus important chez la femme que chez l'homme^[19] :

- Diagnostic initial correct : 17% chez les femmes contre 23% chez les hommes. La différence est significative.
- Délais de diagnostic de plus de 10 ans : 25% chez les femmes contre 21% chez les hommes. La différence est non significative.

Cela pourrait s'expliquer en partie par le sexe ratio de la maladie, puisque cette maladie touche plus les hommes que les femmes.

Ces différentes études montrent que le délai de diagnostic est quand même très important. Toutefois, une responsabilité des patients entre également en jeu puisque l'étude italienne met en évidence que certains patients ont attendu parfois plus de 10 ans avant de se rendre dans un centre spécialisé.

- Facteurs augmentant le délai de diagnostic

a. La cyclicité

Le délai de diagnostic est dû principalement à la cyclicité des crises^{[9][18]}. Les patients souffrant d'AVFE ont un délai de diagnostic plus important que les patients souffrant d'AVFC malgré le fait que l'occurrence épisodique des attaques soit un critère majeur de diagnostic de l'AVF. En effet, un patient souffrant d'AVFE peut très bien ne pas avoir de crise pendant plusieurs mois ou années. Un autre exemple de la responsabilité de la cyclicité des crises dans le délai de diagnostic est que souvent le diagnostic est une sinusite. En effet, dans ces situations, de la prednisone est prescrite, ce qui atténue et casse les cycles de crises dans l'AVF. Les corticoïdes étant efficaces dans la sinusite, la disparition des symptômes confirme l'hypothèse de départ d'une sinusite. C'est pour cela que la sinusite est régulièrement une maladie dont le diagnostic est posé à la place de l'AVF.

b. Les auras

14% des patients ont des auras et plus de 50% souffrent de nausées, vomissements et de phono/photophobie durant les crises tout comme dans la migraine^{[9][18]}. Cela peut donc prêter à confusion lors du diagnostic.

c. L'unilatéralité de la douleur

Un autre facteur important est que dans l'ICHD, l'un des critères pour le diagnostic de l'AVF est la présence d'une « douleur unilatérale », mais cela peut porter à confusion car la douleur est bien unilatérale, elle peut cependant changer de côté pendant une période de crise chez des patients.

d. Mauvais diagnostic différentiel

Voici les différentes erreurs de diagnostics que l'on peut retrouver chez les patients souffrant d'AVF^{[10][17][18]}. Une étude italienne de 2014^[17] a mis en avant le nombre de diagnostics réalisés avant le bon :

Premier diagnostic :

- Chez 24,3% des patients : AVF
- Chez 21,5% des patients : Névralgie du trijumeau

Second diagnostic :

- Chez 70,9% des patients : AVF
- Chez 29,1% des patients : autre affection

Troisième diagnostic :

- Chez 77,4% des patients : AVF
- Chez 22,6% des patients : autre affection

Cette même étude^[17] a énuméré les différentes maladies qui peuvent être confondues avec l'AVF par les praticiens :

- Névralgie du trijumeau : 29,2%
- Migraine sans aura : 23,6%
- Sinusite : 16,7%
- Céphalée due à une hypertension intracrânienne : 5,6%
- Céphalée de tension : 5,6%
- Problème dentaire : 4,2%
- Dépression : 3,5%
- AVF probable : 2,8%

Le nombre total de diagnostics qui ont été posés avant celui d'AVF chez les 144 patients est de 206. Ce qui fait une moyenne de $2,27 \pm 0,8$ par patient en comptant le diagnostic d'AVF.

Une étude néerlandaise de 2003^[18] a également énuméré les différentes maladies diagnostiquées initialement par les praticiens :

- AVF : 22%
- Sinusite : 21%
- Migraine : 17%
- Problème dentaire : 11%

Dans cette étude, 16% des patients avaient eux-mêmes diagnostiqué leur AVF grâce à différents outils à leur disposition.

Une étude américaine de 2012^[10] a également énuméré les différentes maladies diagnostiquées initialement par les praticiens :

- Sinusite : 21%
- Migraine : 34%
- Allergie : 6%
- Problème dentaire : 5%
- AVF : 21%

E. Epidémiologie

1. Incidence et prévalence

Peu de choses sont connues de l'épidémiologie de l'AVF, puisque la plupart des données proviennent d'études de cas de patients précis et non pas d'études de population. De plus, très peu d'éléments sont connus sur l'incidence de l'AVF, à cause du faible taux de prévalence et des critères diagnostiques. Effectivement, ce faible taux de prévalence rend difficile l'obtention de données sur l'incidence et la prévalence car des échantillons importants de population sont nécessaires.

L'AVF est une maladie, dont la prévalence précise est mal connue, et considérée comme une maladie rare^[8]. Par contre, c'est la plus fréquente des céphalées trigémino-autonomiques.

Une étude épidémiologique allemande de 2007^[20] est particulièrement intéressante. En effet, les auteurs de cette étude ont calculé la prévalence de l'AVF grâce à un échantillon de population, puis ont calculé le nombre de personnes qui devraient être atteinte d'AVF en Allemagne et ont comparé ces résultats aux nombres de patients suivis en Allemagne pour une AVF. Cette étude a été effectuée sur 3425 habitants de Dortmund, âgés de 25 à 75 ans, qui ont été sélectionnés au hasard pour répondre à un questionnaire destiné à diagnostiquer des personnes souffrant d'AVF. 2291 personnes ont répondu à ce questionnaire envoyé. Sur ces 2291 personnes, 33 ont été recontactées par un neurologue pour confirmer le diagnostic d'AVF. Cela représente environ 1,44% de la population. Sur ces 33 patients, seulement 2 répondaient aux critères diagnostiques de l'AVF (prévalence de 0,15%). Pour les 31 autres, le diagnostic a été le suivant :

- Sinusite pour deux d'entre eux
- Migraine sans aura pour un
- Céphalée épisodique de tension pour les autres

Cette prévalence de 0,15% en Allemagne en 2007 correspond à une population théorique de 120 000 patients souffrant d'AVF^[20]. Mais selon la base de données allemande, seul 716 patients ont été traités pour leur AVF. Cela montre donc soit une erreur dans le calcul de la prévalence de l'AVF, soit qu'il y a énormément de patients non diagnostiqués dans la population.

Cette étude^[20] s'est également intéressée aux différentes prévalences retrouvées dans d'autres études (voir Tableau 4)^[20].

Études	Pays	Résultats
Cette étude de 2007	Allemagne	0,15% (Prévalence de 12 mois)
Ekbom et al 2006	Suède	0,15% (Prévalence d'une vie entière)
Torelli et al 2005	Italie	0,28% (Prévalence d'une vie entière)
Sjaastad and Bakketeig 2003	Norvège	0,38% (Prévalence d'une vie entière)
Tonon et al 2002	San Marino/Italie	0,056% (Prévalence d'une vie entière)

Tableau 4 : Différentes études épidémiologiques de l'AVF, d'après [20]

La prévalence de 12 mois correspond au nombre de patients souffrant d'AVF sur une année, alors que la prévalence vie entière correspond au nombre de patients souffrant d'AVF sur une période plus longue correspondant en moyenne à la durée d'une vie. On voit ainsi par exemple un écart important de résultats entre l'étude italienne de 2002 et l'étude norvégienne de 2003 (rapport de 6,8 entre ces deux études). Cet important rapport n'est pas expliqué mais pourrait impliquer des différences de mode de vie selon les pays qui augmenteraient le nombre de cas d'AVF en Norvège, ou être dû à des biais dans la sélection des patients.

Par ailleurs, une méta-analyse allemande de 2008^[21] regroupant 16 études a permis de faire un consensus sur les valeurs de prévalence et d'incidence (voir Figure 7)^[21].

- Taux de prévalence vie entière : 124 pour 100 000 personnes (0,12%) (voir Figure 6)^[21]
- Taux de prévalence sur 1 an : 53 pour 100 000 personnes

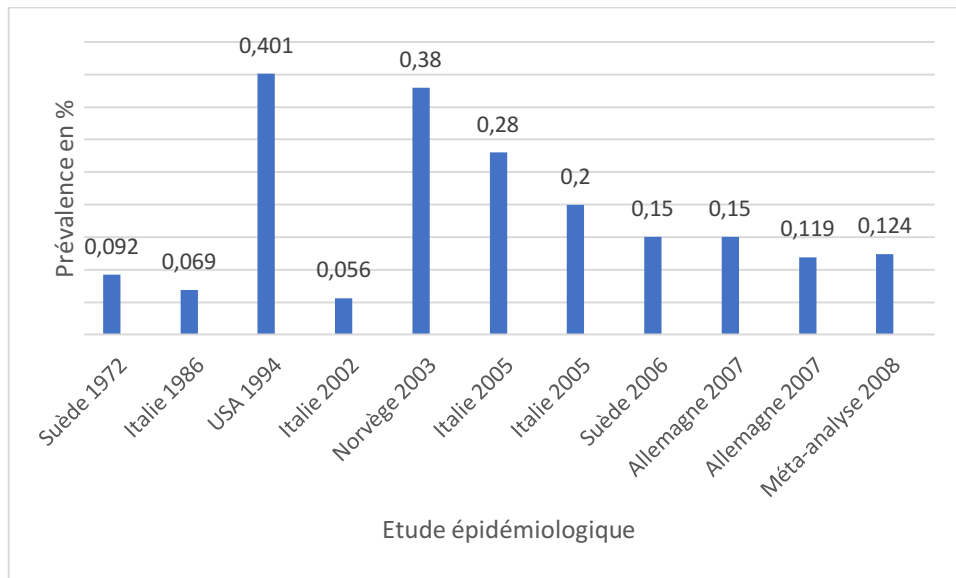


Figure 7 : Taux de prévalence des différentes études de la méta-analyse allemande de 2008, d'après [21]

Il est également important au sein même de la population de patients souffrant d'AVF de différencier les patients souffrant d'AVFE et les patients souffrant d'AVFC. Dans la majorité de la littérature, le ratio AVFE/AVFC est de l'ordre de 80%/20%. Dans la méta-analyse allemande de 2008^[21], le ratio AVFE/AVFC défini est de l'ordre de 60%/40%. On retiendra donc qu'il y a plus de patients épisodiques que de patients chroniques.

2. Balance homme/femme

Le sexe ratio de l'AVF est plus important chez les hommes que chez les femmes (voir Tableau 5)^{[10][13][22][23]}.

Études	Hommes	Femmes	Ratio
USA 1956	X	X	6,7 . 1
France 2007	X	X	4,65 . 1
Allemagne 2008	X	X	4,3 . 1
USA 2012	72%	28%	2,57 . 1
France 2015	X	X	4,3 . 1
USA 2015	73,8%	26,2%	2,82 . 1
Italie 2016	72,4%	27,6%	2,62 . 1

Tableau 5 : Ratio homme/femme selon les différentes études et années, d'après [10][13][22][23]
USA : United States of America

L'étude allemande de 2008 qui est une méta-analyse a également calculé le sexe ratio dans les sous-groupes d'AVF épisodiques et chroniques^[21] : 3,8 / 1 chez les patients souffrant d'AVFE et 15 / 1 chez les patients souffrant d'AVFC.

On voit au fil des années que la prédisposition homme/femme a tendance à s'inverser. La diminution de la prédominance masculine pourrait venir d'une meilleure reconnaissance de l'AVF chez les femmes car de nos jours elles travaillent plus et donc l'AVF peut les handicaper dans leur vie professionnelle, ce qui permet d'augmenter le nombre de diagnostics. Un lien avec le tabac a également été établi. En effet, au fil des années, les femmes fument de plus en plus et le tabac est un facteur de risque de la maladie (cf paragraphe Facteurs de risque).

3. Âge d'apparition de la maladie

L'âge d'apparition de l'AVF est en moyenne de $30,2 \pm 13,8$ ans^[23] :

- $30,1 \pm 13$ ans pour les hommes
- $30,4 \pm 15,7$ ans pour les femmes

La répartition des patients souffrant d'AVF selon les différents intervalles d'âge est la suivante^[10] :

- <20 ans : 0.6%
- 21-30 ans : 12%
- 31-40 ans : 27%
- 41-50 ans : 34%
- 51-60 ans : 21%
- >60 ans : 5%

L'âge d'apparition de l'AVF selon les différents intervalles d'âges sans différenciation du sexe^[10] est le suivant :

- <20 ans : 35%
- 21-30 ans : 36%
- 31-40 ans : 16%
- 41-50 ans : 10%
- >51 ans : 3%

Le plus jeune patient ayant été jusqu'à présent diagnostiqué jusqu'à présent avait 3 ans^[9]. On note que l'apparition de la maladie se fait pour plus de 85% des cas avant 40 ans. On considère que c'est donc une maladie avec un âge d'apparition jeune.

Une étude américaine de 2012^[19] et une étude française de 2015^[22] ont mis en évidence qu'il y avait chez la femme la même répartition d'âge d'apparition de la maladie avec 2 exceptions (voir Figure 8)^[19].

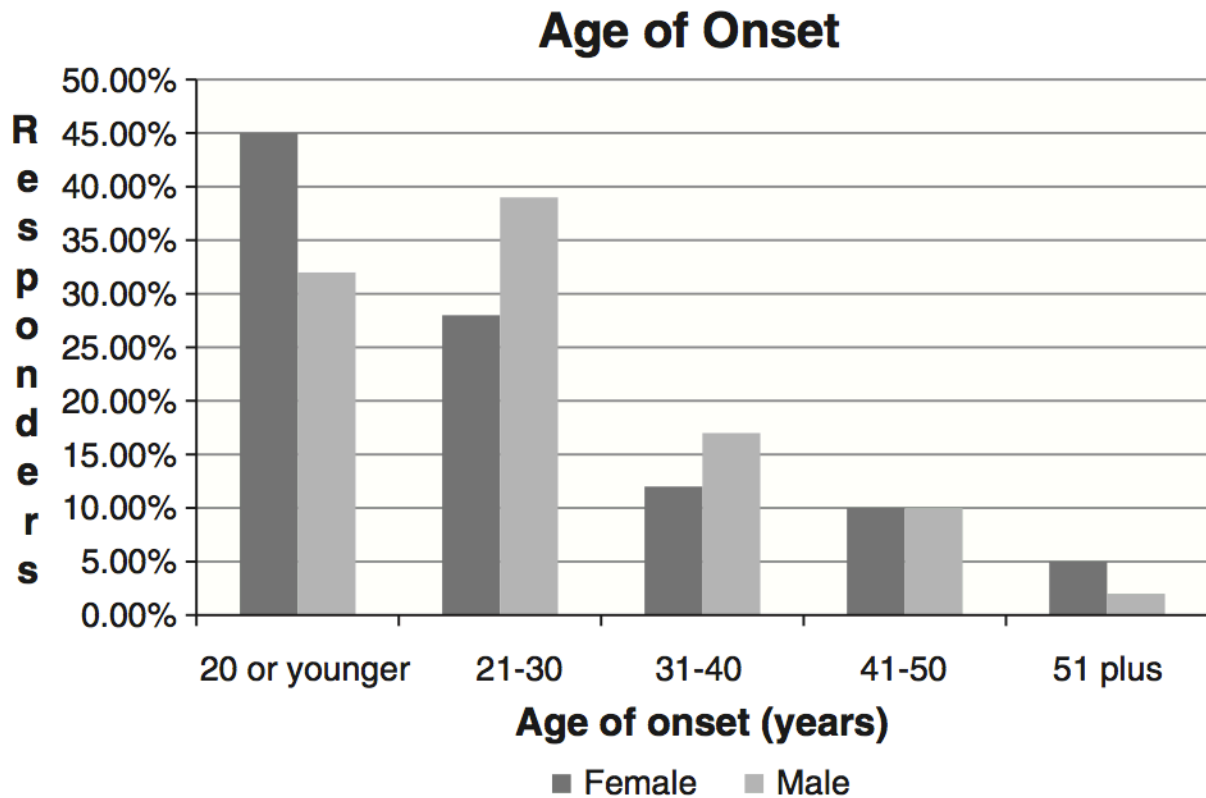


Figure 8 : Pics d'apparition de l'AVF selon le sexe^[19]

Ainsi, on observe 2 pics plus importants d'apparition chez la femme que chez l'homme :

- < 20 ans : 45% contre 32% chez les hommes, la différence est statistiquement significative.
- > 51 ans 5% contre 2% chez les hommes, mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude française de 2015^[22], les femmes peuvent donc avoir une apparition de la maladie plus précoce que les hommes.

Bien qu'aucune étude ne l'ait confirmé, les patients souffrant d'AVF présentent souvent une accalmie évolutive après la cinquantaine. Ainsi, il apparaît des rémissions de longue durée^[22]. Néanmoins, même après une rémission de plusieurs années, il n'est pas possible de considérer le patient comme « guéri », une nouvelle période douloureuse pouvant apparaître.

F. Impact de la maladie

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, la qualité de vie est la « perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeur dans lesquels il vit, et en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». C'est un concept très large, influencé de manière complexe par l'appréciation du sujet sur son état de santé physique, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement. Elle englobe un certain nombre de capacités à exécuter des activités de la vie quotidienne, à se réjouir de sa vie, de son propre fonctionnement dans la vie, des relations physiques, sociales et émotionnelles (satisfaction, bien-être). C'est le sujet qui fournit sa propre appréciation de sa qualité de vie. Elle est variable d'un individu à l'autre en fonction des caractéristiques de la personne. Elle varie au cours du temps chez un même individu sous diverses influences (évolution de vie, contexte social, professionnel, santé ou maladie)^[24].

L'impact sociétal d'une maladie correspond à son impact économique pour la collectivité^[25]. Cet impact économique est tout d'abord lié aux coûts directs qui résultent de la consommation des diverses ressources offertes par le système de santé, notamment les consultations médicales et paramédicales, la réalisation d'examens complémentaires, la prescription de médicaments, le recours à des services d'urgence et les hospitalisations. Il existe également des coûts indirects qui résultent de la perte de productivité professionnelle induite par une maladie.

Il est difficile d'étudier l'impact de l'AVF sur la qualité de vie et son impact sociétal car il y a très peu d'études réalisées sur ce sujet. En effet, peu de patients sont touchés par cette maladie et il est donc complexe d'avoir une population suffisamment importante de patients pour avoir des résultats significatifs. De plus, les outils qui sont utilisés (principalement des questionnaires) sont non spécifiques de l'AVF, comme par exemple le questionnaire généraliste Short-Form Health Survey (SF-36), ou encore le questionnaire MSQ 2.1 (The Migraine Specific Quality of life questionnaire) qui lui est spécifique de la migraine. En effet, pour se rapprocher le plus d'un outil approprié pour l'AVF, il faut se tourner vers les outils spécifiques de la migraine qui sont nombreux. Les résultats ne peuvent donc pas être tout à

fait appliqués à l'AVF. Ainsi l'invalidité a été largement étudiée pour la migraine, mais est assez peu connue pour les patients souffrant d'AVF^{[26][27]}. Les paragraphes suivants montrent que les conséquences de la douleur et spécifiquement des céphalées vont au-delà du simple inconfort causé par la douleur elle-même^[26].

1. Qualité de vie

Depuis les 20 dernières années, des études ont démontré que les patients avec des céphalées primaires ont une qualité de vie endommagée et que cela diminue leurs capacités de fonctionnement physique et émotionnel^[27]. En revanche, la majorité de ces études se concentre sur la migraine. Pour savoir si la céphalée impacte sur la qualité de vie du patient, de nombreux outils et en particulier des questionnaires sont à la disposition du praticien^[28]. Il en existe énormément mais seuls cinq d'entre eux, qui sont le plus retrouvés dans les études liées à l'AVF, sont présentés ci-dessous. Ces outils sont des questionnaires le plus souvent auto-administrés, c'est-à-dire que le patient remplit le questionnaire seul, sans l'aide de praticien, ce qui permet d'avoir la véritable appréciation du patient sur son état^[24].

Les différents questionnaires utilisés lors des études liés à l'AVF sont les suivants : SF-36, MSQ 2.1, le Migraine Disability Assessment (ou MIDAS), le Headache Impact Test (ou HIT-6) et l'Hospital Anxiety and Depression (ou HAD).

a. Le test SF-36

Il s'agit d'un questionnaire général sur la qualité de vie (santé fonctionnelle et bien-être) des patients avec une excellente validité et fiabilité. Il contient 36 questions, mesurant 8 domaines différents^[29] : (voir Tableau 6)^[30]

- 4 domaines représentant la santé physique qui regroupent des questions sur^[30] :
 - L'influence de la santé sur le fonctionnement physique des 4 dernières semaines
 - L'influence de la santé sur les activités rémunérées (travail) sur les 4 dernières semaines

- L'expérience corporelle de la douleur sur les 4 dernières semaines
- La santé générale du patient
- 4 domaines représentant la santé mentale qui regroupent des questions sur^[30] :
 - Les niveaux de fatigue et d'énergie
 - L'influence de la santé sur les activités sociales des 4 dernières semaines
 - L'influence des problèmes émotionnels sur les activités rémunérées (travail) sur les 4 dernières semaines
 - L'humeur personnelle générale du patient

Les réponses du questionnaire vont de 0 à 100. 0 étant indicateur d'une qualité de vie mauvaise et 100 d'une bonne qualité de vie^[29].

Une première étude allemande de 2011 a voulu mettre en évidence l'impact fonctionnel physique et émotionnel grâce à un auto-questionnaire générique du SF-36 appelé Headache Disability Inventory (ou HDI) permettant de calculer l'incapacité du patient^[26].

Cette étude est intéressante car 5 catégories de personnes ont été étudiées :

- Les AVF chroniques : 27 patients
- Les AVF épisodiques en périodes actives : 26 patients
- Les AVF épisodiques en dehors d'une période active : 22 patients
- Les migraineux : 24 patients
- Les patients sains : 31 patients

L'étude met en évidence une augmentation des désordres fonctionnels chez les patients en période active comparé aux patients en dehors d'une période active^[26]. L'invalidité est plus importante chez les patients en périodes actives. Par contre, aucune étude n'a exploré l'invalidité sur de longues périodes. Ce qui pourrait mettre en évidence une invalidité « cumulative » plus importante chez les patients chroniques que chez les patients épisodiques en période active qui alterneront avec des périodes de rémission^[26].

Cette étude met également en avant que les patients chroniques ayant peu ou pas de réponse au traitement prophylactique ont une incapacité beaucoup plus élevée dans le domaine de l'humeur. En effet, la résistance au traitement devrait être vue comme un facteur de risque d'incapacité, car sans traitement, il n'y a pas moyen de contrôler sa maladie^[26], et ainsi l'humeur du patient sera mauvaise. De plus, l'incapacité semble augmenter avec l'âge.

Les patients plus âgés ont des scores au HDI qui suggèrent une incapacité plus importante. On peut imaginer que les jeunes s'adaptent plus facilement au changement. Evidemment, une fois que la carrière professionnelle et le planning familial ont été établis, l'impact de l'AVF est bien plus important et vécu comme bien plus incapacitant^[26].

Une étude italienne de 2002^[27] a soumis le SF-36 à 56 patients épisodiques ou chroniques. Les auteurs ont comparé ces patients à une population italienne de 636 personnes saines. Les patients souffrant d'AVF ont des scores diminués par rapport à la population générale italienne pour les huit échelles sur le SF-36. Pour six items (l'influence de la santé sur les activités rémunérées (travail) sur les 4 dernières semaines, l'expérience corporelle de la douleur sur les 4 dernières semaines, la santé générale du patient, l'influence de la santé sur les activités sociales des 4 dernières semaines, l'influence des problèmes émotionnels sur les activités rémunérées (travail) sur les 4 dernières semaines, l'humeur personnelle générale du patient), la différence est significative. Par contre pour les deux autres items (les niveaux de fatigue et d'énergie et l'influence de la santé sur le fonctionnement physique des 4 dernières semaines), il n'y a pas de différence significative^[27]. Les auteurs ont également comparé les scores des patients souffrant d'AVFE et d'AVFC et n'ont pas trouvé de différence significative entre ces deux groupes. Les résultats montrent que l'AVF est associé avec une diminution marquée de la qualité de vie pendant les périodes actives. Comme attendu, la douleur a une influence majeure sur la qualité de vie, indiquée par le faible score sur l'échelle de l'expérience corporelle de la douleur^[27].

Une seconde étude italienne de 2003^[31] a comparé l'impact de la migraine chronique et de l'AVF en les comparant à un échantillon de la population générale italienne. 84 patients migraineux chroniques et 22 patients souffrant d'AVF ont fait le test SF-36^[31].

- Chez les patients migraineux, les scores du SF-36 sont tous significativement plus bas, en particulier celui du bien-être^[31].
- Chez les patients souffrant d'AVF, les scores du SF-36 sont significativement plus bas dans tous les domaines sauf dans deux (les niveaux de fatigue et d'énergie et l'influence de la santé sur le fonctionnement physique des 4 dernières semaines). Par contre les scores de l'influence de la santé sur les activités rémunérées (travail), et

l'expérience corporelle de la douleur sur les 4 dernières semaines sont particulièrement bas, tout comme dans la première étude italienne de 2002^{[27][31]}.

Les crises de ces patients ont été compilées pendant 6 mois, période pendant laquelle ils ont été suivis à l'hôpital et ont eu droit à un suivi et une adaptation de leurs traitements. 6 mois plus tard, ils ont repassé les tests MIDAS et SF-36. Les scores du SF-36 ont alors été plus hauts, ce qui montre une qualité de vie bien meilleure que lors de l'évaluation initiale. Cela permet de mettre en évidence que le test SF-36 est sensible au changement clinique des patients, et que la mise en place d'un suivi et d'une adaptation du traitement en milieu hospitalier permet une amélioration de la qualité de vie des patients^[31]. Mais il faut quand même nuancer ces résultats car ce sont en majorité des patients migraineux qui ont été vus en consultation et beaucoup souffraient de céphalées médicamenteuses.

Une étude hongroise de 2003^[30] a été réalisée sur 35 patients souffrant d'AVF, 53 patients migraineux et 62 personnes saines qui ont servi de population témoin. Les patients ont rempli le test SF-36, et les différences entre patients souffrants d'AVF en crise et les patients souffrant d'AVF en dehors de leur période de crise ont été étudiées.

Pendant les périodes actives, les patients souffrant d'AVF ont un score diminué dans tous les points du test SF-36 par rapport à la population générale, tout comme dans les 2 études italiennes. La différence est significative pour 6 domaines : l'humeur personnelle générale du patient, l'influence de la santé sur les activités rémunérées (travail) sur les 4 dernières semaines, l'expérience corporelle de la douleur sur les 4 dernières semaines, la santé générale du patient, les niveaux de fatigue et d'énergie, l'influence de la santé sur les activités sociales des 4 dernières semaines. Il n'y a pas de différence significative pour l'influence des problèmes émotionnels sur les activités rémunérées (travail) sur les 4 dernières semaines et pour l'influence de la santé sur le fonctionnement physique des 4 dernières semaines. Par contre ici, les 2 domaines qui ne sont pas significativement différents ne sont pas les mêmes que dans les études italiennes. En effet, les niveaux de fatigue et d'énergie dans cette étude sont significativement plus bas, alors que l'influence des problèmes émotionnels sur les activités rémunérées (travail) sur les 4 dernières semaines est significativement plus basse dans les études italiennes. Cependant, au niveau des résultats, même si sur les 8 domaines, un ou deux diffèrent selon les études, au niveau des résultats on

voit tout de même que les patients souffrant d'AVF ont à chaque fois des scores abaissés comparé à la population générale.

En comparaison aux patients migraineux, les patients souffrant d'AVF ont des scores diminués de manière significative différents comparé aux migraineux par rapport à l'expérience douloureuse vécue sur les 4 dernières semaines et l'influence de la santé sur les activités sociales des 4 dernières semaines^[30]. Les patients souffrant d'AVF épisodiques n'ont aucune différence avec la population générale en dehors des périodes de crise, ce qui montre l'impact très important de la douleur sur les patients.

b. Le test MSQ 2.1

Le SF-36 ne capture pas tous les aspects de la migraine et de son impact sur la santé, ce qui a mené au développement d'outils plus spécifiques de cette pathologie, tels que le questionnaire MSQ 2.1^[30]. En effet, ce questionnaire est spécifique de la qualité de vie pour des patients migraineux^[29]. C'est donc un test qui permettra de mieux mettre en avant les différentes limitations causées par l'AVF. Il est composé de 14 questions divisées en 3 parties (voir Tableau 6)^[30] :

- Le degré de restriction des activités du quotidien dû à la migraine, c'est-à-dire le degré de limitation des activités
- Le degré de prévention des activités du quotidien dû à la migraine, c'est-à-dire l'interruption des activités
- Les sentiments de frustration et de désespoir dûs à la migraine

Un score élevé montre une bonne qualité de vie, alors qu'un score bas met en évidence une mauvaise qualité de vie.

Dans l'étude hongroise de 2003^[30], tous les patients avaient également rempli ce questionnaire. On voit que pendant les périodes actives, les patients souffrant d'AVF ont également tous les scores du MSQ 2.1 significativement plus bas en comparaison à la population générale^[30]. Les patients migraineux ont des scores bas comparés aux patients contrôles. La différence n'est pas significative entre les patients souffrant d'AVF et les patients migraineux. En dehors des périodes de crises, les scores des patients souffrant d'AVF et des

patients contrôles sont à peu près les mêmes. Comme attendu, le score de l'expérience de la douleur corporelle du test SF-36 corrèle avec tous les scores du questionnaire MSQ 2.1^[30] : de graves douleurs sont corrélées avec des limitations dans le rôle et le fonctionnement émotionnel.

Full name	Abbreviation	Definition
<i>SF-36</i>		
Physical functioning	PF	Extent to which health influenced physical activity(e.g. sports) in the past 4 weeks
Role physical	RP	Extent to which health influenced daily (workplace) activities in the past 4 weeks
Bodily pain	BP	Extent of bodily pain experienced in the past 4 weeks
General health	GH	Overall ratings of current health in general
Vitality	VT	Energy level and fatigue
Social functioning	SF	Extent to which health influenced normal social activities in the past 4 weeks
Role emotional	RE	Extent to which emotional problems influenced daily (workplace) activities in the past 4 weeks
Mental health	MH	General mood or affect in the past 4 weeks
<i>MSQ 2.1</i>		
Role function-restrictive	RFR	The degree to which performance of daily activities is limited by migraine
Role function-preventive	RFP	The degree to which performance of daily activities is prevented by migraine
Emotional function	EF	Feelings of frustration and helplessness due to migraine

Tableau 6 : Tableau récapitulatif SF-36 et MSQ 2.1^[30]

c. Le test HIT-6

Le HIT-6 est un questionnaire qui permet d'évaluer l'impact fonctionnel induit par la migraine. Il est composé de 6 questions^[13] : 3 évaluant l'impact de la crise de la céphalée et 3 évaluant l'impact global de la céphalée. Les scores peuvent aller de 36 à 78 :

- ≤ 49 : faible impact
- 50 à 55 : impact certain
- 56 à 59 : impact important
- ≥ 60 : impact majeur

L'impact fonctionnel de l'AVF a été étudié chez 112 patients dans une étude française de 2007^[13], en utilisant ce test HIT-6 (voir Figure 9)^[13]. Le score médian avec ce test était de 65 [36-78], score qui correspond à un impact fonctionnel sévère chez 83 patients sur 112 (74%), soit quasiment les 3/4 des patients étudiés^[13].

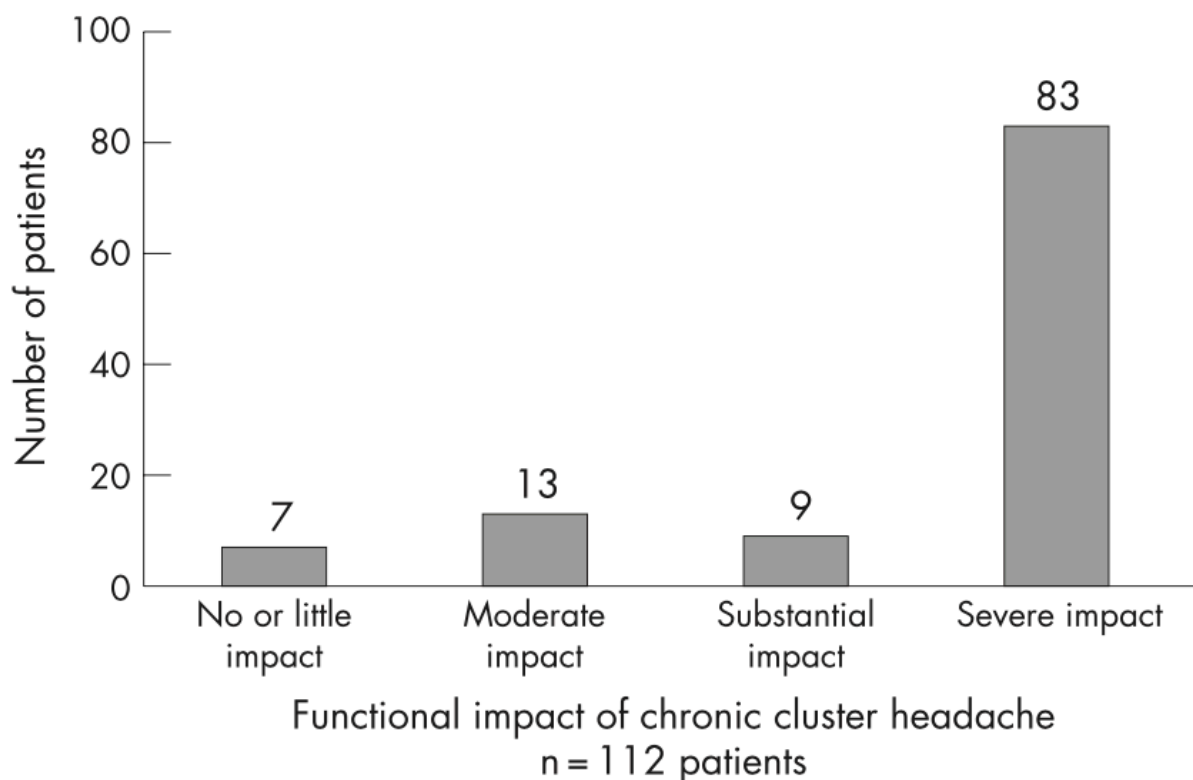


Figure 9 : Score de 112 patients souffrant d'AVFC au HIT-6^[13]

d. Le test MIDAS

Le test MIDAS est un questionnaire qui permet d'évaluer la perte de productivité induite par la céphalée sur un trimestre (90 jours) dans les 3 grands domaines de la vie : professionnelle (ou scolaire), domestique et sociale. Il est composé de 5 questions^[31]. Les réponses représentent le nombre de jour impactés par la céphalée. Le score peut donc aller de 0 à 90.

Il existe 4 grades de scores :

- Grade I : incapacité minime et peu fréquente : 0-5
- Grade II : incapacité moyenne et peu fréquente : 6-10
- Grade III : incapacité modérée : 11-20
- Grade IV : incapacité sévère >21

L'étude italienne de 2003^[31] qui regroupait 150 patients migraineux chroniques et 22 souffrant d'AVF a demandé aux patients de s'autoévaluer à l'aide du test MIDAS. Pour les patients migraineux, 87,3% ont un grade de III ou IV. Ceci montre une incapacité modérée et

sévère générée par la migraine chez les patients. Les patients migraineux chroniques sont impactés dans leur routine quotidienne dans la majorité des cas (69%-83%) ainsi que dans leurs activités sociales et domestiques^[31].

Les patients souffrant d'AVF rapportent que^[31] :

- 59% n'ont plus d'activité familiale, sociale et de divertissement
- 22% ne peuvent plus faire de tâche domestique
- 32% considèrent avoir dû diminuer de plus de 50% leur implication dans les tâches domestiques

Après leur suivi de 6 mois à l'hôpital où ils ont pu bénéficier d'un suivi et d'une adaptation de leur traitement, les scores MIDAS sont plus bas. Cela permet de mettre en évidence que le test MIDAS est sensible au changement clinique des patients^[31], mais tout comme pour les résultats du test SF-36, il faut nuancer les résultats, car la majorité des patients souffrait de céphalées médicamenteuses.

Dans l'étude anglaise de 2014^[32], il n'y a pas de différence significative au niveau du score MIDAS entre les patients épisodiques et les patients chroniques.

Dans une étude américaine de 2011^[10], Rozen et al, à travers un questionnaire transmis à 1134 patients (autre que le test MIDAS) étudient l'impact de la maladie sur le nombre de jours où le patient est bloqué chez lui sur une année^{[9][10]}. Il faut rester toutefois prudent dans l'interprétation de ces résultats car ces jours manqués ne sont pas forcément des jours de travail. Les retours obtenus sont les suivants :

- 38% des patients interrogés ne peuvent pas quitter leur maison entre 1 et 12 jours par an à cause de l'intensité des douleurs.
- 11% sont cloués au lit à cause de leurs crises pendant plus de 31 jours par an.
- 28% n'ont jamais perdu un seul jour à cause de leur céphalée.

On voit ainsi que quasiment 40% des patients ont été obligés de rester chez eux au moins une journée dans l'année à cause de l'intensité des douleurs.

e. Le test HAD

Cette échelle permet ainsi d'apprécier l'impact de l'AVF sur les taux d'anxiété et de dépression des patients. Il se compose de 14 questions dont 7 permettent de mesurer

l'anxiété et 7 la dépression. Chaque question est notée de 0 à 3. Un score supérieur à 8 sur les questions de l'anxiété ou de la dépression signifie la présence d'anxiété ou de dépression.

Une étude française de 2007 s'est intéressée à 107 patients souffrant d'AVF chroniques à l'aide de ce test HAD^[13] :

- 81 patients (75,7%) avaient un score égal ou supérieur à 8 pour l'anxiété
- 46 patients (43%) avaient un score égal ou supérieur à 8 pour la dépression

Cela permet ainsi de mettre en avant les hauts niveaux d'anxiété et de dépression des patients souffrant d'AVF chroniques.

Ces résultats sont confirmés dans d'autres études. En effet, une étude anglaise de 2014^[32] met en avant qu'il y a plus de problèmes d'anxiété et de dépression, de symptômes agoraphobiques et de tendances suicidaires chez les patients épisodiques ainsi que chroniques par rapport à la population générale. De plus, une étude américaine met en évidence que 55% des sujets souffrants d'AVF alléguaient avoir eu des idées suicidaires^[10].

f. Ensemble d'études sur les fonctions cognitives et l'aspect psychosocial

Une étude anglaise de 2014 s'est intéressée aux déficits des fonctions cognitives et à l'aspect psychosocial de la maladie^[32]. En effet, puisque les structures nerveuses impliquées dans le développement de l'AVF sont également responsables de la mémoire et des fonctions exécutives, des investigations ont été réalisées dans ce domaine. C'est l'étude la plus complète qui examine la plupart des fonctions cognitives et l'aspect psychosocial de la maladie à travers de nombreux tests différents. Quelques précédentes études avaient montré que le processus cognitif dans l'AVF est affecté durant les périodes actives, et cela pourrait être dû à la douleur très importante. En effet, des stimuli douloureux chroniques et persistants peuvent être demandeurs de beaucoup de ressources qui peuvent ainsi impacter les performances cognitives^[32].

L'étude anglaise ne regroupe que 34 patients en tout (11 patients souffrant d'AVF épisodiques, 11 patients souffrant d'AVF chroniques et 12 patients sains). Des tests ont été réalisés pour noter le fonctionnement global cognitif, l'intelligence, le fonctionnement exécutif, la mémoire verbale et non verbale^[32]. Les résultats montrent des scores comparables pour les capacités cognitives et le quotient intellectuel entre les patients souffrant d'AVF et

les patients sains. Par contre, les patients souffrant d'AVF ont des résultats plus faibles dans le travail de la mémoire. De plus, il n'y a pas de différence significative dans la majorité des fonctions exécutives. Le seul déficit « exécutif » retrouvé chez les patients souffrant d'AVF par rapport aux patients sains est le séquençage des lettres et le lettre/nombre switch du Trail Making Test. Le test est généralement utilisé chez les patients ayant fait un accident vasculaire cérébral et permet d'évaluer les fonctions exécutives incluant la reconnaissance de chiffres et de lettres, la flexibilité mentale, un balayage visuel et des fonctions motrices^[32]. D'autre part, les patients épisodiques ont plus de difficultés que les patients chroniques sur la majorité des tests, mais la différence est faible et n'est pas significative, ce qui pourrait suggérer diminution de la flexibilité mentale chez les patients épisodiques^[32]. Ces résultats montrent ainsi que les patients chroniques ont des difficultés lors des tests qui nécessitent une réorganisation des informations, alors que les patients épisodiques eux ont une difficulté lors des tests de mesure du travail mémoriel^[32].

Par contre, lorsqu'on demande aux patients d'auto-évaluer la sévérité de leur propre échec cognitif, ce sont les patients chroniques qui reportent des dommages plus importants que les patients épisodiques. On en conclut que les patients chroniques sont moins confiants sur leur habilité mnésique en comparaison aux patients épisodiques, surtout quand on considère les hauts niveaux d'anxiété chez les patients chroniques^[32]. Les résultats de cette étude indiquent donc que l'intelligence, les fonctions exécutives et que la mémoire épisodique sont largement intactes chez les patients souffrant d'AVF^{[13][32]}.

Pour le psychosocial et la qualité de vie, on voit que les patients souffrant d'AVF ont des hauts niveaux de dépression, d'anxiété, et de désespoir. Il n'y a pas de différence significative entre les patients épisodiques et chroniques^[32]. Par contre, la population de patients épisodiques est en période de crise lors de l'étude, et donc l'autoévaluation de l'impact de la maladie se fait en période de crise. L'idéal serait une étude sur le long terme permettant de voir si, en dehors des crises, un patient épisodique revient à une vie normale comme un patient sain.

g. Impact sur la population féminine

Peu d'études s'intéressent spécifiquement à la population féminine mais permettent de mettre en évidence certains points importants.

Pour ce qui est de la fertilité, trois études montrent qu'il y a une différence du taux de naissance selon que la mère ait déclenché ses premières crises d'AVF avant une grossesse ou après. Les femmes ayant eu l'apparition de leur AVF après la ménopause ou bien après la première grossesse ont statistiquement plus d'enfants que les femmes qui ont eu l'apparition de leur AVF avant la première grossesse^{[19][33][34]}.

Dans une étude américaine de 2012^[19], avec 318 femmes interrogées :

- 40% des femmes étudiées ont eu des enfants après leur 1^{ère} crise. Pour celles n'ayant pas eu d'enfant après leur première crise :
 - 7% ont essayé sans résultat
 - 4% n'ont pas voulu de peur de transmettre l'AVF à leur enfant
 - 8% ont eu peur de ne pas pouvoir s'occuper correctement de l'enfant à cause de leur maladie.

Dans une étude néerlandaise de 2006^[33], avec 224 femmes interrogées, les patientes qui n'avaient pas d'enfant avant l'apparition de l'AVF ont significativement moins d'enfants (en moyenne 1,8) que celles qui ont eu le 1^{er} enfant avant l'apparition de l'AVF (en moyenne 2,3). 23 n'ont intentionnellement pas eu d'enfant dont 7 à cause de l'AVF soit à peu près 30%. Ces résultats montrent également que la perspective de devoir arrêter un traitement efficace qui limite l'AVF peut être une raison d'abandonner l'idée d'avoir un enfant.

Dans une étude suédoise de 1981^[34], avec 34 femmes interrogées, on voit également que les femmes migraineuses ont plus d'enfants que celles souffrant d'AVF.

Pour ce qui est du handicap, visiblement la maladie est plus handicapante chez la femme car 24% des femmes versus 15% des hommes n'ont pas pu quitter leur domicile pendant plus de 31 jours pendant l'année à cause de leur maladie^[19].

h. Changements de vie

Les études précédemment citées montrent l'impact de la maladie sur les patients sans vraiment parler des conséquences, c'est-à-dire que la qualité de vie des patients, leurs aspects fonctionnel et émotif en pâtissent mais quels sont les réels changements dans leurs vies qui se produisent ? Une étude danoise de 2007^[35] est particulièrement intéressante sur ces

points. 59 patients épisodiques et 15 patients chroniques ont été interrogés afin de répondre à cette question, en comparant les résultats à une population témoin de 848 personnes. Cette étude n'utilise pas les auto-questionnaires généralement utilisés, mais met en évidence l'impact de la maladie durant les périodes actives et surtout en dehors. C'est la première étude qui s'intéresse à cette période et, étonnamment, 13% des patients rapportent des restrictions dans leur vie quotidienne même en dehors des périodes actives^[35]. On voit donc que l'incapacité due à la maladie persiste même en dehors des périodes actives de crises. Au total la maladie a causé des changements dans le style de vie chez 96% (82/85) des patients. Ces résultats suggèrent qu'en dehors des céphalées, les répercussions des expériences douloureuses dues aux céphalées et la peur d'une nouvelle attaque peuvent être présentes chez les patients. Un souci au niveau du fonctionnement social et émotionnel présent durant les périodes actives persiste au-delà de ces périodes^[26].

En revanche, en période active, 78% des patients (n= 66/85) reportent des restrictions dans leur vie quotidienne^[35]. Pendant les périodes actives, l'impact de la maladie sur le travail domestique, les activités sociales et la vie de famille est particulièrement important. Sur 85 patients^[35] :

- 51 considèrent que l'AVF a influencé négativement leur travail domestique
- 58 considèrent que l'AVF a influencé négativement leurs activités sociales
- 47 considèrent que l'AVF a influencé négativement leur vie de famille

Pendant les périodes actives, les patients rapportent des changements de style de vie à cause de l'influence de l'AVF^[35] :

- 11% modifient leurs habitudes vis-à-vis de l'alimentation
- 16% modifient leurs habitudes vis-à-vis du tabac
- 42% modifient leurs habitudes vis-à-vis du sommeil
- 48% modifient leurs habitudes vis-à-vis de l'alcool
- 19% modifient leurs habitudes vis-à-vis de l'activité physique
- 28% modifient leurs habitudes vis-à-vis des activités de détente
- 20% modifient leurs habitudes vis-à-vis des vacances
- 11% modifient leurs habitudes vis-à-vis de la famille
- 32% deviennent dépendants de leur entourage

Les différentes autres études réalisées avec ou sans auto-questionnaires mettent en avant l'influence néfaste importante de l'AVF sur les patients. Ces patients ont une qualité de vie endommagée. L'impact fonctionnel de la maladie est physique, mental et émotionnel. Mais cela peut être réversible, comme on peut le voir avec les patients épisodiques qui alternent des phases de crise avec une qualité de vie équivalente aux patients chroniques et les phases de repos où ils ont une qualité de vie équivalente à celle de la population saine. Pour diminuer ces dommages de la maladie, il est nécessaire d'instaurer un traitement adapté à chacun avec un suivi tout comme l'étude italienne a pu le démontrer^[31]. Cependant, cette pathologie et ses traitements ont un coût économique assez important.

2. Conséquences économiques

a. Conséquences indirectes

Tout comme la migraine, l'AVF est une maladie invalidante sévère, elle peut même aller jusqu'à « clouer les gens au lit », les empêchant ainsi d'avoir des activités sociales, familiales et de loisir comme vu précédemment. De plus, elle peut également empêcher un patient d'aller au travail, ou bien diminuer sa productivité lorsque ce dernier a pu se rendre sur son lieu de travail. Différentes études se sont intéressées aux conséquences économiques indirectes de l'AVF.

En 2003, l'étude italienne^[31] étudie l'impact de l'AVF chez des patients chroniques et note que 36% ont perdu leur travail. De plus, 50% des patients considèrent avoir perdu plus de 50% de leur productivité au travail. En comparaison, chez les patients migraineux étudiés, 39% ont perdu leur travail et 53% des patients considèrent avoir perdu plus de 50% de leur productivité. On voit donc que, en comparaison aux patients migraineux chroniques, il n'y a pas de différence majeure, même si on note un impact légèrement plus sévère chez les patients migraineux. Par contre, ces résultats n'ont pas été statistiquement comparés donc nous ne savons pas si la différence est significative ou pas.

En 2007, Jensen et al étudient l'impact de l'AVF chez des patients épisodiques et chroniques dont 64% avait un emploi au moment de l'étude^[35]. 92% des patients indiquent avoir déjà travaillé durant une période active de crise, et parmi ces patients 82% considèrent avoir vu une diminution de leur capacité à réaliser leur travail :

- 18% ont eu un très faible impact de l'AVF sur leur productivité
- 26% considèrent avoir réduit leur productivité d'un tiers
- 16% considèrent avoir réduit leur productivité entre un tiers et deux tiers
- 40% considèrent avoir réduit leur productivité de plus de deux tiers

Lorsqu'on leur a demandé de quantifier leur efficacité/productivité au travail^[35] :

- 38% ne ressentent pas ou quasi pas de restriction dans leur efficacité de travail car ils ont un traitement de crise adapté ou bien parce que les crises apparaissent pendant la nuit et ne gênent donc pas l'activité diurne
- 39% considèrent que leur efficacité est inférieure à 60% pendant les périodes de crises.

L'étude compare également le nombre de jours de travail manqués dû à l'AVF en comparaison à la population générale^[35] :

- 29,6% des patients souffrant d'AVF ayant un travail ont été absents au moins une fois à cause de leur maladie contre 12,3% pour la population générale
- La moyenne de jours manqués à cause de l'AVF est de 9 jours
- Il n'y a pas de différence significative de nombre de jours manqués entre les patients épisodiques et chroniques

Une étude américaine de 2012^[10], à travers un questionnaire à 1134 patients, s'est intéressée à l'impact de la maladie sur la vie professionnelle des patients hommes et femmes souffrant d'AVF et a montré que 17% d'entre eux ont perdu un travail à temps plein. Cette même étude a ensuite été reprise afin de comparer les résultats entre hommes et femmes^[19] : 21% des femmes versus 15% des hommes ont perdu un travail à temps complet à cause de l'AVF. Au niveau des jours entiers de travail perdus par an à cause de l'AVF :

- 47% des patients ont manqué entre 1 et 10 jours de travail
- 21% des patients ont manqué plus de 11 jours de travail
- 32% des patients n'ont manqué aucun jour de travail

Une étude allemande de 2011^[36], regroupant 179 patients souffrant d'AVF, a calculé le coût indirect que représentaient les jours de travail perdus par ces patients sur une période de 6 mois. L'étude montre que 34 patients n'ont pas pu aller au travail quelques jours ou plusieurs semaines résultant en 58 672€ de perte. En moyenne il y a eu 8,5 jours d'absence au travail pour tous les patients souffrant d'AVF de l'étude.

L'AVF a un rôle majeur sur le nombre de jours de travail perdus, sur la productivité, et même parfois sur la perte d'emploi. Certains patients ont même dû adapter leur vie professionnelle à cause de la maladie comme le montre une étude où l'on a demandé au patient de préciser quels changements ont eu lieu au travail à cause de l'AVF^[35] :

- 39% des patients considèrent que l'AVF a limité leur carrière
- 27% des patients ont dû changer leur mode de travail (changement d'horaires par exemple)
- 15% ont dû changer leur lieu de travail (passer à du travail à domicile)
- 16% ont perdu leur travail (dans les 10 dernières années)
- 8% ont dû partir à la retraite plus tôt

Certains patients ont donc dû et ont pu s'adapter à leur maladie sur le plan professionnel. Cependant, pour les patients qui ne peuvent pas s'adapter et/ou modifier leur mode de vie, ils sont considérés comme handicapés et peuvent donc avoir droit à des aides. Ces aides rentrent dans le calcul des coûts indirects de l'AVF.

Une étude allemande montre que sur 179 patients, 42 patients (24%) ont été officiellement classés comme étant sévèrement handicapés selon le système allemand^[36] (échelle de 0 à 100% pour calculer le handicap). La moyenne générale de handicap pour les patients épisodiques et chroniques est de 40,2%.

Sur les 42 patients classés comme sévèrement handicapés :

- 12 patients sont épisodiques avec un score moyen de 30%
- 30 patients sont chroniques avec un score moyen de 50%

Ainsi, dans certains cas extrêmes, les patients sont considérés comme handicapés et peuvent donc recevoir des indemnités et des aides. Par exemple en Allemagne, 25% des

patients chroniques d'une étude recevaient des allocations d'invalidité. 4% des patients épisodiques en touchaient également^[26].

b. Conséquences directes

En plus des coûts indirects, la maladie a également un coût direct comprenant le coût des traitements et de la prise en charge.

i. Etude d'un cas

En 2010, en Allemagne, une étude^[37] a suivi un patient de 64 ans avec une AVF chronique secondaire, et a ainsi permis de mettre en évidence les coûts de ses traitements tout au long de sa pathologie. Les données ont été récoltées de 1999 à 2008. La chronicité est apparue en Juillet 2000 et il a été diagnostiqué début 2001. L'apparition de ses premiers symptômes d'AVF date de 1995. Il a, en 10 ans, subi 5447 attaques. Les traitements suivants se sont avérés inefficaces chez ce patient : lithium, lamotrigine et topiramate.

En 2010 cette personne était traitée de manière prophylactique par vérapamil 480-600mg^[37]. En cas d'activité importante de l'AVF, le patient rajoute du zolmitriptan nasal 5mg par jour ou du naratriptan 5mg par jour en alternance. Pour ce qui est de la gestion des crises, le patient utilise du zolmitriptan nasal ou bien de l'oxygène.

Voici le détail des coûts de prise en charge de sa maladie^[37]. Pour la période de 1995 à début 2001, 4 290€ ont été répartis de la manière suivante : 20,6% pour les outils de diagnostic (IRM et Scanner) et 60,9% en frais dentaires (erreur de diagnostic). Pour la période de 1999 à 2008, le coût total de ses frais de santé s'élève à 60 667€ dont 77,5% liés à l'AVF. En moyenne cela représente 4 703€ par an pour l'AVF. De 1999 à début 2001 (date du diagnostic d'AVF chronique) les coûts s'élèvent à 5 935€ (11,2%). Le coût pour les services médicaux, diagnostic et traitements s'élève à 2 269€ d'honoraires de médecin (608€ de coûts de prise en charge dans les centres de soins et 1 661€ de coûts pour les soins neurologiques à domicile), auxquels s'ajoutent 2 580€ correspondant au coût des appareils de diagnostic, et le reste correspondant au coût du traitement (voir Figure 10)^[37].

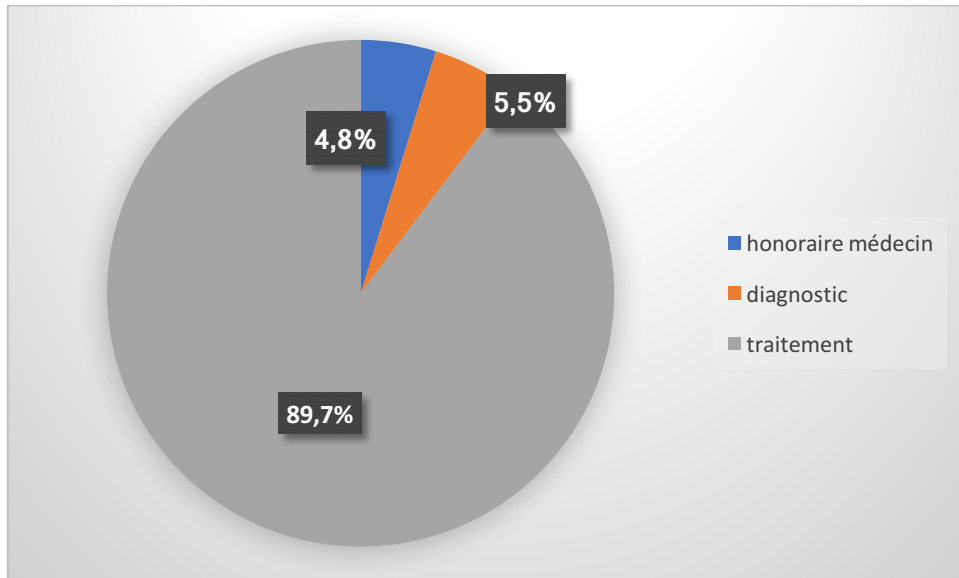


Figure 10 : Coûts globaux de prise en charge d'un patient sur 10 ans, d'après [37]

Pour ce qui est du détail du coût du traitement (voir Figure 11)^[37] :

- 22 658€ d'oxygène (traitement de crise)
 - ✓ Détendeurs, bouteille et masque
 - ✓ Remplissage de l'O2
- 19 523€ de médicaments :
 - ✓ Traitement de la crise : 14 038€ (sumatriptan injectable ou triptans oraux et nasaux)
 - ✓ Traitement de fond : 5 484€

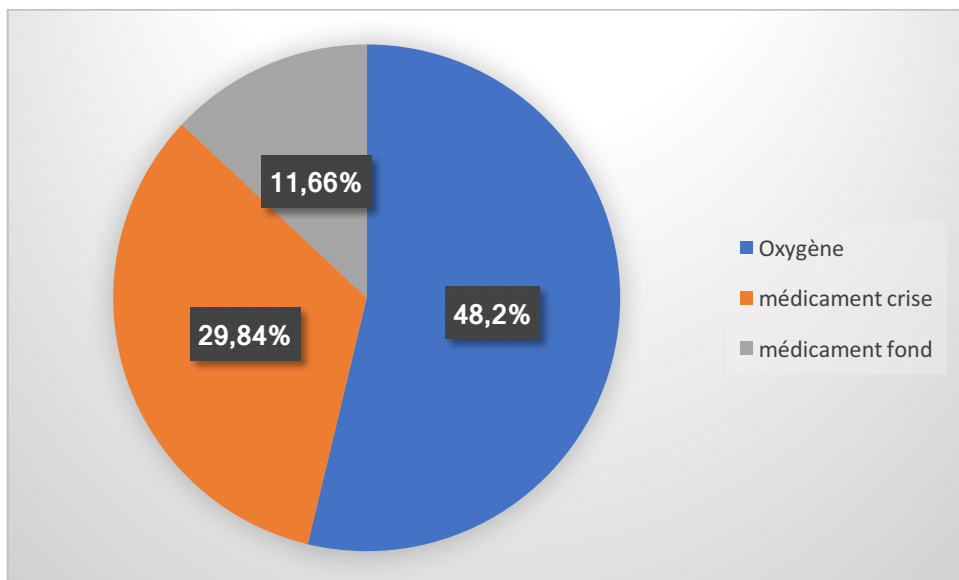


Figure 11 : Coûts détaillés des traitements d'un patient, d'après [37]

La majorité des dépenses vient des traitements de crise de l'AVF. Ils représentent 87% des dépenses liées au traitement (oxygène et différents médicaments abortifs des crises). Les traitements de prophylaxie quant à eux ne représentent quant à eux que 13% du coût total des dépenses liées au traitement^[37]. Avant que le diagnostic ne soit posé, les soins dentaires sont souvent ce qui coûte le plus cher car c'est une erreur diagnostique très commune. En effet, chez certains patients, la douleur est au départ supposée provenir des dents. Une fois que le diagnostic a été établi, c'est l'oxygène qui représente la plus grande part des dépenses. Un obus d'oxygène commercial ayant une pression de 200 bars et un volume de 10 litres contient 2 000L d'oxygène^[37]. Un débit de 20L/min peut être utilisé pendant 200min, ce qui est suffisant pour traiter environ 13 crises d'une durée de 15 minutes. À 52€ le remplissage de la bonbonne de gaz cela revient à 3,90€ la crise.

Cette étude repose sur un cas unique, et ne peut bien sûr pas être systématiquement généralisée, mais souvent chez les patients chroniques, les traitements de fond ne suffisent pas et beaucoup d'entre eux sont obligés d'utiliser des traitements de crise.

ii. Résultats généraux

Une étude allemande de 2011^[36] a tenté d'estimer les dépenses pour les patients épisodiques et les patients chroniques sur 6 mois^[36]. Les données correspondent à la période du 1^{er} Janvier au 30 Juin 2010, basée sur 179 (72 patients souffrant d'AVFC / 107 patients souffrant d'AVFE) réponses à un questionnaire avec 28 questions.

Pour ce qui est du coût direct des prises en charges des patients^[36] :

- Pour les traitements de crises, au total : 694 582€
 - Pour les AVFC : 531 288€
 - Pour les AVFE : 163 294€
- Pour les traitements prophylactiques, au total : 39 378€ :
 - Pour les AVFC : 26 171€
 - Pour les AVFE : 13 206€
- Pour les honoraires des médecins, au total : 18 234€
 - Pour les AVFC : 10 922€
 - Pour les AVFE : 7 312€
- Pour ce qui est des coûts diagnostiques et des autres thérapeutiques :

- IRM, électrocardiogramme (ou ECG) : 1 777€
- Physiothérapie, massage, thérapie manuelle : 4 914€
- Ostéopathe, praticien alternatif : 2 470€
- Acupuncture : 2 261€

De plus, 2 patients ont dû recourir à la stimulation du nerf grand occipital pendant la période de l'étude^[36], pour un coût total de 40 578€. Ainsi, dans cette étude, les coûts directs des traitements par personne par an sont de 3880€ pour les crises et 220€ pour le fond. En comparaison, une étude anglaise de 2009^[38] a quant à elle estimé que les coûts moyen de traitements sur une année pour l'AVF sont de 3 450 euros par an pour 3 injections de sumatriptan par semaine, 520 euros par an pour l'oxygène et 625 euros par an pour un traitement par topiramate à 200mg par jour.

Cette étude allemande a également utilisé les résultats du test HIT-6 afin de voir s'il y avait une corrélation entre le score du HIT-6 (qui représente l'impact de la maladie) avec le coût direct de prise en charge^[36]. Une corrélation a ainsi été observée entre le score et les coûts directs ainsi qu'entre le score et le nombre d'attaques. Cette étude a également réalisé une comparaison des coûts directs sur une année de l'AVF avec deux autres pathologies^[36] : la sclérose en plaque et le diabète (voir Tableau 7 et Figure 12)^[36]. Pour l'AVF cependant, seuls les coûts directs des traitements ont été pris en compte. Pour la sclérose en plaque et le diabète, l'étude n'explique pas si les coûts directs sont seulement ceux des traitements ou bien s'ils comprennent également les coûts de diagnostic et les honoraires des médecins.

Pathologie	Coût direct (€)
AVF	4100
Sclérose en plaque	17165
Diabète	5262

Tableau 7 : Comparaison entre le coût direct de l'AVF et ceux de la sclérose en plaque et du diabète, d'après [36]

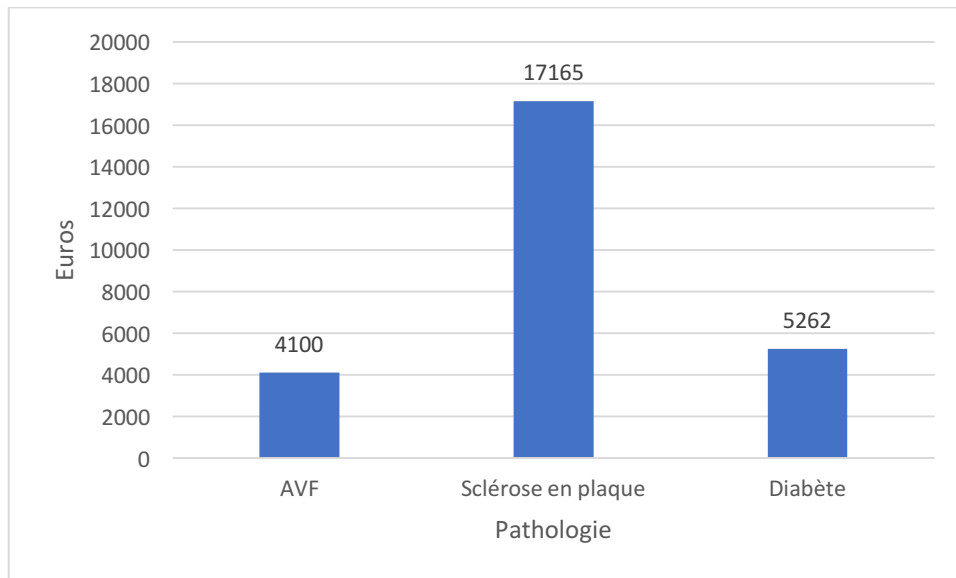


Figure 12 : Comparaison entre le coût direct de l'AVF et ceux de la sclérose en plaque et du diabète, d'après [36]

Dans une étude américaine de 2012, on voit que 63% des patients ne sont pas allés aux urgences pendant plus de 2 ans alors que plus de 95% de la population générale ira au moins 2 fois. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients savent que leur douleur est très importante mais sur du très court terme. Ainsi le temps d'arriver aux urgences, de voir un médecin et de recevoir le traitement adapté, la crise aura déjà disparu^[10]. Par contre, quasiment tous les patients ont contacté au moins une fois leur médecin de ville pour l'AVF et au moins un tiers durant l'année au Danemark^[35].

3. Cas des AVF réfractaires

Le paragraphe précédent présente la répartition des coûts pour les traitements dits « classiques ». Cependant, environ 1% de patients souffrent d'AVF réfractaire. Le coût direct plus élevé généré par des patients réfractaires est dû aux consultations médicales et à l'utilisation fréquente de médicaments chers, que ce soit pour la gestion des crises ou bien pour le traitement prophylactique^[39]. Ces patients réfractaires perdent souvent leurs emplois. Leur vie familiale et sociale est très largement impactée et leur qualité de vie est faible. Il y a donc beaucoup de syndromes sévères d'anxiété, de dépressions qui se développent et qui peuvent nécessiter la prise de traitement^[39].

Dans ce genre de situation, des interventions chirurgicales sont possibles^[38] :

- Injection de glycérol dans le ganglion trigéminal
- Radio chirurgie au couteau gamma
- Ablation du ganglion trigéminal ou sphéno-palatine
- Section du nerf trigéminal

Le problème majeur de ces interventions est qu'il y a beaucoup de complications : échec, engourdissement et paralysie de la face, cornée endommagée, mort. Il existe une alternative non chirurgicale : la stimulation cérébrale profonde. L'imagerie médicale a localisé des activités anormales au niveau de la matière grise postérieure inférieure de l'hypothalamus chez les patients souffrant d'AVF. Une équipe italienne a fait un retour sur 16 patients implantés avec 61% de disparition des douleurs. C'est la meilleure technique décrite pour l'instant pour les AVF réfractaires^[39]. Cependant, malgré son efficacité et l'absence de complications majeures, il y a quand même certains effets indésirables^[38] :

- Au-dessus de l'amplitude de 1,5V ou durant les changements d'amplitude rapides, il peut y avoir des vertiges ainsi qu'une diplopie
- Dans le court terme : augmentation du risque d'hémorragie cérébrale
- Dans le long terme : augmentation de l'activité sympathique

Tous les patients ne sont pas éligibles à cette technique de stimulation. Effectivement, seuls les patients dont l'AVF est réfractaire aux différents traitements existants devraient avoir la possibilité d'accéder à cette thérapie. Une AVF est généralement considéré comme réfractaire quand il est chronique depuis au moins quelques années, avec des crises quotidiennes sans aucune réponse aux traitements existants^[38].

Le coût de la technique de stimulation cérébrale profonde a été évalué en Angleterre et revient par patient à 2 000€ pour les honoraires, 21 000€ pour la chirurgie et 12 000€ pour l'équipement. L'ordinateur qui permet de programmer les stimulations coûte 150 000 euros et a une durée de vie de 3 ans. Il faut comparer cela au coût du traitement de l'AVF. Sur 10 ans, le coût des traitements classiques de l'AVF est approximativement de 46 000€^[38]. On voit donc qu'il faudra plusieurs années pour rentabiliser la procédure chez certains patients. Mais au-delà du coût direct des traitements, il faut aussi se pencher sur la productivité de ces patients qui ont bénéficié de cette technique. Selon le retour de l'équipe italienne sur les 16 patients, 15 sont retournés au travail. On peut donc considérer que cette technique permet

sur le long terme de réduire les coûts directs mais également les coûts indirects, en permettant aux patients une amélioration de la qualité de vie et une reprise de la vie active.

Une équipe italienne en 2009^[39] s'est intéressée à l'impact économique de cette stimulation hypothalamique sur 19 patients qui ont été implantés dans les années 2000. Cette étude montre rétrospectivement l'évolution de la pathologie sur les 9 années passées après l'opération. L'estimation du coût direct de l'opération par patient est de 25 000€ pour la chirurgie et les électrodes et 2000€ par rendez-vous de suivi. Pour le suivi sur les 10 années qui suivent l'implantation du dispositif, les équipes médicales ont étudié les carnets des patients de l'année avant l'implantation du système et pendant les 9 années qui ont suivi (voir Figure 13)^[39]. De juillet 2000 à Décembre 2008, 19 patients souffrant d'AVF réfractaires ont reçu l'implant pour la stimulation hypothalamique.

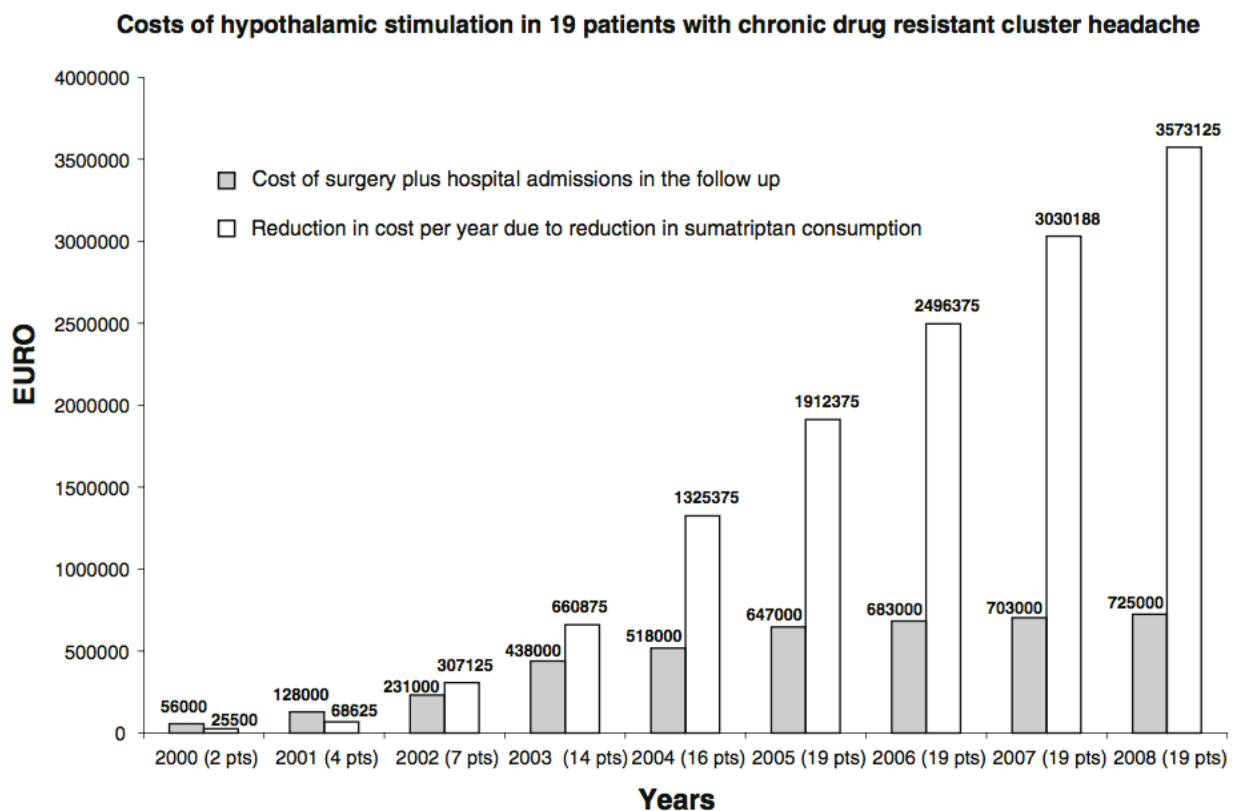


Figure 13 : Coût de la stimulation hypothalamique et économie sur les injections de Sumatriptan sur 10 ans^[39]

À la fin de 2008, le coût total pour les 19 patients est de 475 000 € pour la neurochirurgie et les électrodes et 250 000€ pour les suivis sur les 9 ans. La réduction du coût d'utilisation du sumatriptan sur les 9 ans est de 3 573 125€. Il y a ainsi une réduction

importante de coût par patient en moyenne (149 901€ par patient en moyenne sur 10 ans). En moyenne, le coût de la chirurgie et du suivi par patient est de 38 158€ sur 10 ans. On voit donc que le coût de la chirurgie est largement rentabilisé 10 ans après. Cependant, le coût des traitements ne sont pas équivalents chez tous les patients. En effet, cette étude se focalise sur le profil de deux patients très différents ayant reçu l'implant^[39]:

- Type de patient n°1 : plusieurs crises par jour, contrôlées avec des stéroïdes et des injections de sumatriptan plusieurs fois par jour et nécessitant beaucoup de visites chez le spécialiste.
- Type de patient n°2 : traitement par lithium permettant de diminuer les crises jusqu'à 1 à 3 par semaine, ensuite traitées par sumatriptan. Il n'y a donc pas besoin de beaucoup de rendez-vous avec un spécialiste.

On considère qu'il y a 60% d'amélioration de l'état de ces patients en moyenne (voir Figure 14)^[39].

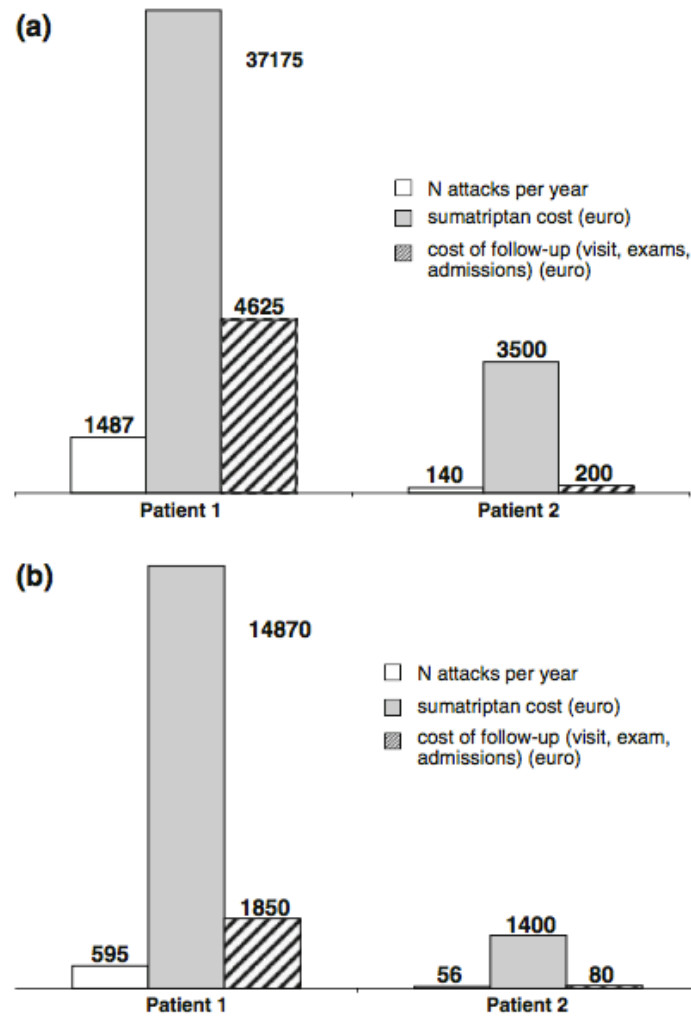


Figure 14 : Comparaison de la gestion des crises pré et post intervention^[39]

(a) comparaison des coûts directs chez les deux patients avant l'intervention,
 (b) comparaison des coûts directs chez les deux patients après l'intervention

Le type de patient 1 réalise en moyenne 25 080€ d'économie par an : l'implant est donc remboursé en 2 ans. Le type de patient 2 réalise 220€ d'économie par an : l'implant est donc remboursé en 15 à 20 ans. Cette étude^[39] met en évidence l'amélioration des coûts directs des traitements mais ne met pas en avant l'amélioration des coûts indirects avec une éventuelle reprise de l'activité professionnelle ou reprise d'une productivité « normale » des patients. Elle ne prend pas non plus en compte l'aspect de la qualité de vie des patients qui est pour eux est le point le plus important.

G. Facteur déclencheurs/risques

Il est intéressant d'étudier les facteurs de risques et les facteurs déclencheurs des crises, car ils peuvent être des pistes pour expliquer la physiopathologie et trouver des traitements adaptés. En effet, la physiopathologie étant mal connue et les traitements pas toujours efficaces, il est important de se pencher sur ces facteurs de risques et facteurs déclencheurs afin de mieux comprendre la maladie. Cela permet également d'éduquer le patient sur les différents risques que son quotidien peut provoquer sur sa maladie.

Un facteur déclencheur est une situation, évènement ou élément perturbateur qui va déclencher une crise d'AVF. Attention toutefois car un facteur déclencheur n'est pas la cause de la maladie. C'est simplement un facteur qui chez un sujet prédisposé, va rendre la personne plus vulnérable au déclenchement d'une crise.

Ces facteurs déclencheurs sont souvent très différents d'une personne à l'autre, mais certains sont incontournables et sont généralement retrouvés chez la majorité des patients à l'interrogatoire. Il est donc indispensable d'informer le patient sur la possibilité que ses crises soient déclenchées par l'un de ces facteurs, d'où l'importance de la tenue d'un journal de crise (cf Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la maladie).

Les facteurs de risque sont quant à eux tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. C'est un facteur qui chez n'importe quel patient a une forte probabilité de provoquer l'apparition de l'AVF.

Chez les patients souffrant d'AVF chroniques, les facteurs déclencheurs provoqueront la majorité du temps l'apparition d'une crise, contrairement aux patients épisodiques qui eux devront être dans leurs périodes actives de la maladie pour que ces facteurs entraînent une crise.

Les facteurs déclencheurs et de risque qui sont définis dans la littérature comme étant communs à la majorité des patients présentant des AVF sont le tabac, l'alcool et le sommeil. De nombreuses similitudes existant entre les facteurs déclencheurs de migraines et ceux des crises d'AVF, les articles impliquant différents facteurs de risque et déclencheurs des

migraines sont également présentés ci-dessous. Des facteurs de risque non retrouvés dans la littérature mais régulièrement cités dans les forums de patients souffrant d'AVF sont également présentés. En effet, les principales études publiées sont des questionnaires avec des réponses prédéfinies/questions fermées, alors que sur les forums, les patients peuvent librement parler de leur quotidien, expériences et solutions face à la maladie, permettant d'avoir un aperçu plus ouvert sur les « dangers du quotidien ».

1. Le tabac

Dans l'ensemble des publications, la cigarette est considérée comme un facteur de risque de l'AVF. Ainsi, le tabac est le premier facteur de risque recherché par les médecins. Le pourcentage de fumeurs dans la population générale est d'environ 20 à 33%^[40], alors que dans la population souffrant d'AVF, ils sont près de 72%.

Dans une étude française de 2007^[13], 113 patients souffrant d'AVF chronique ont été interrogés par des neurologues lors d'entretiens : 68% étaient fumeurs et 19% étaient d'anciens fumeurs, soit 87% de patients souffrant d'AVF qui avaient un historique de tabagisme. Parmi ces patients, 18% considèrent que fumer une cigarette est un facteur déclencheur de crise. Il s'agit de la seule étude qui présente la cigarette comme un éventuel facteur déclencheur, car ce facteur n'est pas retrouvé dans le reste de la littérature.

Une mise au point américaine de la littérature de 2008^[40] reprend les données des plus importantes études sur l'épidémiologie de l'AVF et les modes de vie. Elle regroupe les réponses de plus de 1012 patients de différentes études et permet ainsi de retracer la consommation de cigarette chez les patients souffrant d'AVF de 1974 jusqu'à 2007, dans de nombreux pays (Etats Unis d'Amérique, France, Allemagne, Italie, Angleterre et Suède). Elle permet également de comparer la consommation des hommes versus celle des femmes et celle des patients souffrant d'AVFE versus celle des patients souffrant d'AVFC.

Voici ci-dessous un résumé des principales données présentes dans cet article (voir Figure 15)^[40] :

-Avant 1990, au total sur l'ensemble des patients souffrant d'AVF, 82,6% des patients étaient fumeurs (89,4% des patients hommes versus 56,6% des patients femmes étaient fumeurs).

-Après 1990, au total sur l'ensemble des patients souffrant d'AVF, 77,4% des patients étaient fumeurs (87,8% des patients hommes versus 57,1% des patients femmes étaient fumeurs). Ces résultats permettent de voir qu'il y a deux fois plus de fumeurs dans la population souffrant d'AVF que dans la population générale.

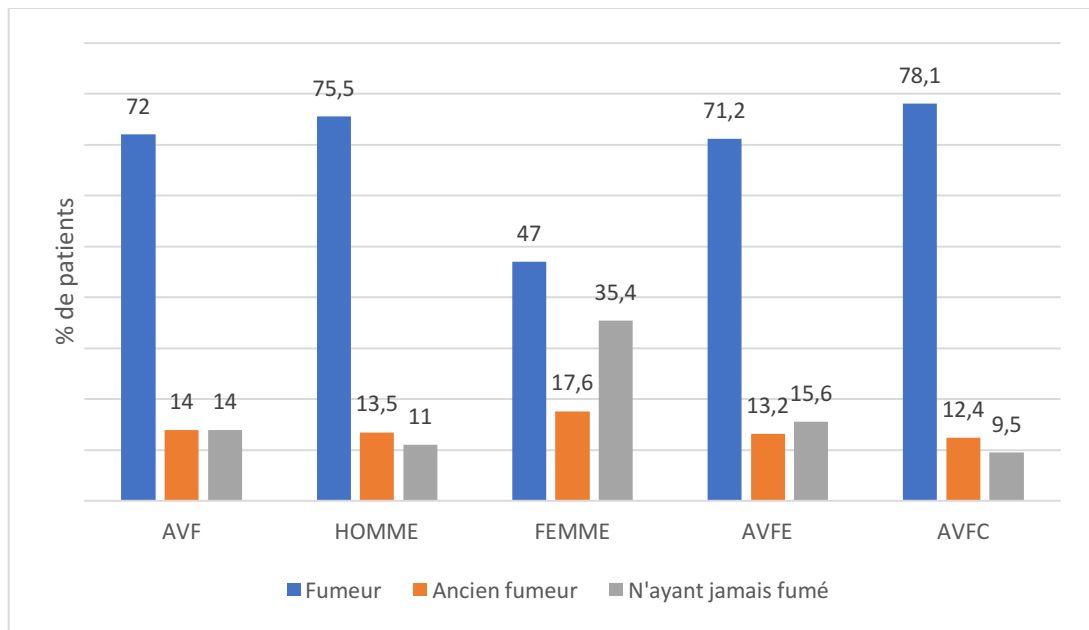


Figure 15 : Consommation de cigarette chez les patients souffrant d'AVF, d'après [40]

Dans une des études dont les résultats ont été repris dans la mise au point de 2008^[40], un questionnaire destiné à 33 patients a mis en évidence l'évolution de la consommation de cigarettes chez ces personnes : 91% étaient fumeurs lors du diagnostic. 30% ont arrêté et sur ces patients, 70% ont vu un arrêt ou une amélioration de leur état. 9% ont seulement diminué la cigarette et cela a également permis d'observer une amélioration de l'état de ces patients.

Dans une étude américaine de 2011^[10] où 1134 patients souffrant d'AVF ont répondu à un questionnaire sur internet, 73% des patients souffrant d'AVF avaient un historique de fumeur, et 72% avaient lors de leur enfance un parent fumeur et avaient donc été exposés à un tabagisme passif. Cette étude montre que 42% ont changé leur consommation de cigarette (18% ont arrêté, 16% ont diminué leur consommation, 8% l'ont augmentée). Parmi tous ces patients souffrant d'AVF et fumeurs (73% dans l'étude américaine^[10]), 8% d'entre eux déclarent que fumer permet de diminuer l'intensité de la douleur, 2% affirment que cela aide

à diminuer la fréquence des crises et 27% fument pour se relaxer pendant ou après une attaque.

10% des fumeurs considèrent que fumer permet d'améliorer leur condition, et 36% modifient leur consommation en arrêtant ou en diminuant afin d'améliorer leur état. Ainsi, ces chiffres contradictoires ne permettent pas de dire si la cigarette est un facteur déclencheur ou non.

La comparaison de ces résultats en 2008 et 2011 et regroupant environ le même nombre de patients montre des résultats plutôt similaires et cohérents. Les différences de résultats entre ces études américaines et l'étude française^[13] pourraient être expliquées par le fait qu'il y ait des comportements différents vis-à-vis de la cigarette selon les pays. Toutefois, l'ensemble des études montre qu'un très grand pourcentage des patients souffrant d'AVF est fumeur, ce qui permet d'avancer que le tabac est un facteur de risque important. Cependant, peu de modification des habitudes des fumeurs sont observées durant les phases de repos et les phases de crises. Il est toutefois fortement conseillé au patient d'effectuer un sevrage tabagique. En effet, l'arrêt du tabac est une véritable action de prévention chez les patients souffrant d'AVFE car cela permet d'éviter le passage vers une AVFC^[41]. Cependant, arrêter la cigarette ne permet pas de faire disparaître la maladie.

2. L'alcool

L'alcool est un facteur déclencheur reconnu^[41], provoquant généralement une crise dans l'heure suivant la consommation. Il faut éviter de boire pendant la période de crise, mais en dehors, la consommation n'est pas considérée comme à risque de crise.

Dans l'étude américaine de 2011^[10], chez les patients souffrant d'AVF, 65% consomment régulièrement de l'alcool, et 3% ont été diagnostiqués alcooliques. Parmi tous ces patients souffrant d'AVF, 52% déclarent que la consommation d'alcool déclenche des attaques, 85% arrêtent temporairement l'alcool le temps que la période de crise passe. Cette étude a détaillé les différents types d'alcool qui déclenchent des attaques : le plus important est la bière (57% des cas), puis le vin rouge (50% des cas) et les alcools forts (49% des cas).

Dans l'étude française de 2007^[13], 42% des personnes atteintes d'AVF sont des consommateurs réguliers d'alcool. Parmi ces patients, 34% déclarent que la consommation d'alcool déclenche des attaques.

Les résultats de ces différentes études montrent que la consommation d'alcool est un facteur déclencheur des crises d'AVF. Par contre le principal biais que l'on rencontre dans ces différentes études est l'incapacité à pouvoir les comparer entre elles car aucune échelle commune de consommation n'a été établie^[40].

Parmi les différentes études réalisées, seules deux sont bien documentées sur la consommation précise et quantifiée d'alcool (en gramme d'alcool par jour ou en nombre de verre par jour)^[40]. Les autres études semblent montrer une diminution de la consommation d'alcool chez les patients souffrant d'AVF. Mais cela pourrait être dû à une consommation dans la population générale diminuée, de même qu'à une prise de conscience du risque de l'alcool dans l'AVF. Le fait que les études comparant la consommation d'alcool entre les patients souffrant d'AVF et la population générale sont contradictoires rend difficile pour l'instant la confirmation de ces deux dernières hypothèses.

Trois principales études ont défini l'alcool comme un réel facteur déclencheur (voir Figure 16)^[40] : Levi et al 1992^[42], Bahra et al 2002^[4] et Schurks et al 2006^[43].

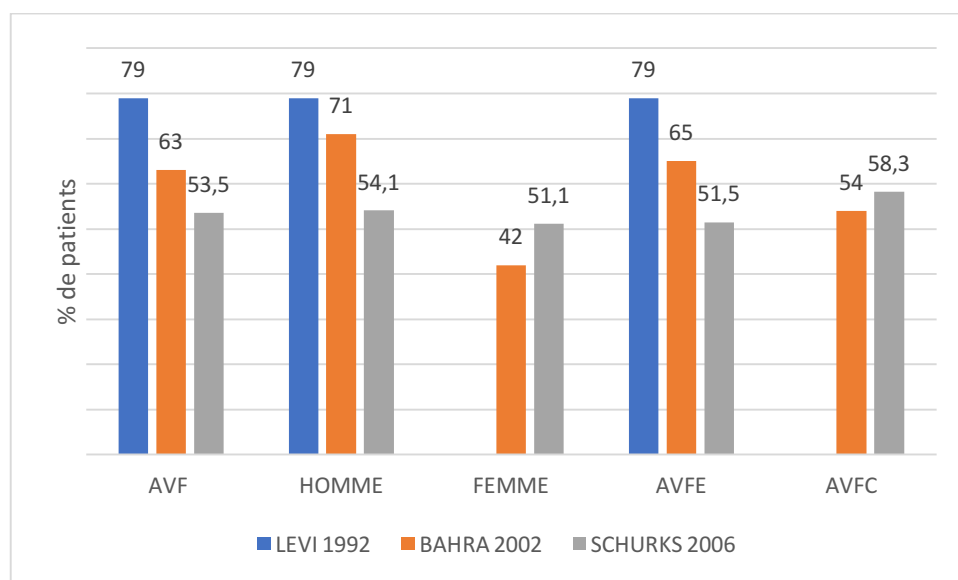


Figure 16 : Déclenchement des crises dues à l'alcool, d'après [40]

De plus, dans deux études allemandes de 2006^[40], la consommation d'alcool est comparée à la population générale. Ces deux études montrent que la consommation d'alcool est moins fréquente chez les patients souffrant d'AVF que dans la population générale, et surtout chez les patients souffrant d'AVFC. D'autres études^[40] montrent que la consommation d'alcool n'est pas un facteur de risque de l'AVF, mais bel et bien un facteur déclencheur. De plus, durant les périodes de crises, les patients évitent la consommation d'alcool. Donc contrairement à la cigarette, l'alcool n'est pas un facteur de risque mais est un facteur déclencheur à éviter impérativement en cas de crises.

L'étude de l'impact de l'alcool sur la maladie doit être poursuivie afin de définir son rôle dans l'AVF. Mais cela reste compliqué car pour pouvoir comparer à grande échelle le comportement vis-à-vis de l'alcool, il faut une échelle de mesure commune, en essayant de diminuer au maximum les biais du comportement des différentes cultures vis-à-vis de l'alcool, tout comme pour la cigarette.

3. Le sommeil

L'AVF est classifié en tant que migraine liée au sommeil dans la classification internationale des désordres du sommeil. Les différentes observations ont montré que les attaques sont reliées au sommeil paradoxal, qui apparaît environ une heure après le début du sommeil^[44]. Pendant les périodes de crises, les patients se plaignent généralement d'une^[45]:

- Diminution du temps total de sommeil nocturne
- Augmentation du temps d'endormissement
- Augmentation de la fréquence de réveil nocturne
- Diminution de la qualité de sommeil

Les résultats d'un questionnaire soumis à 275 patients, montrent que le sommeil est très largement impacté par l'AVF^[44]. La majorité des patients a obtenu un score important sur le Pittsburgh sleep quality index (ou PSQI) qui est une échelle de qualité de sommeil sur 19. Un score supérieur à 5 indique une qualité de sommeil endommagée. Les patients souffrant

d'AVF ont une moyenne de 8,4 comparé à la population générale qui a un score de 4. Même 1 an après la dernière crise, les patients ont un PSQI supérieur à 5.

- 220 patients (80%) révèlent que le sommeil est un facteur déclencheur
- 55 patients affirment que le sommeil n'est pas un facteur déclencheur
- 72 patients disent avoir exclusivement des crises entre 22 heures et 7 heures
- 203 patients attestent que leurs crises se déclenchent durant toute la journée
- 30% des patients rapportent que les siestes sont des facteurs déclenchants

Cette étude met en évidence que le sommeil est perçu par la majorité des patients comme un facteur déclencheur. De plus, les crises en elles-mêmes modifient la qualité du sommeil. Le manque ainsi que l'excès de sommeil peuvent donc être des facteurs protecteurs ou aggravants. Les patients souffrant d'AVFE rapportent une plus grande périodicité annuelle en comparaison aux patients souffrant d'AVFC (62,2% versus 36,4%), mais il n'y a pas de différence significative du rythme circadien entre les deux types de patients. Cela permet de mettre en évidence le rôle de l'horloge interne (et notamment de l'hypothalamus) dans le déclenchement des crises. Le moindre trouble de sommeil dû à un dérèglement de l'hypothalamus sera donc un facteur de risque pour l'AVF.

Voici un exemple de cas unique qui a été décrit dans la littérature^[46] : il s'agit d'un homme qui à deux reprises, cinq jours avant le début de sa période de crise, se réveillait deux fois par nuit à trois heures et cinq heures. Il n'avait ni douleur ni syndrome autonome. Ces réveils étaient systématiques jusqu'à ce que les crises se déclarent. Le réveil était brutal et le patient était totalement éveillé, il se rendormait ensuite en 15 à 20 minutes. Ce patient, âgé de 49 ans, fumeur sans autre antécédent, est un patient souffrant d'AVFE depuis l'âge de 36 ans avec une moyenne de 1 période de crises par an en octobre/novembre, qui dure à peu près 2 mois et avec 3 attaques quotidiennes dont 2 par nuit, d'une durée de 45 à 60 minutes. Ce cas est intéressant pour 2 raisons :

- Il permet de penser que le problème de sommeil pourrait être la 1^{ère} manifestation d'une période de crise et cela démontre l'importance du dérèglement de l'hypothalamus qui serait un générateur de crise.
- Les réveils nocturnes cycliques pourraient être un signe d'alarme d'une période de crise, ce qui permettrait de mettre en place un traitement prophylactique le plus rapidement possible.

4. Autres

a. Facteurs retrouvés dans la littérature

Il y a peu de facteurs qui sont reconnus comme à risque ou déclencheur, en dehors du tabac, de l'alcool et du sommeil. D'autres facteurs existent et sont encore en discussion mais peuvent ne pas être retrouvés dans toute la population, et/ou peuvent être spécifiques à chaque personne. Deux études^{[10][13]} ont voulu proposer une liste fermée de facteurs déclencheurs à leurs patients. Ces listes regroupent de nombreux facteurs exhaustifs, présentés ci-dessous (voir Figure 17)^{[10][13]}.

Les facteurs déclencheurs de l'étude française de 2007 regroupant 113 patients souffrant d'AVFC sont^[13]:

- Stress : 44%
- Alcool : 34%
- Changement Météo/température : 32%
- Fatigue : 30%
- Activité physique : 19%
- Tabac : 18%
- Repos, week-end, vacances : 16%
- Odeur : 15%
- Nourriture : 11%
- Altitude : 10%

Les facteurs déclencheurs de l'étude américaine regroupant 1134 patient souffrant d'AVF sont^[10]:

- Alcool : 52%
- Changement de climat : 36%
- Odeur : 28%
- Lumière blanche : 23%
- Flash lumière : 17%

- Télévision : 12%
- Douche froide/chaude : 8%

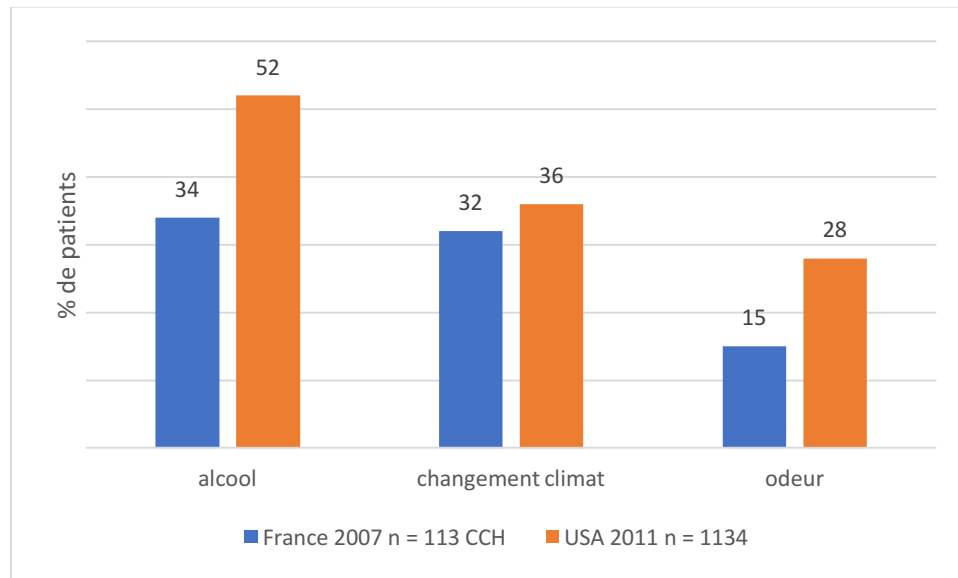


Figure 17 : Différence étude facteur déclencheur, d'après [10][13]

Ces études sont difficilement comparables, et les résultats ne sont pas tout à fait les mêmes selon les deux pays pour les trois facteurs déclencheurs proposés en commun (voir Figure 17)^{[10][13]}. Il peut s'agir d'un biais lié à la taille des deux échantillons de patients ou bien d'un biais culturel. De plus, l'étude française ne regroupe que des patients souffrant d'AVFC^[13], alors que l'étude américaine regroupe des patients souffrant d'AVFC et d'AVFE^[10]. Les facteurs déclencheurs proposés ici sont issus de listes fermées assez différentes. Cette comparaison entre ces deux études illustre bien la difficulté d'extraction de données quantifiables et comparables entre les différentes études en relation avec l'AVF.

b. AVF et sexe féminin

Les femmes sont peu touchées par l'AVF. Par contre il est intéressant de voir s'il y a une influence des différents facteurs hormonaux (menstruation, contraception, fertilité, grossesse et ménopause) chez elles au travers de deux études. La première étude est suisse et date de 1981^[34]. Elle est basée sur la relation entre l'AVF et phénomènes hormonaux féminins avec comme groupe contrôle des femmes migraineuses. La seconde étude est américaine et date de 2011^[19] et permet de comparer l'incidence des différents facteurs déclencheurs chez l'homme et chez la femme.

- Impact des menstruations

Dans la première étude^[34], 26 patientes ont été interrogées. Dans la seconde étude^[19], 234 patientes ont été interrogées. Les résultats sont les suivants : 96%^[34] et 71%^[19] n'ont pas vu de changement particulier avec leurs menstruations ; 4%^[34] et 27%^[19] ont trouvé que leur état empirait ; 2%^[19] ont trouvé que leur état s'améliorait. Ces résultats disparates ne permettent pas de conclure à un impact significatif chez la majorité des patientes.

- Impact de la contraception

Il n'y a pas de différence significative d'utilisation de contraceptifs oraux entre la population étudiée saine, migraineuse et souffrant d'AVF^[34], ce qui suggère l'absence d'un lien entre contraception et l'AVF.

- Impact sur la fertilité

Dans l'étude de 1981^[34], les femmes migraineuses ont plus d'enfants que celles souffrant d'AVF. Les patientes souffrant d'AVF ayant eu des enfants avant de déclarer la maladie ont un taux de fertilité normal. Par contre, les patientes ayant déclaré une AVF avant un premier enfant ont un taux de fertilité bas. La seconde étude^[19] s'intéresse également au taux de fertilité des patientes souffrant d'AVF et permet pour la première fois de se renseigner sur les causes de l'absence de grossesse.

Ainsi, 40% des patientes souffrant d'AVF ont eu des enfants après leur première crise et dans les 60% qui n'ont pas eu d'enfant :

- ✓ 7% ont essayé sans résultat
- ✓ 4% n'ont pas voulu de peur de transmettre l'AVF à leur enfant
- ✓ 8% ont eu peur de ne pas pouvoir s'occuper correctement de l'enfant à cause de leur maladie.

On voit donc que la fertilité « biologique » en elle-même n'est pas touchée par l'AVF. On voit que seulement 7% des patientes ont réellement essayé d'avoir un enfant sans réussite ce qui n'est pas un chiffre alarmant comparé au 11,8% de la population féminine américaine^[19]. Il

s'agit probablement de l'angoisse due à la maladie qui freine le projet parental des patientes. Ainsi, 12% des patientes souffrant d'AVF n'auraient pas d'enfant par choix à cause de leur pathologie. C'est un chiffre important montrant l'impact psychologique, social et économique que cette maladie peut avoir sur la population touchée.

- Impact de la grossesse

La grossesse semble être un facteur protecteur des crises d'AVF, comme le montrent les résultats suivants. La première étude a comptabilisé le nombre de crises chez 8 patientes au cours de 13 grossesses^[34]:

- ✓ 6 n'ont eu quasiment aucune crise durant les 9 mois sur 9 grossesses
- ✓ 1 patiente a eu des crises de 4 à 8 semaines au 5^{ème} mois pendant ses 2 grossesses
- ✓ 1 patiente a déclenché lors de ses 2 grossesses des crises au bout du 4^{ème} mois

3 patientes ont également été suivies en postpartum^[34]:

- ✓ 1 patiente a eu une attaque modérée 3 jours après l'accouchement, une attaque sévère 3 semaines après et le retour des crises « normal » dès le 5^{ème} mois
- ✓ 1 patiente a eu une attaque 1 jour et 3 jours après l'accouchement
- ✓ 1 patiente a eu une attaque 3 jours après l'accouchement

La seconde étude a interrogé 130 femmes sur leur l'évolution de leur maladie durant leur grossesse^[19]:

- ✓ 35% n'ont pas vu de changement particulier
- ✓ 13% ont trouvé que leur état empirait
- ✓ 53% ont trouvé que leur état s'améliorait

- Impact de la ménopause

Dans l'étude américaine^[19], l'influence de la ménopause a été étudiée chez 90 femmes et suggère l'absence de lien entre ménopause et l'AVF :

- ✓ 58% n'ont pas vu de changement particulier
- ✓ 25% ont trouvé que leur état empirait
- ✓ 17% ont trouvé que leur état s'améliorait

- Différence homme/femme

Grâce à l'étude américaine de 2011^[19], l'incidence des différents facteurs déclencheurs a été comparée entre homme et femme. Sur 1134 patients ayant répondu au questionnaire, il y avait 28% de femmes (n=318).

Pour les patients souffrant d'AVF, l'alcool a moins de probabilité de provoquer une crise chez les femmes que chez les hommes (40% chez les femmes versus 57% chez les hommes)^[19], mais de base, la consommation d'alcool chez les patients souffrant d'AVF est plus importante chez les hommes (56% chez les femmes versus 68% chez les hommes).

Au contraire, les femmes semblent être plus sensibles à certains facteurs déclencheurs que les hommes^[19] (voir Figure 18)^[19] :

- Changement météorologique : déclenchement des crises chez 44% des patientes souffrant d'AVF versus chez 33% des hommes souffrant d'AVF de l'étude.
- Lumière blanche/Flash : déclenchement des crises chez 54% des patientes souffrant d'AVF versus chez 35% des hommes souffrant d'AVF de l'étude.
- Odeur : déclenchement des crises chez 34% des patientes souffrant d'AVF versus chez 26% des hommes souffrant d'AVF de l'étude.

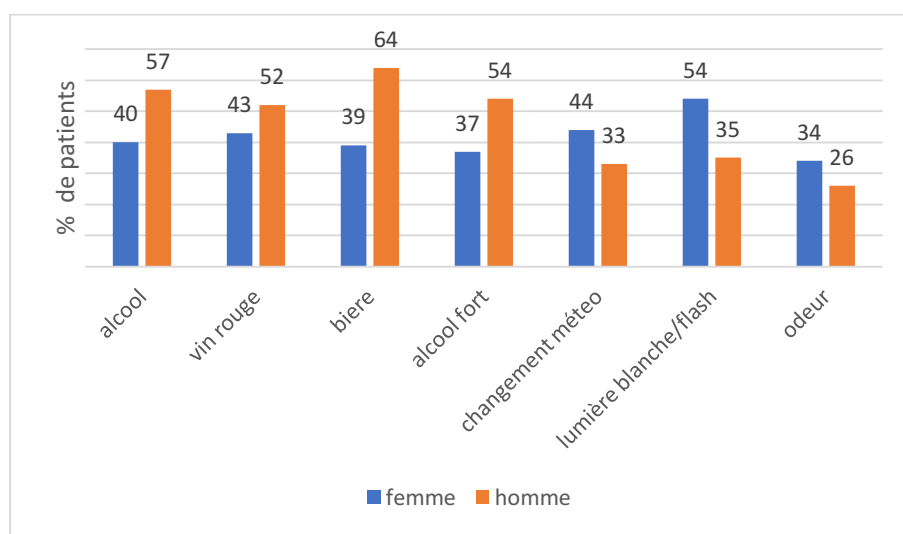


Figure 18 : Différence homme/femme, d'après [19]

Pour la cigarette, il y a 75% des hommes souffrant d'AVF qui sont des fumeurs contre 69% de femmes souffrant d'AVF, mais l'exposition durant l'enfance est sensiblement la même

(71% pour les hommes versus 72% pour les femmes)^[19]. La cigarette étant un facteur de risque, il est difficile de la mesurer quantitativement comme un facteur déclencheur.

Les conclusions que nous pouvons tirer de l'ensemble de ces études sont que les menstruations, l'utilisation de contraceptifs oraux et la ménopause ne semblent pas avoir de lien significatif avec les crises d'AVF. Par contre, la grossesse semble être un facteur protecteur car la majorité des patientes ont eu des rémissions de crises pendant la grossesse et des crises qui se sont déclenchées quelques jours après l'accouchement. Pour ce qui est de la fertilité, on voit qu'elle est plus faible chez les patientes souffrant d'AVF, mais cela s'explique par le fait l'AVF a un impact psychologique fort sur les personnes et que cela peut influencer le choix d'avoir des enfants.

c. Facteurs retrouvés sur les forums de patients

D'autres facteurs de risque ne sont pas unanimement reconnus dans la littérature, mais sont régulièrement retrouvés sur les forums d'association de patients.

i. Aliments

Dans les années 80, les allergies alimentaires étaient considérées comme un facteur de risque des migraines. Aujourd'hui encore, une minorité de patients migraineux déclarent que certains aliments déclenchent des crises^[47] : fromage (19%), chocolat (18%), agrumes (11%). Tous ces aliments ont des taux de tyramine très importants. La tyramine est une monoamine qui provoque la libération d'histamine à partir des mastocytes.

Une étude anglaise de 1983^[47] a voulu démontrer la relation entre prise de nourriture et déclenchement des crises. Pour cela, le dosage de différentes immunoglobulines, immunoglobulines E (ou IgE) et immunoglobulines G (ou IgG), a été fait après la prise de nourriture « à risque » (riche en tyramine). Les dosages ont été réalisés chez des patients migraineux, souffrant d'AVF et sains. Pour le taux d'IgE basal, des taux normaux ont été retrouvés chez les patients migraineux et sains, des taux plus importants ont été retrouvés chez les patients souffrant d'AVF. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des patients sont fumeurs. Pour le taux d'IgE en réponse à la prise de certains aliments à risque,

les résultats montrent des taux normaux chez tous les patients. Pour les taux d'IgG en réponse à la prise de certains aliments à risque, les résultats montrent des taux normaux chez tous les patients. Ces résultats permettent de démontrer que la prise d'aliments à risque (contenant un taux de tyramine très important) n'a pas d'impact sur les taux des différentes immunoglobulines. La prise d'aliments à risque ne provoque donc pas de réaction allergique. Pourtant, pour le fromage et le chocolat, on voit que quasiment un patient sur cinq considère ces aliments comme facteurs déclencheurs. Les patients doivent donc adapter leur alimentation lors de leur période active, et un mécanisme impliquant ces aliments à taux de tyramine élevé, autre qu'allergique, pourrait donc être présent chez les personnes souffrant d'AVF.

ii. Activité physique

Tout comme le sommeil et le repos, les activités professionnelle et physique peuvent être un facteur déclencheur de crise. Une étude japonaise de 2010^[48] a voulu mettre en évidence la corrélation entre le nombre d'heures de travail par semaine et l'incidence de migraine. De longues heures de travail (plus de 55 heures par semaine) diminuent le temps total de sommeil qui comme vu précédemment a un rôle très important dans l'AVF. De plus, le manque de sommeil diminue l'efficacité de la récupération de l'organisme et une fatigue générale s'installe. Cela affecte des processus physiologiques comme la régularisation de la pression artérielle, les sécrétions hormonales et l'activité du système nerveux parasympathique et donc l'état physique et psychologique. De plus, de longues heures de travail sont souvent associées à des facteurs de vie malsains, et en particulier la cigarette (facteur de risque d'AVF) et l'alcool (facteur déclencheur de crises).

Un autre facteur de vie malsain, que de nombreuses heures de travail peuvent induire, est une sédentarité. Il a été montré qu'une faible activité physique et de longues heures de travail sont régulièrement associées à des migraines sévères voire invalidantes. Par contre, le même temps de travail avec une activité physique importante en parallèle à côté diminuerait les maux de têtes. En plus de la réduction du nombre d'heures de sommeil, un travail prolongé pourrait entraîner des douleurs dues à des contractures du cou et des muscles des épaules de même que plus d'anxiété et de stress. Pour les patients souffrant d'AVF et migraineux,

diminuer de quelques heures les temps de travail et les remplacer par des exercices physiques serait très bénéfique sur les douleurs, l'anxiété, le stress et la qualité du sommeil.

iii. Café

Le café est un produit de consommation quotidienne qui revient régulièrement sur les forums de discussion des patients. Dans une étude italienne de 1998^[40], 92,6% des patients buvaient du café (94,1% homme vs 87,7% femme). Les résultats de cette étude concernant la consommation de café chez les hommes atteints d'AVF sont les suivants :

- 1 à 3 par jour : 64,7% / 66,1% AVFE / 51,2% AVFC
- 4 à 6 par jour : 24,7% / 26,6% AVFE / 12,2% AVFC
- Plus de 6 par jour : 10,6% 7,3% AVFE / 36,6% AVFC

L'étude n'a pas mis en évidence de différence significative en comparaison avec la population générale. Il n'y a donc visiblement pas de lien entre la consommation de café et l'incidence de l'AVF. Par contre, il faut prendre en compte le fait que la consommation de café est souvent associée à la cigarette, facteur favorisant l'AVF.

iv. Drogues illégales

Cette dernière partie concerne l'usage de drogues illicites, mais les informations à ce sujet sont très difficiles à regrouper et à extraire dû au fait que sur les forums d'associations, ces conversations sont généralement censurées pour éviter de promouvoir l'utilisation de produits illicites. Quelques études ont été réalisées pour demander si la consommation de certaines drogues permettait de calmer l'intensité des crises ou alors de diminuer la fréquence de survenue de ces dernières, comme par exemple dans une étude italienne de 2011^[49]. Grâce à un questionnaire anonyme à l'attention de 210 patients souffrant d'AVF, cette étude a comparé la consommation de drogue illicite entre la population générale et le groupe de patients. L'étude a découpé la consommation des drogues en trois catégories^[49] :

- Utilisation au cours du mois (voir Figure 19)
- Utilisation au cours de l'année (voir Figure 20)
- Utilisation au cours de la vie (voir Figure 21)

L'usage au cours du mois de cannabis et de cocaïne est plus important chez les hommes atteints d'AVF que la population générale. Au contraire, opioïdes, amphétamines, ecstasy et hallucinogènes sont moins consommés chez les patients souffrant d'AVF que dans la population générale. De plus, il n'y a pas de différence significative de consommation entre les femmes souffrant d'AVF et la population générale.

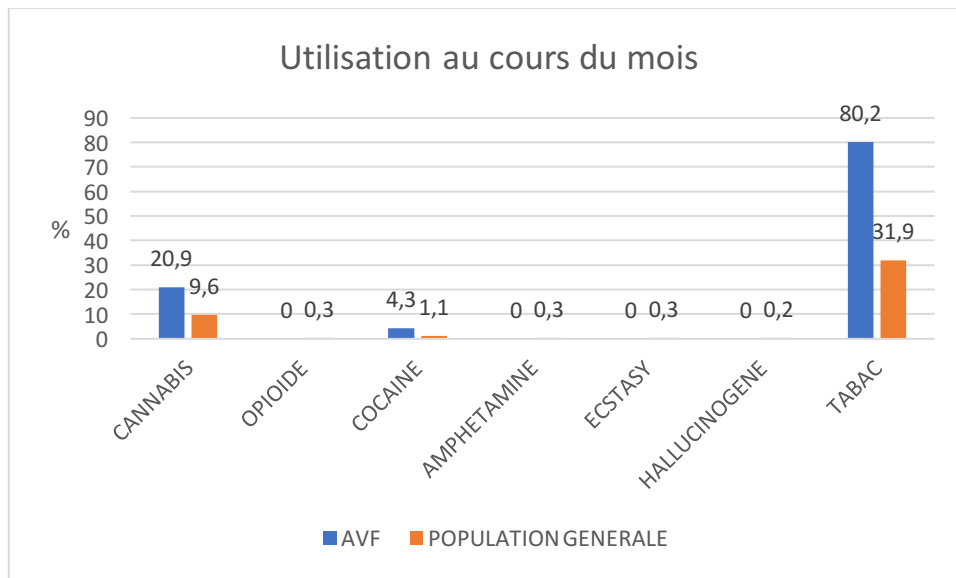


Figure 19 : Utilisation au cours du mois, d'après [49]

L'utilisation au cours de l'année de cannabis, cocaïne, amphétamine et ecstasy est plus importante chez les hommes atteints d'AVF que dans la population générale. Les hallucinogènes et opioïdes sont également plus consommés chez les hommes atteints d'AVF mais la différence n'est pas significative. Là encore, il n'y a pas de différence significative de consommation chez les femmes entre les patientes souffrant d'AVF et la population générale.

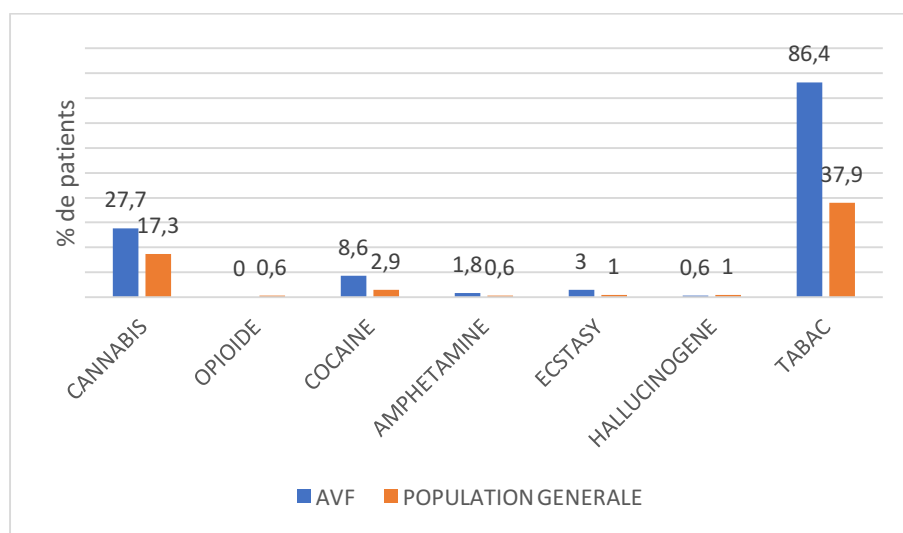


Figure 20 : Utilisation au cours de l'année, d'après [49]

L'utilisation au cours de la vie de cannabis, opioïdes, cocaïne, amphétamine, ecstasy, tabac est plus important chez les hommes atteints d'AVF que dans la population générale. La consommation d'hallucinogènes est également plus fréquente chez les hommes atteints d'AVF mais la différence n'est pas significative. Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative chez les femmes entre les patientes souffrant d'AVF et la population générale.

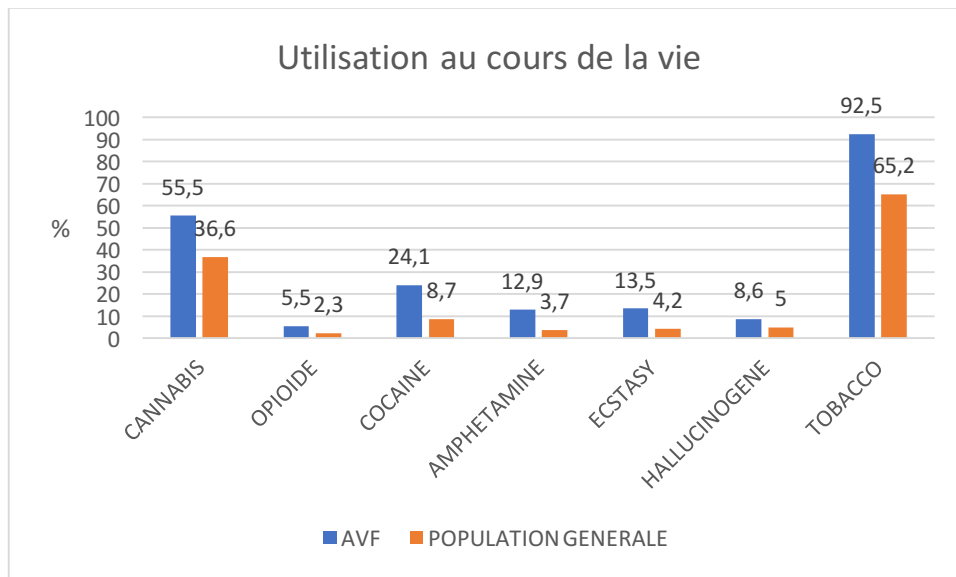


Figure 21 : Utilisation au cours de la vie, d'après [49]

L'âge de la première utilisation de cannabis, cocaïne et opioïde est plus bas chez les patients hommes atteints d'AVF que la population générale. Il n'y a pas de différence significative pour les amphétamines et l'ecstasy. Il n'y a également pas de différence significative chez les femmes entre les patientes souffrant d'AVF et la population générale.

Il n'y a pas de différences significatives entre l'AVFE et l'AVFC concernant la consommation de drogues. Cette étude permet de voir que selon les différents types d'utilisation des drogues, que ce soit une utilisation de courte ou longue durée, intense ou faible, elle est à priori plus importante chez les patients souffrant d'AVF. De plus, pour tous les types d'usage, on voit qu'il n'y a pas de différence significative entre les femmes souffrant d'AVF et les femmes issues de la population générale, alors que chez les hommes, les patients souffrant d'AVF consomment plus de drogues que la population générale. Il est à noter que 28,5% des patients souffrant d'AVF ont démarré la drogue après l'apparition de la maladie,

éventuellement pour les essayer comme des traitements alternatifs. Par contre, on voit que 71,5 % des patients souffrant d'AVF ont démarré avant l'apparition de la maladie.

Une étude française de 2012^[50] s'est également intéressée à 139 patients souffrant d'AVF dont 27 (19,4%) ont testé le cannabis (marijuana) en crise. La prévalence d'utilisation de cannabis est plus importante chez les patients souffrant d'AVF que dans la population générale, comme pour la cigarette. L'utilisation du cannabis est associée à un jeune âge, au sexe masculin et à la cigarette. L'étude ne révèle pas l'âge d'apparition d'AVF, ni de la première cigarette ou du premier joint. Les patients considèrent les effets du cannabis comme modérés, variables et imprévisibles. Une proportion importante de patients a même déclaré que le cannabis était un facteur déclencheur de crise ou bien qu'il aggravait la crise. Ceci est explicable par la variation de taux de Tetrahydrocannabinol (ou THC), car il existe plus de 100 cannabinoïdes différents et, puisque leur consommation est illégale, les doses peuvent être coupées ou mélangées avec d'autres substances. Les effets sont imprévisibles dans la moitié des cas, modéré dans un quart des cas et empire la crise dans un quart des cas (voir Figure 22)^[50].

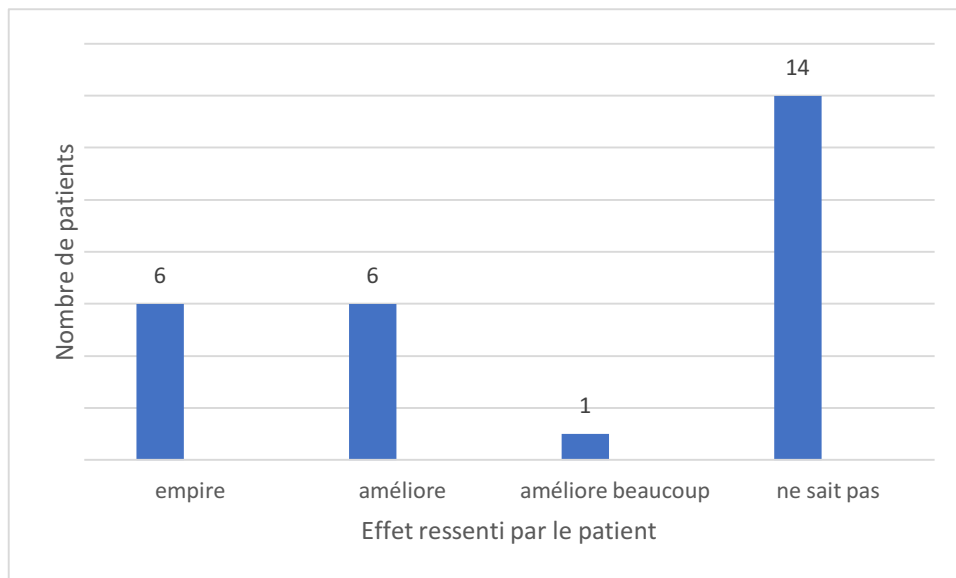


Figure 22 : Effet du cannabis sur 27 patients, d'après [50]

II. Physiopathologie de la maladie

A. Bases neurophysiopathologiques

La sensation de la douleur est fondamentale pour la survie, et paradoxalement, est utile car est déplaisante. Normalement, la sensation de douleur est étroitement liée à la présence ou la menace d'une blessure d'un tissu^[51]. La douleur qui dure quelques jours ou semaines après une blessure est utile, car elle limite l'utilisation de la zone blessée et permet ainsi la guérison dans de bonnes conditions. Si la douleur devient chronique, des problèmes médicaux, psychologiques et sociaux l'accompagnent. Il existe 2 types de douleurs chroniques^[51] :

- Nociceptive : la douleur nociceptive est une douleur due à une stimulation persistante et excessive des récepteurs de la douleur appelés les nocicepteurs
- Neuropathique : la douleur est liée à une lésion nerveuse, les douleurs peuvent apparaître en absence de stimulus ou en disproportion. Les voies neuronales de la douleur sont hyperexcitables électriquement et envoient des potentiels d'action au cerveau qui les interprète comme s'il y avait des blessures tissulaires dans le cadre des douleurs neuropathiques^[51]. La douleur évoquée par une stimulation normalement non nocive (lumière, caresse) est définie comme une allodynie.

1. Systèmes nerveux central et périphérique

Le système nerveux contrôle et/ou assure, par ses connexions, les grandes fonctions de l'organisme^[52]. Le système nerveux central (ou SNC) est représenté par l'ensemble des structures contenues dans la cavité crânienne et le canal vertébral. Il est enveloppé par les méninges, formées par la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. Entre l'arachnoïde et la pie-mère, l'espace sub-arachnoïdien contient le LCR. Les méninges ainsi que le LCR jouent un rôle de protection^[52] (voir Figure 23)^[53]. La dure-mère tapisse la face interne du crâne, émet des prolongements et participe à la constitution des sinus veineux. Ce sont des canaux veineux

creusés entre les deux couches de la dure-mère. Leurs parois avalvulaires sont tapissées d'un endothélium en continuité avec l'endothélium des autres veines.

La dure-mère est vascularisée par les artères carotide interne, vertébrale et méningée moyenne. Ces vaisseaux communiquent avec les vaisseaux profonds à travers l'espace subdural. L'innervation est assurée par le système nerveux autonome (les branches du nerf V qui est le nerf trijumeau).

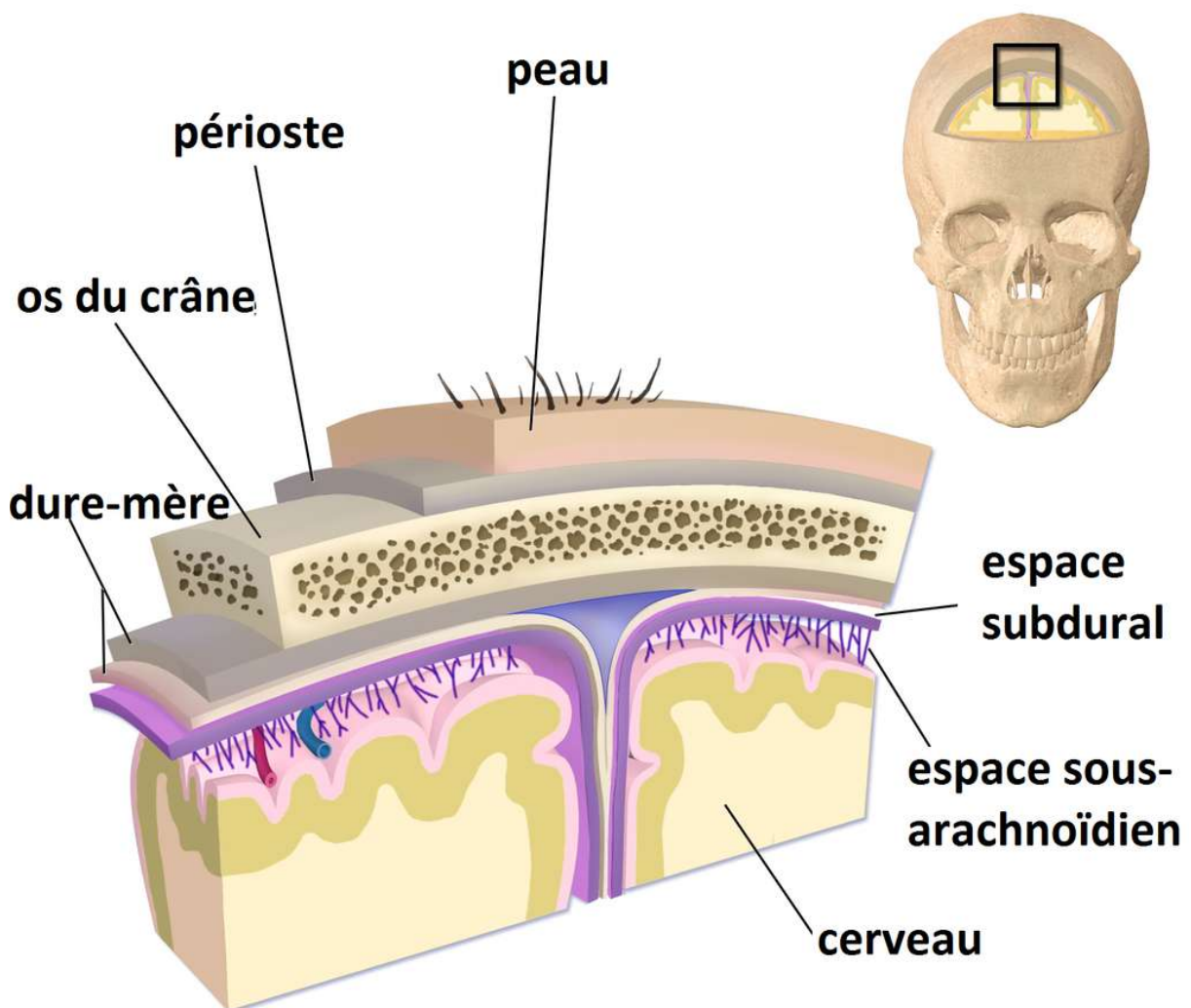


Figure 23 : Schéma des méninges autour de l'encéphale humain^[53]

Le système nerveux périphérique (ou SNP) est constitué par les nerfs crâniens et spinaux, les ganglions et les plexus qui relient le SNC aux récepteurs périphériques et effecteurs de l'organisme.

2. Structure et fonction des neurones

a. La cellule nerveuse

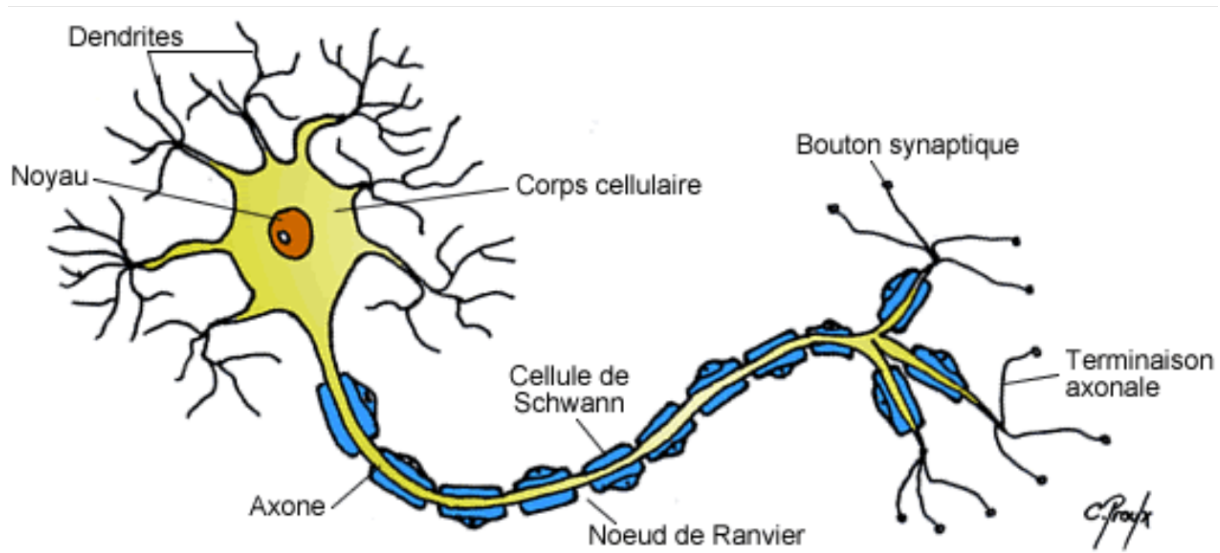


Figure 24 : Schéma d'un neurone^[54]

Le tissu nerveux est constitué des neurones et des cellules gliales (rôle de soutien et de protection). La fonction des neurones est la transmission de l'influx nerveux électrique par l'intermédiaire des synapses (« articulation » entre les nerfs) entre les centres nerveux et la périphérie. Le neurone est composé d'un corps, de prolongements (appelés dendrites et conduisant l'influx nerveux vers le corps), et d'un axone (conduisant l'influx nerveux vers les autres cellules)^[52]. Les nerfs peuvent être myélinisés, ce qui augmente la vitesse de conduction du message. La myéline est une substance isolante entourant certaines fibres nerveuses et impliquée dans la transmission des messages nerveux. Ce sont les cellules de Schwann qui participent à la myélinisation des fibres neuronales (voir Figure 24)^[54].

Il existe différents types de neurones selon leurs fonctions : les nerfs sensitifs afférents qui conduisent l'information depuis les récepteurs sensoriels périphérique vers le SNC, et les nerfs moteurs qui conduisent les messages du SNC vers la périphérie^[52].

b. La synapse

La synapse est une zone de contact entre 2 neurones assurant la transmission de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre. La synapse chimique se compose de 3 parties (voir Figure 25)^[55] : un élément présynaptique (terminaison de l'axone), une fente ou espace synaptique et un élément post-synaptique. L'étage présynaptique contient des vésicules synaptiques^[52].

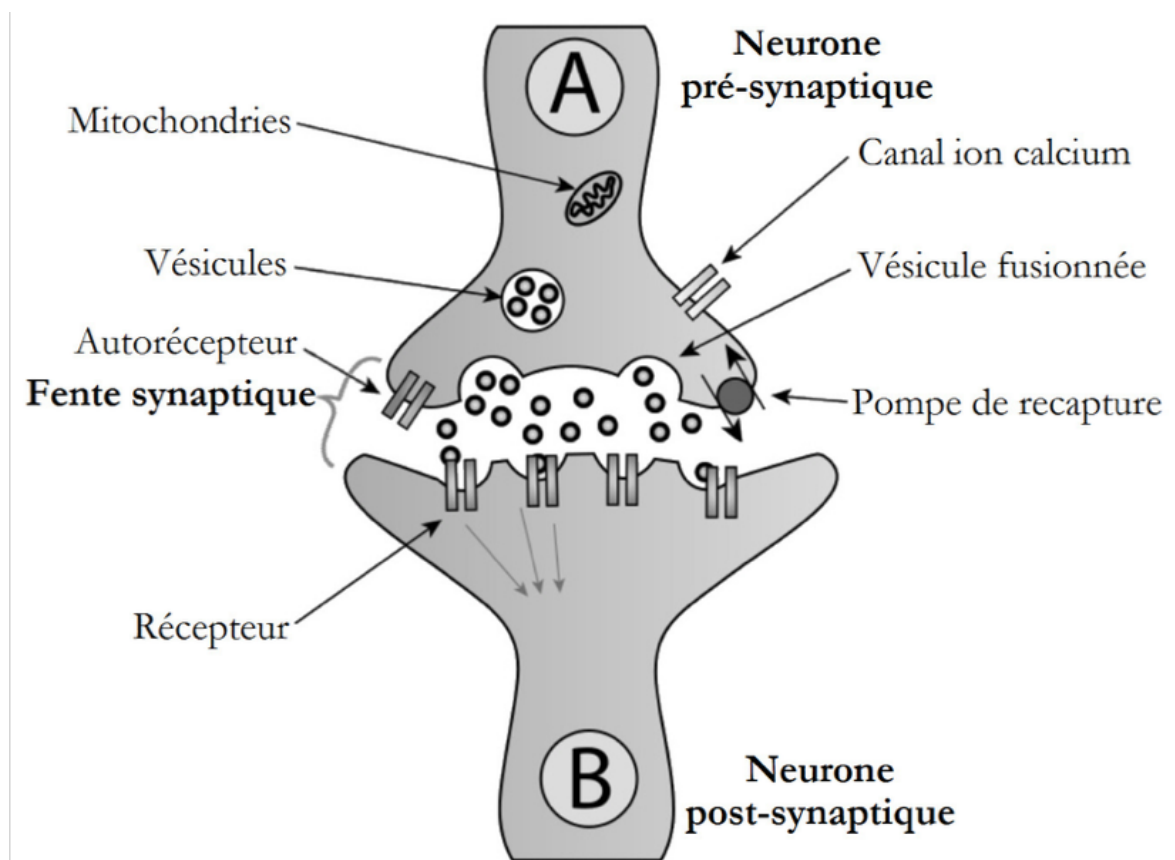


Figure 25 : Schéma d'une synapse^[55]

La transmission synaptique s'effectue en 3 phases^[52] :

- Ouverture des canaux calciques voltage-dépendants (ou Ca_v) à l'extrémité de la terminaison nerveuse.
- Libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique.
- Liaison du neurotransmetteur à son récepteur au niveau de la membrane post-synaptique.

c. Le neurotransmetteur

Après fixation du neurotransmetteur sur son récepteur, celui-ci doit être inactivé pour interrompre le signal^[52]. Plusieurs mécanismes sont possibles : diffusion loin de la synapse, réintégration au niveau présynaptique ou endocytose (processus actif effectué par des transporteurs spécifiques), ou encore destruction dans l'espace synaptique.

Il existe 3 classes de neurotransmetteurs^[52] : les acides aminés (ou AA) excitateurs comme l'acide aspartique ou glutamique et les AA inhibiteurs comme l'Acide Gamma-Amino-Butyrique (ou GABA) et la glycine, les amines comme par exemple la dopamine, la sérotonine, l'acétylcholine (ou ACh), l'adrénaline, la noradrénaline et les peptides comme par exemple la substance P. Il y a 2 types de récepteurs des neurotransmetteurs^[52] : les récepteurs-canaux responsables d'une transmission rapide et les récepteurs couplés aux protéines G (ou RCPG) et correspondant à une transmission synaptique lente. Les RCPG sont formés pour la plupart de sept segments transmembranaires organisés en hélice α . Les neurotransmetteurs activent les RCPG qui interagissent alors avec les protéines G (protéines de liaison de la guanosine triphosphate) à la face intracellulaire de la membrane post-synaptique, qui elles-mêmes activent ou inhibent des effecteurs de la cascade enzymatique. Ces récepteurs sont impliqués dans la régulation du métabolisme des enzymes intracellulaires et d'autres récepteurs^[52].

3. Tronc cérébral et nerfs crâniens

Le tronc cérébral est situé dans la fosse crânienne postérieure et est composée de 3 étages^[52] : Moëlle allongée (bulbe rachidien), pont (protubérance annulaire) et mésencéphale (péduncules cérébraux). Le tronc cérébral comporte plusieurs noyaux de nerfs crâniens (voir Figure 26)^[56]. Ainsi, chaque nerf présente un centre encéphalique constitué d'un ou plusieurs noyaux crâniens qui représentent l'origine des neurofibres motrices ou la terminaison des neurofibres sensibles ou sensorielles. Ces noyaux sont connectés entre eux, établissant ainsi des circuits réflexes et une synergie fonctionnelle. Ils sont disposés dans le tronc en colonne. La colonne viscéro-sensorielle contient les noyaux parasympathiques du nerf VII (nerf facial) avec le noyau lacrymal, du nerf VII bis (nerf intermédiaire) avec le noyau salivaire supérieur,

du nerf IX (nerf glossopharyngien) avec le noyau salivaire inférieur, et du nerf X (nerf vague) avec le noyau dorsal du X^[52].

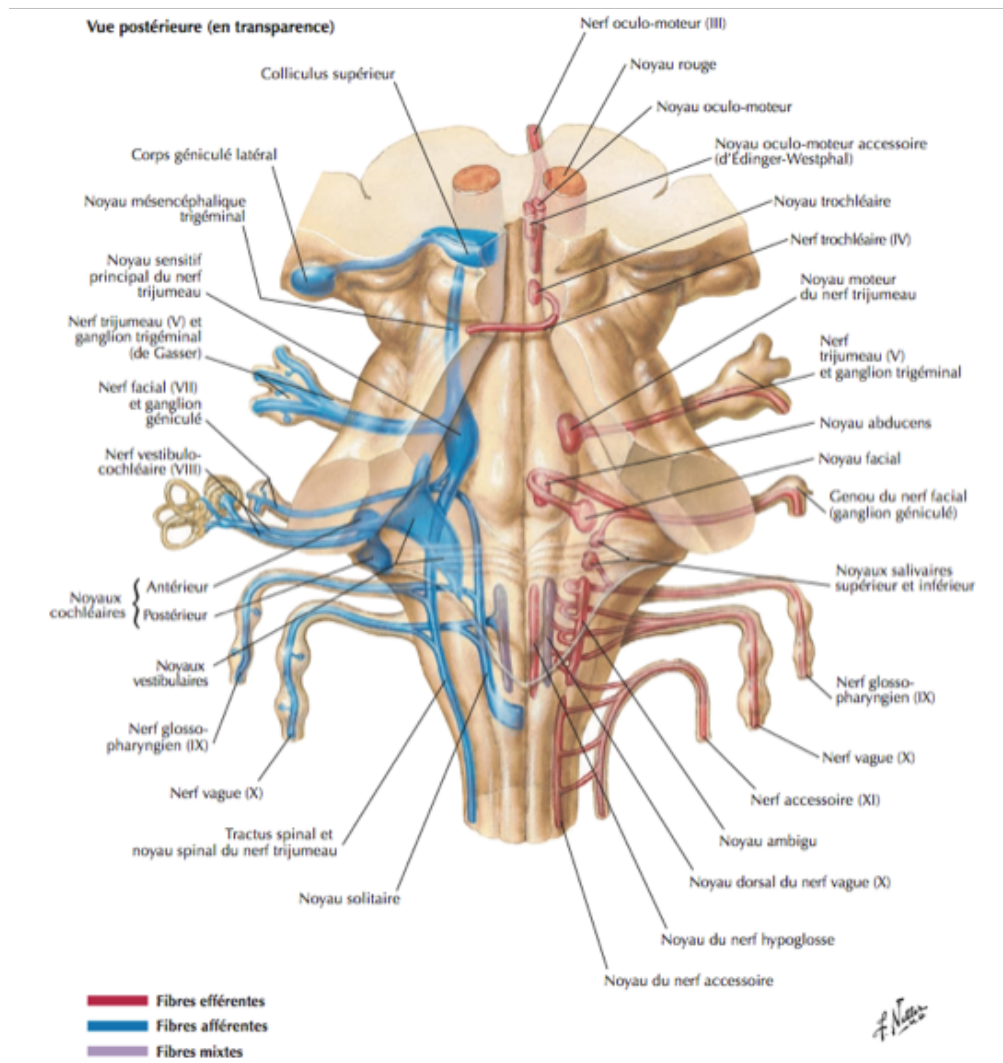


Figure 26 : Schéma de noyaux des nerfs crâniens dans le tronc cérébral^[56]

4. Système nerveux autonome

Le système nerveux autonome ou SNP régule les fonctions végétatives, commande la motricité des fibres musculaires des viscères à contraction involontaire, des vaisseaux et la sécrétion des glandes. Il est divisé en deux systèmes antagonistes : le système sympathique est vasoconstricteur, cardioaccélérateur, freinateur de la motricité digestive ; le système parasympathique a les effets inverses^[52].

a. Système sympathique

Les troncs sympathiques s'étendent de la base du crâne au coccyx^[52]. Ils sont subdivisés en quatre parties : cervicale, thoracique, lombaire et sacrale. Chaque voie sympathique est composée de deux neurones : un préganglionnaire et un postganglionnaire (voir Figure 27)^[57].

Les corps cellulaires des neurones préganglionnaire sympathique sont situés dans les centres sympathiques. La neurofibre préganglionnaire emprunte la racine antérieure du nerf spinal, puis le rameau communicant blanc myélinisé. Elle fait synapse dans un ganglion sympathique ou le traverse pour s'articuler dans un ganglion viscéral. Dans le ganglion du tronc sympathique, la fibre préganglionnaire s'articule avec une ou plusieurs neurofibres postganglionnaires (dix à trente), soit dans le ganglion du segment médullaire correspondant, soit dans le ganglion sus et sous-jacent. Le neurone postganglionnaire sympathique s'articule avec le neurone préganglionnaire dans le tronc sympathique et suit deux voies : soit le rameau communicant gris non myélinisé pour atteindre le nerf spinal, soit le nerf viscéral pour innerver un organe.

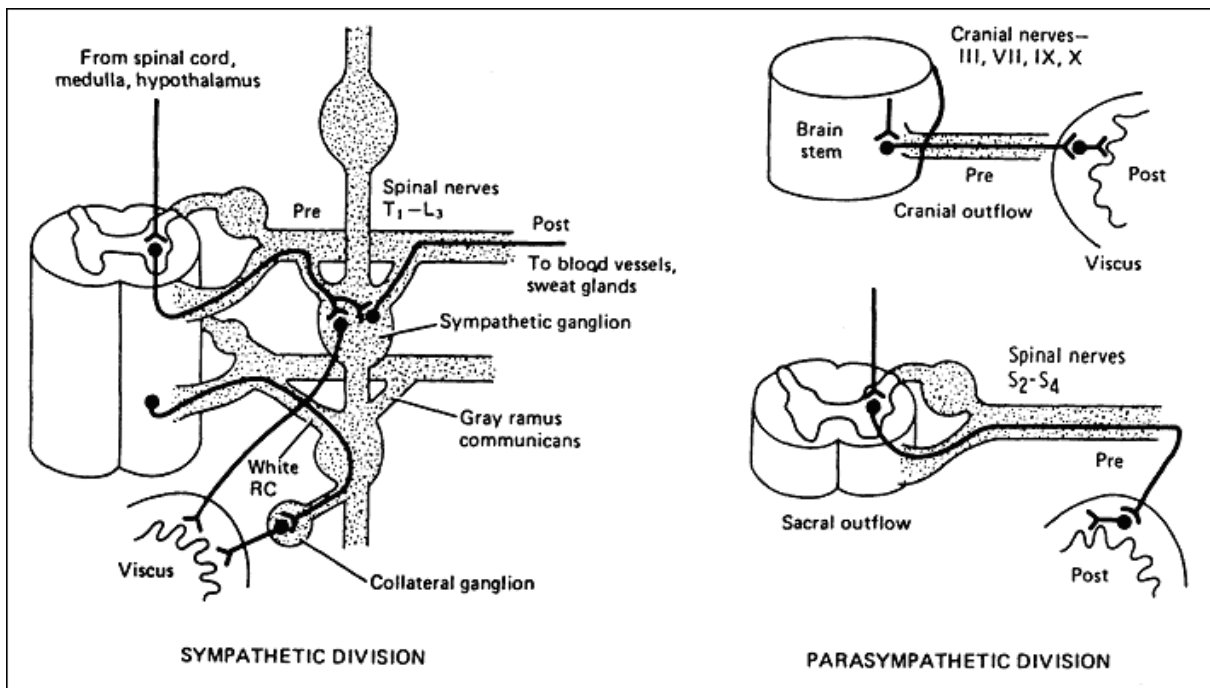


Figure 27 : Trajet d'une fibre du système nerveux autonome^[57]

b. Système parasympathique

L'innervation parasympathique des viscères de la face, du cou, du thorax et de l'abdomen se fait par l'intermédiaire du noyau dorsal du nerf vague (X)^[52]. Les centres parasympathiques du tronc cérébral sont les noyaux viscéraux des nerfs crâniens :

- Le noyau lacrymal du nerf facial innerve les glandes lacrymales et les muqueuses de la cavité nasale du voile et du pharynx, par l'intermédiaire du ganglion ptérygopalatin.
- Le noyau salivaire supérieur du nerf facial innerve les glandes salivaires submandibulaires et sublinguales par l'intermédiaire du ganglion submandibulaire.
- Le noyau salivaire inférieur du nerf glosso-pharyngien innerve la glande parotide par l'intermédiaire du ganglion otique.

Les neurones préganglionnaires sortent de la moëlle épinière par les racines ventrales des nerfs spinaux sacraux (voir Figure 27)^[57].

5. L'hypothalamus

L'hypothalamus, modéré par le cortex, est le véritable cerveau végétatif. Il tient sous sa dépendance les deux systèmes sympathique et parasympathique et coordonne l'ensemble des fonctions végétatives en fonction de l'homéostasie générale et des comportements psychophysiologiques^[52]. La stimulation de la partie antérieure de l'hypothalamus provoque une hyperactivité parasympathique. La stimulation de la partie postérieure de l'hypothalamus entraîne une augmentation de l'activité sympathique^[58].

L'hypothalamus est divisé en trois parties fonctionnellement différentes^[52] :

- Hypothalamus rostral : possède une fonction endocrine et est composé dans la région pré-optique par les noyaux pré-optiques médial et latéral, et dans la région supra-optique par les noyaux para-ventriculaire, supra-optique, hypothalamique antérieur et supra-chiasmatique (voir Figure 28)^[59].
- Hypothalamus infundibulo-tubérien : est en relation avec l'hypophyse et comprend les noyaux du tuber et les noyaux dorso et ventromédiaux.

- Hypothalamus caudal : intervient dans la mémoire, et appartient au système limbique et est formé par les corps mamilaires et par le noyau hypothalamique postérieur.

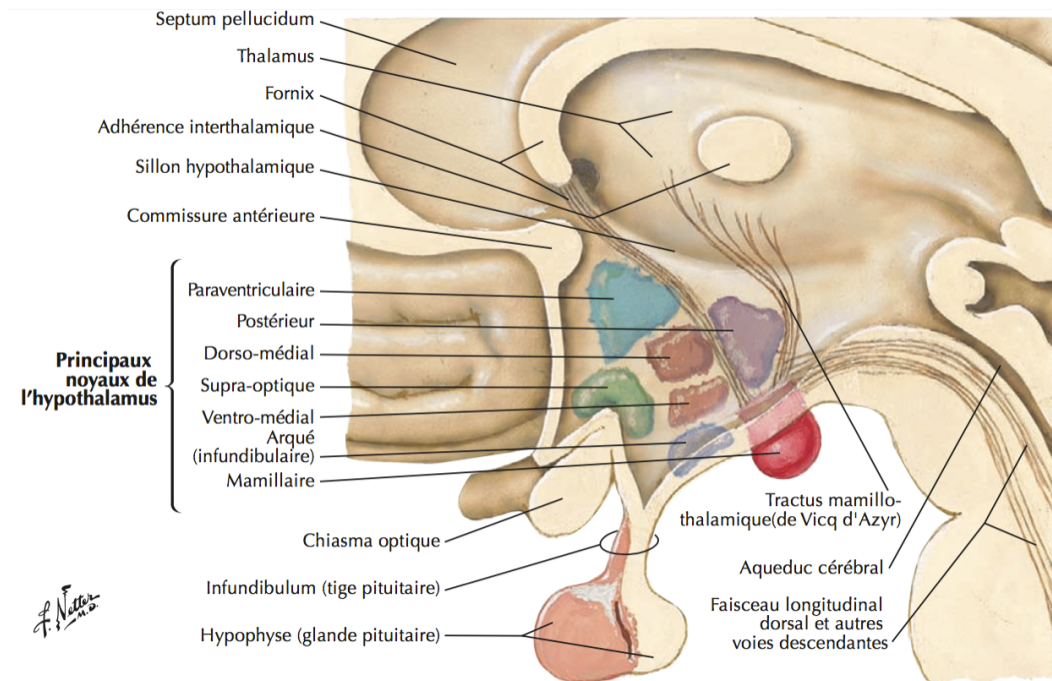


Figure 28 : Schéma des noyaux de l'hypothalamus^[59]

Le noyau dorso médial du thalamus est impliqué dans la composante émotionnelle de la douleur. L'hypothalamus établit des connexions avec ce noyau par l'intermédiaire du système limbique^[58]. Parmi les noyaux thalamiques impliqués dans le traitement de l'information nociceptive, deux groupes sont particulièrement importants : le noyau ventro-postéro-médian et le noyau postérieur. Ces noyaux reçoivent une entrée importante du faisceau trigéminothalamique, à partir de neurones nociceptifs^[60]. Dans l'hypothalamus, les afférences rétiniennes gagnent le noyau supra-chiasmatique et sont impliquées dans le rythme circadien^[52]. Les noyaux supra-optique et paraventriculaire sont à l'origine du faisceau supra optico-hypophysaire qui participent aux processus de thermorégulation^[52].

6. Système trigéminal

a. Anatomie du trijumeau

La sensibilité cutanéomuqueuse de la face et de la bouche est assurée pour l'essentiel par le nerf trijumeau dont la racine sensitive est constituée de trois branches (voir Figure 29)^[61] qui ont leurs corps cellulaires dans le ganglion trigéminal de Gasser^[60] : le nerf ophtalmique (V1), Le nerf maxillaire (V2), et le nerf mandibulaire (V3)

Le ganglion trigéminal contient les corps cellulaires des neurones trigéminaux qui innervent les sensations faciales. Les neuromédiateurs les plus connus sont le Calcitonin Gene-Related Peptide (ou CGRP), et la Substance P (ou SP). Les corps cellulaires des neurones sensitifs sont à l'extérieur de la barrière hématoencéphalique et sont donc vulnérables aux influences systémiques^[51]. Son noyau est composé de 3 portions : mésencéphalique, pontique, spinale^[52] :

- Le noyau spinal assure la sensibilité protopathique (sensibilité cutanée déclenchée par une stimulation forte : température et douleur généralement, ce qui entraîne une réaction de défense de l'organisme sans analyse fine du stimulus ou de sa localisation) ainsi que la sensibilité thermo-algésique des sinus, de la cavité orale, des dents, des méninges et des téguments de la face. Il reçoit aussi des afférences des nerfs facial, glosso pharyngien et vague et rejoint le faisceau spino thalamique.
- Le noyau pontique (principal) reçoit les informations extéroceptives épicrotiques (sensibilité nerveuses dépendante de récepteurs situés dans la peau et stimulés par des agents extérieurs à l'organisme). Il reçoit également les informations épicrotiques de la face. Les fibres de ce noyau forment le lemnisque trigéminal qui rejoint le lemnisque médial et se termine dans le noyau ventral postéro-médial du thalamus.
- Le noyau mésencéphalique assure la sensibilité proprioceptive des muscles masticateurs, de l'articulation temporo-mandibulaire et des dents.

Le nerf trijumeau est également impliqué dans l'innervation des méninges et des vaisseaux intracérébraux, qui sont les seules structures intracérébrales « sensibles »^[60]. En effet, l'innervation des gros vaisseaux sanguins est assurée par un riche plexus de fibres faiblement myélinisée Aδ et des fibres amyéliniques C (voir figure 30)^[62] issues principalement

de la branche ophtalmique du nerf trijumeau. Cet ensemble représente le système trigéminovasculaire. Certaines afférences méningées sont supportées par les racines C1 et C2. De plus, les méninges et les vaisseaux dure-mériens sont également innervés par un contingent efférent sympathique et parasympathique. Les fibres afférentes innervant les méninges sont majoritairement peptidergiques et contiennent notamment de la SP et du CGRP.

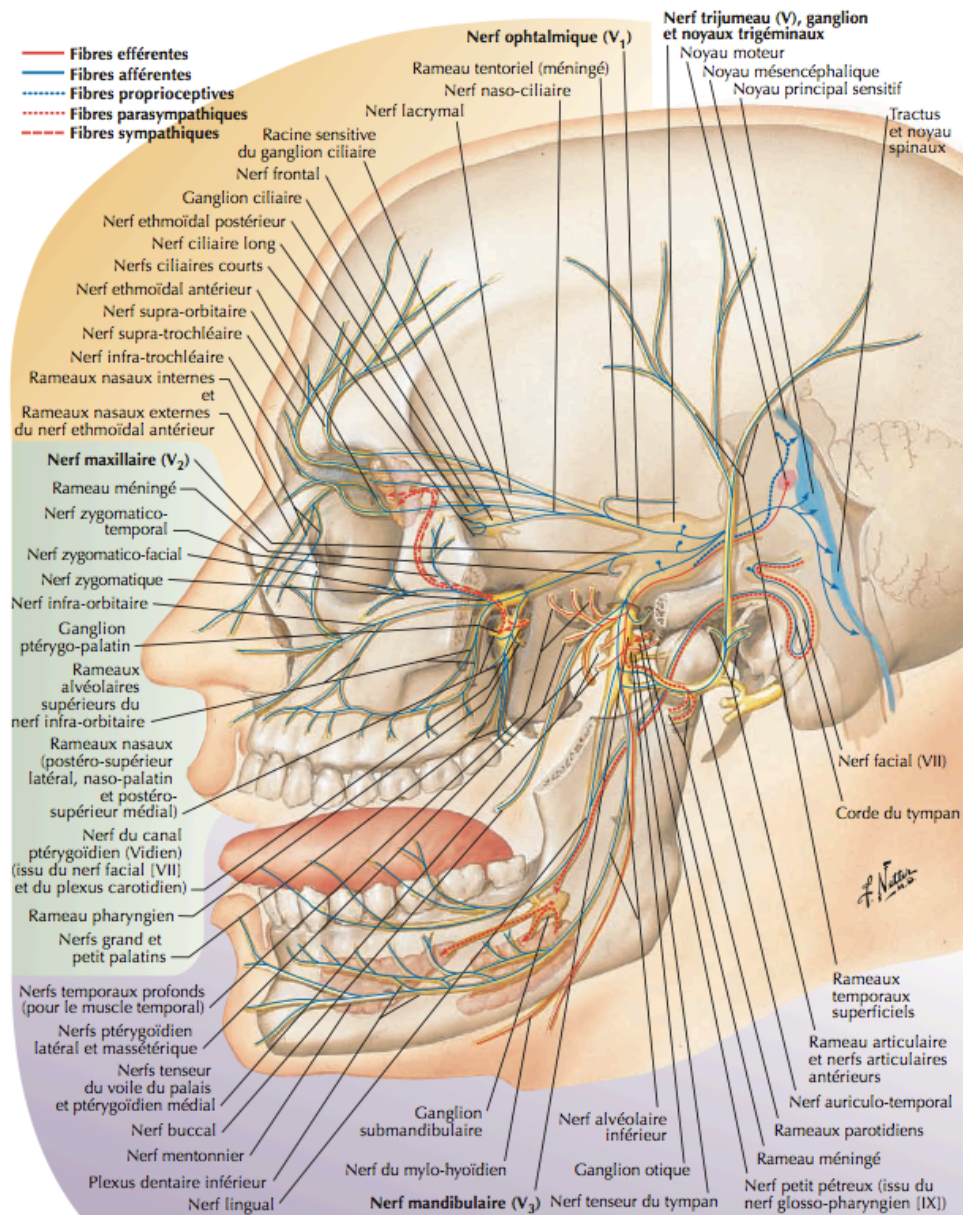


Figure 29 : Schéma du nerf trijumeau^[62]

D'autres nerfs contribuent à l'innervation sensitive de la tête et du cou :

- Le plexus cervical supérieur (C2) assure la sensibilité du cou, de la partie postérieure du crâne et de l'angle de la mandibule^[63].

- Le nerf facial VII est le nerf moteur de la face, et est composé de 2 parties^[52] :
 - Le noyau supérieur qui commande les muscles de la mimique du front et périorbitaire
 - Le noyau inférieur qui s'occupe des muscles de la joue, péribuccaux et du menton

Le nerf facial véhicule des fibres viscéro-motrices venant du noyau lacrymal situé dans le pont. Ces fibres viscéro-motrices donnent avec le nerf pétreux profond le nerf du canal ptérygoïdien dont les fibres parasympathiques font relais dans le ganglion ptérygopalatin. Ces fibres postganglionnaires innervent les glandes lacrymales^[52].

b. Complexe sensitif du trijumeau

Le premier relais synaptique des informations nociceptives orofaciales et des méninges se situe au niveau du complexe sensitif du trijumeau. Ce complexe s'étend à travers le tronc cérébral, des premiers segments cervicaux jusqu'à la limite caudale du mésencéphale. Il comporte en particulier le noyau principal (plus spécifiquement dédié aux messages non nociceptifs), et le noyau spinal. Ce noyau spinal est lui-même subdivisé en trois sous-noyaux : le sous-noyau oral (Sp50), le sous-noyau interpolaire (Sp51, qui a le même rôle que le noyau principal) et le sous-noyau caudal (Sp5C, considéré comme le relais principal des informations nociceptives et thermiques)^[63].

Les fibres tactiles de gros diamètre (A β) se projettent sur l'ensemble du complexe sensitif du trijumeau^[62]. Les fibres A δ d'origine cutanée se projettent sur les trois sous-noyaux du noyau spinal alors que celles qui proviennent des tissus profonds ne se projettent qu'au niveau du sous-noyau caudal. Enfin, quelle que soit leur origine, les fibres C se projettent exclusivement au niveau Sp5C. En plus des afférences du V, le complexe sensitif trigéminal reçoit des afférences d'autres nerfs crâniens (VII, IX et X) ainsi que des nerfs cervicaux supérieurs.

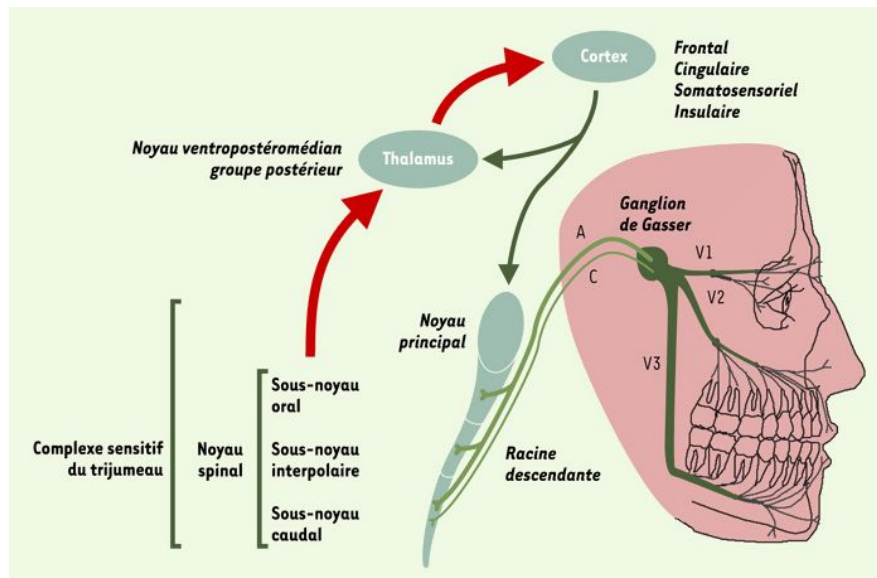


Figure 30 : Schéma connexions du complexe du trijumeau et de ses connexions^[62]

Les flèches rouges illustrent les voies ascendantes issues du complexe sensitif du trijumeau ou du thalamus, et les flèches vertes les voies descendantes issues du cortex. A: fibres A; C: fibres C; V1: nerf ophtalmique; V2: nerf maxillaire; V3: nerf mandibulaire.

7. Mécanisme de la nociception

a. Déclenchement du signal douloureux

Un nocicepteur est un récepteur sensoriel de la douleur qui fait naître un message nerveux lorsqu'il est stimulé. Ce message passe tout d'abord par un premier neurone ou « protoneurone » dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion spinal ou le ganglion trigéminal de Gasser, et plus particulièrement dans le sous-noyau caudal^[64]. Ces neurones ont été mis en évidence au niveau de tous les tissus orofaciaux (cutanés, pulpaire, parodontaux, musculaires, articulaires et méningés). Il est à noter que certaines structures trigéminales comme la pulpe dentaire, la cornée ou les méninges sont essentiellement innervées par ces nocicepteurs^[63]. La douleur est donc quasiment la seule sensation évoquée par la stimulation de ces tissus. C'est au niveau de la racine dorsale spinale ou du ganglion trigéminal que des synapses vont s'effectuer avec un second neurone nociceptif.

b. Fibres mises en jeu et sensibilisation (hyperexcitabilité)

Les fibres sensibles ne sont pas uniformes^[52] : elles propagent le signal sensoriel à des vitesses de conduction différentes, proportionnelles à leurs diamètres et à l'épaisseur de leur gaine de myéline (voir Tableau 8)^[64].

Types de fibres	A β	A δ	C
Diamètre (microns)	5-15 μ m	1-5 μ m	0,3-1,5 μ m
Gaine de myéline	+++	+	-
Vitesse de conduction (mètre/seconde)	40-100m/s	5-40m/s	1-2m/s
Récepteurs périphériques	Spécialisés, encapsulés	Mécanonocicepteurs, terminaisons libres	Nocicepteurs polymodaux, Terminaisons libres
Stimulus spécifique	Pression légère	Pression forte	Pression forte T°>45°C Chimique
Sensation produite	Tact, proprioception	Douleur rapide	Douleur lente

Tableau 8 : Caractéristiques et signification fonctionnelle des trois catégories de fibres sensibles contenues dans un nerf d'origine cutanée, d'après [64]

Les messages nociceptifs, sont alors transmis, via différents relais comme le thalamus ou l'aire para-brachiale, vers différentes structures corticales pour donner lieu à l'expérience douloureuse^[63]. Le toucher est assuré par des fibres A β qui sont des fibres myélinisées, de gros diamètre et de vitesse de conduction rapide^[63]. La nociception est assurée par des fibres de plus petits diamètres, myélinisées ou non, de vitesse de conduction plus lentes que celle des fibres tactiles : ce sont les fibres A δ et C (voir Tableau 8)^[64]. Certaines fibres C nociceptives dites « peptidergiques » synthétisent et utilisent comme neurotransmetteurs des peptides, notamment la SP et le CGRP. Ce sont ces fibres qui sont à l'origine de l'inflammation neurogène^[63].

Dans la corne dorsale spinale, la terminaison de l'axone du premier neurone se fait au niveau de la substance grise spinale. Selon la nomenclature de Rexed, la substance grise a été divisée en dix couches, les 5 premières correspondant à la corne postérieure (celle qui nous intéresse) (voir figure 31)^[64]. Les différents types de fibres nociceptives que l'on peut retrouver sont :

- Les fibres $A\beta$: responsable du toucher et de la proprioception, elles sont distribuées dans les couches III, IV et V.
- Les fibres $A\delta$ myélinisées de petit diamètre et les fibres C non myélinisées se projettent sur les couches I et II. Ces synapses s'établissent avec le second neurone de la voie nociceptive^[63] :
 - Des neurones nociceptifs non spécifiques dont les corps cellulaires sont situés au niveau de la couche V. Ce sont des neurones appelés «neurones à convergence» («wide dynamic range») car ils reçoivent à la fois des informations non nociceptives et nociceptives dont l'activité est parallèle à l'intensité de la stimulation. À partir d'un certain seuil d'activité, le message devient nociceptif
 - Des neurones nociceptifs spécifiques dont les corps cellulaires sont situés dans les couches I et parfois II. Ils reçoivent exclusivement des fibres $A\delta$ et C et ne déclenchent une activité qu'à partir d'un certain seuil de stimulation

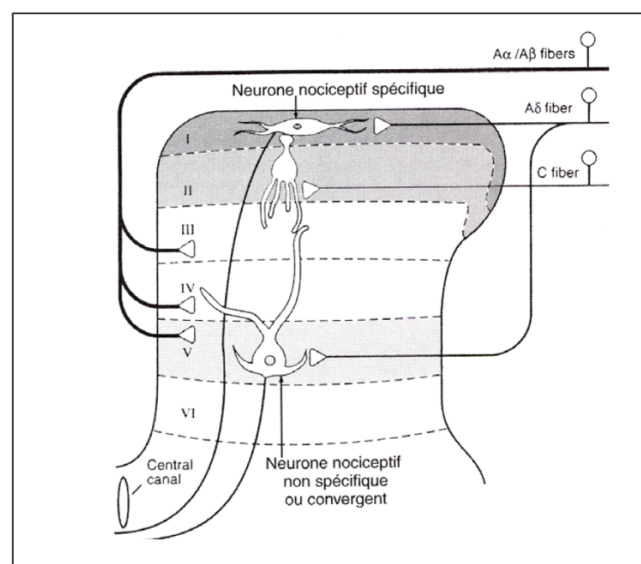


Figure 31 : Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne postérieure de la moelle selon la nomenclature de Rexed^[64]

Deux groupes de neuromédiateurs sont responsables de la transmission des messages nociceptifs périphériques vers les neurones spinaux^[64]. Il s'agit d'AA excitateurs comme le glutamate ou l'aspartate et de neuropeptides (par exemple SP, Somatostatine, CGRP). A la suite d'une stimulation liminaire et répétée (un stimulus est liminaire quand il a une valeur seuil), et répétée on constate que les récepteurs à glutamate sont mis en jeu et sont à l'origine d'une hyperexcitabilité auto-entretenu voire amplifiée se traduisant par une hyperalgésie^[64].

Il existe un autre phénomène d'hyperexcitabilité des nocicepteurs qui est le wind-up. Le wind-up est un modèle simple de sensibilisation centrale dans lequel la stimulation électrique répétitive à faible fréquence des afférences primaires de type C provoque une augmentation progressive de la sensibilisation des neurones nociceptifs centraux^[62]. Ils vont donc libérer des médiateurs chimiques qui vont participer à l'inflammation neurogène^[63]. Ces médiateurs sont capables de diffuser dans les tissus sains avoisinants et, ainsi, d'élargir la zone sensible par recrutement supplémentaire des fibres adjacentes. Les nocicepteurs sensibilisés libèrent alors de la SP et du CGRP. Ainsi, les fibres afférentes primaires contribuent à cette inflammation neurogène. Cette dernière est elle-même à l'origine de la libération d'autres substances excitatrices. On entre alors dans un cercle vicieux, et le phénomène de potentialisation du « wind-up » se met en place.

c. Contrôle segmentaire

L'activation des neurones à convergence du sous-noyau oral par les fibres C se fait de façon indirecte, par l'intermédiaire du sous-noyau caudal. Un tel système reproduit l'organisation de la corne dorsale de la moelle épinière, où les fibres C se terminent dans les couches superficielles, à partir desquelles le relais vers la couche V est assuré par des interneurons dont la localisation principale se trouve dans la couche II^[62]. Au niveau de ce premier relais central de la nociception qu'est la corne dorsale de la moelle épinière, il existe un mécanisme bien connu capable d'inhiber la sensation douloureuse. C'est le « Gate Control » (voir Figure 32)^[64]. Selon la théorie de Melzack et Wall proposée en 1965, la stimulation des grosses fibres myélinisées A β à conduction rapide bloque les réponses des neurones médullaires nociceptifs de la corne postérieure induites par la stimulation des petites fibres A δ et C à conduction lente. Cette inhibition s'effectue au niveau de la corne

dorsale de la moelle par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur^{[63][64]}. Une stimulation tactile peut ainsi inhiber une sensation douloureuse. Ce principe est par exemple quotidiennement utilisé dans les cabinets dentaires lors de la réalisation d'une anesthésie locale. On tire sur la joue avec le miroir, les fibres tactiles sont activées et inhibent ainsi la transmission du message douloureux provoqué par l'insertion de l'aiguille.

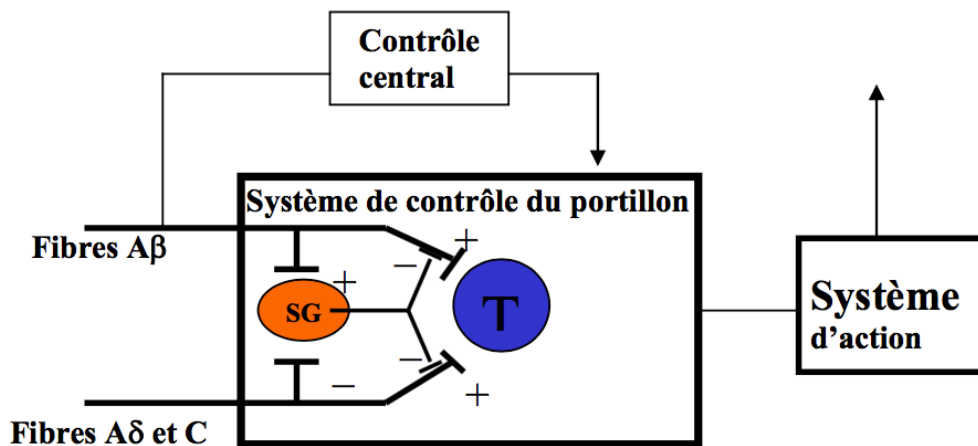


Figure 32 : Schéma du "Gate Control" initialement proposée par Melzack et Wall en 1965^[64]

SG : Substance gélatineuse de Rolando. T : Corne postérieure de la moelle. Les interneurones régulent l'accès des informations issues de la périphérie vers les neurones à convergence situés dans les couches plus profondes de la corne postérieure de la moelle par un mécanisme inhibiteur présynaptique. La mise en jeu des afférences de gros diamètre Aβ augmente l'activité de ces interneurones fermant ainsi le portillon, l'activation des fibres fines Aδ et C déprime ce tonus inhibiteur déclenchant l'ouverture du portillon facilitant ainsi par désinhibition l'envahissement des neurones à convergence puis des structures supra spinales d'intégration pour générer la douleur.

d. Contrôle d'origine supra-segmentaire

Les messages nociceptifs sont transmis via différents relais, comme le thalamus, la Substance Grise Péri Aqueducale (ou SGPA) ou l'aire parabrachiale vers les structures supérieures qui participent à l'intégration de l'expérience douloureuse. Ces structures forment un ensemble appelé « pain matrix »

i. Les voies ascendantes

- Le faisceau spinothalamique :

Les neurones nociceptifs médullaires spécifiques ou non spécifiques vont projeter leurs informations aux neurones thalamiques. Ces neurones sont les 3^{èmes} neurones de la voie nociceptive. Ils vont former ce qu'on appelle le faisceau spinothalamique qui regroupe 80 à 90% des fibres nociceptives^[60].

- Le faisceau trigéminothalamique :

Ce faisceau est la principale voie ascendante nociceptive du sous-noyau caudal. Il comprend les axones de neurones nociceptifs spécifiques et de neurones à convergence des couches I et V. Ces axones se terminent dans le thalamus latéral controlatéral (noyau ventropostéromédian et groupe postérieur)^[60].

- Le faisceau trigéminoencéphalique :

Ce faisceau comprend principalement des axones de neurones de la couche I et se termine sur l'aire parabrachiale. Cette structure est un site majeur d'intégration viscérosensorielle. Elle est connectée à la SGPA, à l'hypothalamus, à l'amygdale, au thalamus et aux régions corticales impliquées dans la régulation autonome^[60].

- Le faisceau trigéminohypothalamique :

Ce faisceau transmet directement les informations à l'hypothalamus. Ce dernier reçoit des informations nociceptives indirectement par l'intermédiaire de la voie parabrachiale et du bulbe ventrolatéral caudal^[60].

ii. Les structures cérébrales

Les structures cérébrales dites supraspinales impliquées dans les mécanismes de transmission et de perception de la douleur sont multiples et reçoivent les afférences des voies ascendantes^[64].

- Le relais thalamique^[64] :

Le thalamus est un noyau gris considéré comme un centre de triage de l'information sensitive. Les axones des neurones nociceptifs médullaires, après avoir emprunté le faisceau spino-thalamique, se terminent en faisant des synapses avec les neurones thalamiques soit spécifiques (contenant le corps du 3^{ème} neurone de la voie nociceptive) soit non spécifiques.

- Le relais au niveau du cortex^[64] :

A ce niveau il n'existe pas de centre unique d'intégration, de discrimination et de mémorisation de la douleur, mais un circuit complexe est impliqué :

- Le cortex somesthésique (gyrus post central) : il reçoit les axones des neurones issus du faisceau spinothalamique
- Le cortex frontal : la projection des voies nociceptives à partir du thalamus non spécifique sur la région préfrontale est classiquement décrite comme responsable du caractère désagréable de la sensation douloureuse et du contexte affectif qui l'entoure.
- Le système limbique : la projection à partir de la formation réticulée par laquelle passe le faisceau spinothalamique sur les aires limbiques (cortex orbito-frontal, cingulaire antérieur, insulaire antérieur) et sur l'amygdale temporal joue un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des sensations nociceptives.

iii. Les voies descendantes

Ces contrôles sont dits supra-spinaux descendants par référence à leur origine, mais comme les précédents, ils s'exercent sur la corne dorsale de la moelle épinière qui est ainsi un haut lieu de convergence des mécanismes de modulation^[64].

- Le Contrôle Inhibiteur Diffus induits par des stimulations Nociceptives (ou CIDN) : Il s'agit d'un mécanisme endogène de contrôle de la douleur^[64]. Les structures du tronc cérébral et en particulier le sous-noyau réticulaire dorsal du bulbe feraient partie d'un système spino-bulbo-spinal à rétroaction négative mis en jeu par des stimulations douloureuses. Ainsi une stimulation nociceptive serait à l'origine de puissants effets inhibiteurs qui diffuseraient sur la totalité des neurones à convergence, hormis ceux dont les

champs récepteurs sont concernés par la stimulation nociceptive. Un tel mécanisme expliquerait pourquoi « une douleur peut en masquer une autre », mais à deux réserves près : que la douleur soit plus intense et qu'elle concerne un territoire métamérique différent. Ce phénomène est exploité par les techniques de « contre-irritation » comme l'acupuncture.

- La voie cérébro-médullaire et le rôle de la sérotonine :

L'activité initiale concernerait la SGPA^{[64][65]}. Elle provoquerait une libération d'endorphines qui, elles-mêmes iraient activer les structures bulbaires. Celles-ci à leur tour activeraient les voies descendantes du faisceau médullaire dorso-latéral lequel projette plus particulièrement sur les couches I, II et V de la corne postérieure. Les neurones nociceptifs spinaux seraient ainsi inhibés à leur origine. La stimulation électrique de la SGPA ou du noyau raphé magnus provoque l'activation des contrôles inhibiteurs descendants qui vont inhiber, par des mécanismes adrénérgiques, sérotoninergiques ou opioïdériques, les neurones de la corne dorsale impliqués dans la transmission des messages nociceptifs vers les centres supérieurs.

Concernant le rôle de la sérotonine, il existe au niveau du tronc cérébral des zones dont la stimulation entraîne des effets antinociceptifs^{[64][65]}. Il s'agit de certaines zones très localisées de la SGPA ainsi que de la région bulbaire où se situe notamment le noyau raphé magnus. Les neurones de ce noyau sont la source des projections sérotoninergiques sur les couches I, II, et V de la corne dorsale de la moelle épinière. Ces neurones sont les relais intégrateurs de l'influence de la SGPA, de la Médulla Rostroventromédiale (ou RVM) et du noyau raphé magnus. De plus, les neurones sérotoninergiques du raphé sont également partis intégrante de la boucle de rétroaction inhibitrice mise en jeu dans le cadre du contrôle inhibiteur diffus.

- La voie thalamique :

Deux théories sont proposées actuellement^[64] :

- L'existence d'un « gate control » au niveau du faisceau spinothalamique similaire à celui décrit pour la corne dorsale.
- Un rôle du noyau reticularis, qui forme une fine couche cellulaire à la périphérie du thalamus, est également évoqué. Ce noyau reçoit des collatérales des projections thalamo-corticales et cortico-thalamiques et exerce en retour une activité inhibitrice (gabaergique) sur l'ensemble des autres noyaux thalamiques.

e. Rôle de l'hypothalamus

Deux grands systèmes ressortent comme étant potentiellement responsables d'un rétrocontrôle négatif par l'hypothalamus au niveau de la nociception.

i. Hypocrétines

Les hypocrétines 1 et 2, encore appelées orexines A et B, sont des peptides récemment découverts^[66]. La séquence en AA ressemble beaucoup à celle des incrétones. Ceci explique le nom d'hypocrétine car ce sont des peptides spécifiques à l'hypothalamus, de la famille des incrétones^[67]. L'hypocrétine 1 est composée de 33 AA et l'hypocrétine 2 est composée de 28 AA^[68]. Au niveau anatomique, les hypocrétines sont distribuées partout dans le cerveau et la moelle épinière et dans les noyaux qui gèrent la douleur comme la SGPA, les noyaux du raphé et le locus coeruleus ou LC^[69]. Les hypocrétines modulent les fonctions des neurones sécréteurs^[44] : dopamine, histamine, noradrénaline et sérotonine. Ils permettent également l'augmentation intracellulaire de la concentration en calcium. Ces hypocrétines ont des fonctions neuroendocrines dans le sommeil, sur le système locomoteur, dans la régulation autonome, dans les habitudes alimentaires et jouent un rôle dans l'homéostasie de l'énergie. Elles ont également un rôle dans la modulation de la douleur. Elles exercent leurs effets en activant des RCPG couplés à des protéines G_q de deux types^[69] :

- Le récepteur HCRTR1 : récepteur avec une affinité équivalente pour les hypocrétines 1 et 2
- Le récepteur HCRTR2 : récepteur avec 10 fois plus d'affinité pour l'hypocrétine 2

Dans une étude au Royaume Uni de 2004, l'activation des récepteurs hypothalamiques hypocrétinergiques chez l'Homme a été étudiée en injectant des hypocrétines 1 et 2 dans la partie arrière de l'hypothalamus^[69]. Les réponses neuronales du noyau trigéminal caudal face à des stimuli cutanés faciaux et durs ont été étudiées. L'activation des récepteurs avec les hypocrétines 1 et 2 induit différents effets sur la modulation de la douleur. En effet, l'hypocrétine 1 a un effet inhibiteur sur les neurones impliqués dans la douleur, alors que l'hypocrétine 2 a l'effet inverse. La modulation de la douleur par l'hypothalamus peut donc se faire via des projections directes de l'hypothalamus postérieur vers la corne dorsale des

neurones nociceptifs^[69]. Les projections directes du système hypocrétinergique se terminent dans les cornes dorsales trigéminales et spinales, au niveau de la laminae II associée à des interneurons inhibiteurs^[68]. Les projections directes pourraient donc peut-être former des synapses sur les interneurons inhibiteurs. Un autre mécanisme indirect est la possibilité d'une activation du chemin descendant de la douleur dans certains noyaux du cerveau, comme la SGPA et dans les noyaux du raphé qui reçoivent d'importantes projections hypocrétinergiques depuis l'hypothalamus postérieur^[69].

Dans une seconde étude anglaise de 2007^[68], un antagoniste sélectif du récepteur HCRT1 a été utilisé en présence ou en absence d'une inflammation neurogène. En présence d'une inflammation neurogène, cet antagoniste provoque une hyperalgie, ce qui démontre à nouveau l'effet antinociceptif de l'hypocrétine 1. Par contre, la même expérience sans inflammation neurogène ne provoque pas d'hyperalgie. L'hypocrétine 2 quant à elle n'a pas d'effet analgésique. Cette expérience permet de mettre en évidence qu'en présence d'une inflammation, les neurones hypocrétinergiques de l'hypothalamus sont activés^[68]. Donc le système hypocrétinergique permet une augmentation du seuil de la douleur dans des conditions inflammatoires et cela serait médié par le système nerveux central. Ces expériences supportent ainsi l'hypothèse que les hypocrétines forment peut-être un système de rétrocontrôle négatif de la douleur médié par l'inflammation neurogène. La destruction de la partie postérieure de l'hypothalamus chez les rats résulte en une hyperalgie, montrant un rôle possible de l'hypothalamus dans la maintenance d'un seuil ou dans un système de rétrocontrôle négatif qui pourrait dépendre des hypocrétines^[68]. Les hypocrétines ont un rôle modulateur sur l'activité du système GABAergique. Cet effet est dose dépendant car à de fortes doses, les hypocrétines commencent à exciter les neurones GABAergiques présynaptiques qui sont inhibiteurs^[68].

ii. Dopamine

Le transfert de l'information nociceptive au niveau de la corne dorsale est sujet à des mécanismes segmentaires et supraspinaux comme vu précédemment mais également à un contrôle descendant dopaminergique qui provient du noyau A11 de l'hypothalamus^[70]. Le rôle inhibiteur de la dopamine sur la douleur via une activation des récepteurs D2 au niveau de la corne dorsal est bien établi^[70]. En effet, la dopamine agit à travers des RCPG D1/D2 like qui

régulent l'activité de l'adenylyl cyclase. Les récepteurs D2 sont présents sur la corne dorsale de la moelle épinière et modulent l'effet antinociceptif de la dopamine^[70].

Une étude française de 2011 a permis de mettre en évidence que dans le complexe sensoriel trigéminal, au niveau des cornes dorsales, l'activation de ces récepteurs D2 inhibe les potentiels d'action des neurones à convergence trigéminaux activés par les fibres C^[70]. Les 2 propriétés dynamiques du contrôle de la douleur (sensibilisation centrale ou wind-up et CIDN), sont dues aux fibres C par activation des neurones à convergence, et sont donc inhibées par l'activation des récepteurs D2. Des expériences montrent également que des administrations locales de dopamine ou d'autres agonistes D2 diminuent la sensibilité à la chaleur et augmentent le seuil nociceptif mécanique. Par ailleurs, la libération de dopamine dans la corne dorsale après stimulation électrique de la région A11 de l'hypothalamus inhibe les réponses aux stimulations nuisibles mais pas aux non nuisibles. Ceci montre que la dopamine supprime sélectivement le passage des messages nociceptifs mais pas les autres informations au cerveau^[70]. Lorsqu'on induit électriquement une lésion de la zone A11, il y a une facilitation des réponses neuronales aux stimulations dures et cutanées dans le complexe trigéminal. D'autre part, l'application d'un antagoniste dopaminergique dans la corne dorsale atténue beaucoup le CIDN. Ceci montre que les voies descendantes dopaminergiques de la boucle supraspinale contribuent au CIDN^[70]. L'activation sélective des récepteurs D2 pour inhiber les réponses aux stimulations nuisibles montre que ces récepteurs sont localisés sur des fibres terminales nociceptives et/ou des neurones activés spécifiquement par des fibres nociceptives. Cette étude a ainsi permis de mettre en évidence qu'une stimulation tonique des récepteurs D2 dans les cornes dorsales permet de maintenir des réponses nociceptives normales^[70]. Si ces voies dopaminergiques sont lésées, alors les patients peuvent souffrir de douleur diffuse céphalique ou extracéphalique, de douleur spontanée, d'une diminution du seuil à la douleur due à la chaleur, ou encore avoir un CIDN déficient.

B. Éléments de physiopathologie

1. Introduction

L'origine de la douleur dans l'AVF et dans les CTA peut être périphérique ou centrale :

- Périphérique : la crise est due à l'activation des fibres afférentes du système trigéminal activé par l'irritation des structures de la face ou des vaisseaux crâniens
- Central : la crise est due à l'activation directe de la face postérieure de l'hypothalamus, comme l'a déjà montré l'imagerie médicale^[6]

Cette douleur est associée à des symptômes autonomiques et à une inflammation neurogène.

La figure 33^[71] représente un schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'AVF où les 3 éléments principaux sont représentés : le système trigéminal, le système nerveux autonome et l'hypothalamus. Ce schéma permettra, au fur et à mesure de la lecture, d'être un point de repère pour la compréhension du rôle de chaque système.

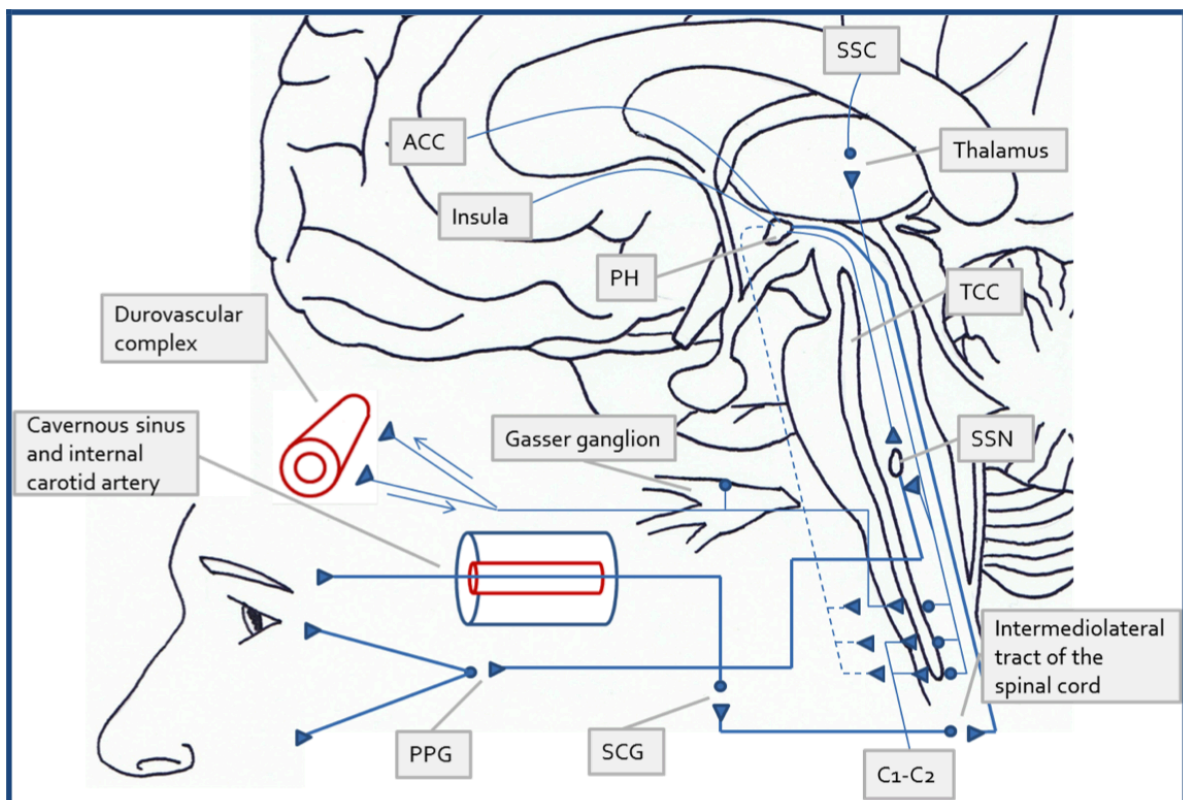


Figure 33 : Schéma synthétique de la physiopathologie de l'AVF^[71]

ACC : cortex cingulaire antérieur, SSC : cortex somatosensoriel, PH : hypothalamus postérieur, TCC : complexe trigéminal cervical, SSN : noyau salivaire supérieur, SCG : ganglion cervical supérieur, PPG : ganglion sphénoptalatin

2. Acteurs principaux dans la physiopathologie de l'AVF

a. Neuromédiateurs

L'AVF est une céphalée trigéminal, mais également à composante autonome. Les différents neuropeptides impliqués dans l'AVF des 3 systèmes innervant le système nerveux proviennent (voir Tableau 9)^[72]:

- Du système sympathique : les nerfs sont vasoconstricteurs et expriment majoritairement le NeuroPeptide Y (ou NPY) et la Noradrénaline^[73].
- Du système parasympathique : les nerfs sont vasodilatateurs et expriment majoritairement le Vasoactive Intestinal Peptide (ou VIP), l'Acétylcholine, le Monoxyde d'azote (ou NO) et, tout récemment découvert, le Pituitary Adenylate Cyclase Activation Polypeptide (ou PACAP)^{[73][74]}.
- Du système trigéminal : les nerfs sont sensitifs et vasodilatateurs et expriment majoritairement la Substance P (ou SP), le CGRP, la NeuroKinine A (ou NKA), le NO et le PACAP^{[73][75][76]}.

	Force de contraction	Force de dilatation
Système Sympathique	NPY > NA	X
Système Parasympathique	X	VIP > ACh
Système Trigéminal	X	CGRP > SP > NKA

Tableau 9 : Puissance des neuropeptides des différents systèmes, d'après [72]

b. Système trigéminovasculaire

Le système trigéminovasculaire est l'unique système sensoriel afférent qui innerve le système nerveux central^[77]. Ses corps cellulaires se situent dans le ganglion trigéminal et sont bipolaires. Les fibres périphériques forment des connections synaptiques sur les vaisseaux et les autres structures crânielles, spécialement les vaisseaux cérébraux larges et la dure-mère. Leurs premières connexions se font avec les neurones du sous-noyau caudal trigéminal et se prolonge jusqu'au niveau de C2^[72]. Ces fibres trigéminales se retrouvent principalement dans

la première division du nerf trijumeau et ont un réseau étendu ramifié. La douleur arrive en réponse à l'activation du système trigéminal. On suppose que c'est la vague d'hyperexcitabilité neuronale, suivie par une zone de dépression corticale ou « cortical spreading depression », qui active le système trigéminal.

Le dosage du CGRP, qui est le principal neuromédiateur de ce système, est un excellent marqueur de l'activité du système trigéminal. En effet, il provoque une vasodilatation et permet la transmission de la douleur. Il produit une inflammation stérile neurogène avec une vasodilatation, un œdème et une décharge de protéines au niveau de la dure-mère^[71]. Il est souvent dosé afin de suivre l'évolution de l'activation de ce système^{[73][75]}. Chez l'homme traité pour des douleurs trigéminales par thermo coagulation du ganglion trigéminal, on note un rougissement du côté de la stimulation, et la réalisation de dosages sanguins ont montré une augmentation de CGRP, de SP et du PACAP dans ces échantillons^{[72][76]}.

Les structures qui peuvent activer le système trigéminal sont le nerf ophtalmique, le sinus sagittal supérieur et le nerf grand occipital qui est une branche de C2^[73]. Toutes ces structures sont en réalité innervées par des fibres trigéminales mais comme ces dernières sont bipolaires, elles peuvent également être excitées par l'activation d'une de ces structures.

Dans l'AVF, la crise douloureuse serait liée à une activation du système trigéminovasculaire, qui innerve la dure-mère et les vaisseaux crâniens. Le message douloureux traverserait le nerf ophtalmique qui est la première division du nerf trijumeau^{[7][75][78]}. Ce message douloureux véhiculé par ce nerf irait ensuite faire des synapses au niveau du complexe trigéminal cervical, du sous-noyau caudal et des cornes dorsales de C1 et C2. Le message douloureux irait ensuite se projeter jusqu'au thalamus et serait responsable du message douloureux issu de l'activation des zones corticales (cortex frontal, cortex insulaire, cortex cingulaire)^{[7][75][79]}. De plus, il y a une activation réflexe de la sécrétion parasympathique par le noyau salivaire supérieur via le nerf facial VII, prédominant à travers le ganglion sphéno-palatin, qui agit comme une boucle de rétrocontrôle positif afin de dilater les vaisseaux et ainsi activer les terminaisons trigéminales^{[7][75][79]}.

La stimulation du ganglion trigéminal chez le chat et l'Homme sain provoque l'augmentation de la circulation sanguine cérébrale et extra-cérébrale par libération de SP et de CGRP, surtout dans le cortex frontal et pariétal^{[72][73][75]}. Chez les patients souffrant d'AVF,

lors de l'activation du ganglion trigéminal, des dosages de ces neuropeptides ont été réalisés. Ces dosages ont montré que ce n'était pas la SP qui était libérée mais le VIP (utilisé par le système parasympathique, vasodilatateur du nerf facial à travers le ganglion nicotinique autonome^[72])^[73]. Ceci montre que lors de l'activation du ganglion trigéminal dans l'AVF, il y a également une activation autonome parasympathique. Chez le rat, la stimulation du sinus sagittal supérieur provoque une augmentation de la circulation sanguine cérébrale encore plus importante que la stimulation du ganglion trigéminal et une augmentation de la libération de CGRP (par le système trigéminal) et de VIP (par le système parasympathique), sans augmentation ni diminution de la SP ou de NPY^[72]. La stimulation du sinus sagittal supérieur ou des vaisseaux de la dure-mère résulte en l'activation d'un groupe de cellules dans le sous-noyau caudal et dans les couches superficielles de la corne dorsale de C1 et C2. Ce groupe de cellules est appelé le complexe trigéminocervical^[73]. Ces deux exemples d'activation montrent la présence d'une boucle trigéminale parasympathique qui est présente chez les patients souffrant d'AVF^{[7][73][75]}.

L'activation parasympathique est médiée par le nerf VII^{[6][78][72]}. Ses fibres démarrent du noyau salivaire supérieur après avoir traversé le nerf grand superficiel pétreux, et réalisent des synapses dans les ganglions sphéno-palatins, otique et dans le miniganglion de la carotide^{[72][77]}. Leur activation provoque les symptômes parasympathiques ipsilatéraux associés à la douleur essentiellement dû à des vasodilatations^[71]. La distribution périphérique des fibres vers les vaisseaux sanguins se fait du ganglion sphéno-palatin via le nerf ethmoïde^[72]. Le rôle d'un tel système vasodilatateur est de permettre, pour une région cérébrale sous-perfusée, une augmentation du débit sanguin plus rapide qu'avec des changements métaboliques^[72]. Des études ont montré que si on retire le ganglion sphéno-palatin, qui est responsable de l'activité parasympathique et donc de la vasodilatation, il y a une augmentation du nombre d'infarctus par AVC chez des rats. Ceci montre le rôle protecteur physiologique de cette boucle trigéminale autonome.

L'innervation neuronale trigéminale est sélective^[75] : la stimulation du sinus sagittal supérieur augmente uniquement la circulation sanguine cérébrale, alors que la stimulation du ganglion trigéminal augmente elle la circulation sanguine cérébrale et non cérébrale(carotide). De plus, l'injection de capsaïcine dans la peau innervée par la première

division du nerf trijumeau ophtalmique produit une dilatation de la carotide interne, alors que l'injection de capsaïcine dans la peau innervée par la troisième division du nerf trijumeau mandibulaire ne provoque pas de dilatation de la carotide^[75]. On peut donc en conclure que la première division du nerf trijumeau ophtalmique produit l'activation du réflexe parasympathique.

La capsaïcine est un anesthésique local issu du piment rouge, agoniste hautement sélectif du récepteur vanilloïde 1 (ou TRPV1) impliqué dans le mécanisme des douleurs neuropathiques.

c. Le système nerveux autonome

i. Description du système extrinsèque

Le système extrinsèque permet d'innover la circulation intracrânienne consiste en des neurones dont les projections démarrent dans le système nerveux central et qui font synapse au niveau du ganglion extraparenchymateux et du système trigéminal^{[72][73]}. Le système sympathique démarre des neurones de l'hypothalamus, traverse les cellules intermediolaterales de la moelle épinière en formant des synapses et se termine au niveau du ganglion cervical supérieur, dans lequel la formation de synapses va donner suite à des fibres qui vont innover les vaisseaux^[72]. Le système parasympathique démarre des corps cellulaires dans le noyau salivaire supérieur, passe par les fibres du nerf facial (nerf VII) et forme des synapses dans le ganglion sphéno-palatine, le ganglion otique et le miniganglion carotide interne^[72].

ii. Signes autonomiques

Trois sources sont avancées pour les symptômes autonomiques accompagnant les crises d'AVF^[78] : premièrement une origine centrale avec un rôle de l'hypothalamus, deuxièmement une vasodilatation ou œdème perivasculaire qui activera mécaniquement les fibres sympathiques de la carotide ou encore troisièmement une origine secondaire à une activation trigéminal. Il existe des symptômes associés sympathique et parasympathique décrits ci-dessous :

- Symptômes associés parasympathiques :

Dans l'AVF, l'activation du système trigéminal vasculaire provoque des manifestations autonomiques à travers le réflexe trigéminal autonome^[77]. Le sous-noyau caudal a des connections fonctionnelles dans le tronc cérébral avec le noyau salivaire supérieur, depuis lequel des fibres efférentes parasympathiques innervent le nerf facial et provoquent une vasodilatation. 20% de la vasodilatation reste après section du nerf facial^[75]. Cela peut être expliqué par une activation antidromique des nerfs du système trigéminal.

L'activation des fibres parasympathiques du noyau salivaire supérieur provoque une rhinorrhée, un larmoiement, une congestion nasale et une rougeur de l'œil^{[7][71][75]}. Il existe durant la crise une élévation du taux de CGRP, et de VIP au niveau des glandes lacrymales et de la muqueuse nasale^[7]. La transpiration excessive faciale présente durant la crise est due à l'activité parasympathique^[80]. Ces symptômes autonomiques associés sont principalement dûs au relargage d'ACh et de VIP (contenus dans les corps cellulaires des neurones parasympathiques du ganglion sphéno-palatinal, du ganglion otique et du miniganglion de la carotide), l'augmentation de CGRP et de VIP prouvant l'activation du réflexe trigéminal autonome^{[71][72]}.

- Symptômes associés sympathiques :

Les symptômes associés sympathiques sont regroupés en un syndrome appelé le syndrome de Claude Bernard Horner. Il s'agit d'un syndrome affectant l'un des deux yeux et associant :

- Un myosis : diminution du diamètre de la pupille
- Un rétrécissement de la fente palpébrale par ptose : chute de la paupière supérieure
- Une énoptalmie : enfoncement du globe dans son orbite

Ce dernier symptôme n'est cependant pas retrouvé dans l'AVF c'est pourquoi on l'appelle dans ce cas syndrome de Claude Bernard Horner partiel (voir Figure 34)^[77].



Figure 34 : Syndrome partiel de Horner^[77]

L'hypothèse, la plus probable pour ce syndrome est d'origine périphérique avec l'activation des fibres sympathiques lésées de par une inflammation neurogène provoquant une vasodilatation et un œdème de la carotide interne^{[7][71][75][77][78]}. La stimulation du ganglion trigéminal diminue la résistance vasculaire de la carotide à cause d'une augmentation du débit sanguin provoqué par l'hyperactivation parasympathique et de la température faciale à travers un réflexe mécanique^[75].

Une autre hypothèse d'origine de ce syndrome serait un mécanisme central du à une dysfonction de l'hypothalamus qui est retrouvée chez les patients souffrant d'AVF^[71].

d. L'hypothalamus

De récentes études, permises par l'amélioration de l'imagerie médicale ont peut-être réussi à confirmer l'identité de l'élément déclencheur des crises d'AVF : l'hypothalamus.

L'hypothalamus, qui représente seulement 0,5 % du volume total du cerveau, est la structure la plus importante du maintien de l'homéostasie^{[45][81]}. Il sécrète de manière cyclique de nombreuses hormones nécessaires à la conservation d'un équilibre : mélatonine, cortisol, testostérone, prolactine, facteurs de croissance. Certains neurones secrètent les hypocrétines qui possèdent un rôle prépondérant dans la nociception. L'hypothalamus est indispensable à la bonne régulation du système nerveux autonome, la thermorégulation, la détermination des rythmes biologiques, les comportements émotionnels, la régulation du système cardiovasculaire^[81]. De nombreux arguments cliniques, biologiques et d'imagerie plaident en faveur du rôle primordial de l'hypothalamus dans les CTA, et font évoquer l'AVF comme une

pathologie en lien avec une atteinte de la substance grise de l'hypothalamus postérieur. Ces différents arguments sont détaillés ci-dessous.

i. Argument clinique : cyclicité des crises

Le déclenchement de la crise serait lié à un générateur central situé dans la substance grise postérieure de l'hypothalamus^[7]. En faveur de cette théorie centrale de l'AVF, on retient d'abord la survenue cyclique circadienne et saisonnière des crises. L'hypothalamus et notamment le noyau supra chiasmatique, qui est l'oscillateur du rythme circadien endogène, est sous l'influence des stimulations lumineuses via une voie rétinohypothalamique^{[7][78]}. Il a pour fonction de synchroniser le rythme circadien endogène. Ce noyau adresse une information à la glande pinéale qui va sécréter la mélatonine, encore appelée « hormone du sommeil », et ainsi commander le cycle circadien^[44]. La mélatonine est un marqueur des rythmes biologiques^[7]. Sa sécrétion est inhibée par la lumière^[45]. Chez les patients souffrant d'AVF, il existe une diminution des taux plasmatiques de mélatonine, une diminution de l'amplitude du pic de sécrétion nocturne et un décalage de ce pic durant les périodes actives^[7]. Une certaine efficacité préventive de la mélatonine administrée au coucher a été rapportée. Il y a donc une modification de sécrétion d'une hormone produite par l'hypothalamus pouvant expliquer la cyclicité des crises, mais cette hormone n'est pas la seule à avoir ses concentrations modifiées.

ii. Modification des concentrations en hormones et neurotransmetteurs

- Généralités

Le dosage des neurotransmetteurs a été la seconde étape après l'observation clinique pour mettre en évidence le rôle prépondérant de l'hypothalamus dans la pathologie de l'AVF. En dehors des variations de mélatonine citées précédemment, les modifications suivantes des taux de neurotransmetteurs ont été mises en évidence chez les patients souffrant d'AVF :

- Diminution de testostérone dans le plasma des hommes^[82]

- Augmentation du pic matinal de cortisolémie qui persiste durant la phase de rémission (ceci témoigne d'une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui n'est pas simplement secondaire à la douleur)^[7]
- Augmentation faible de la thyroestimuline (ou TSH)
- Les hypocrétines

Comme décrit précédemment, les hypocrétines sont des neurotransmetteurs spécifiques de la partie dorsale et latérale de l'hypothalamus qui est mis en cause dans la genèse des crises d'AVF. Une étude danoise de 2015 a permis de mettre en évidence le rôle des hypocrétines dans l'AVF en dosant l'hypocrétine 1 dans le LCR^[44]. Les auteurs ont ensuite comparé les résultats entre les patients souffrant d'AVF (n=26) et le groupe contrôle (n=27). Ces résultats montrent une diminution significative du taux d'hypocrétine 1 chez les patients souffrant d'AVF. L'étude a également permis de comparer la différence de taux d'hypocrétine entre les patients souffrant d'AVFE et d'AVFC mais aucune différence significative n'a été retrouvée(voir Figure 35)^[44].

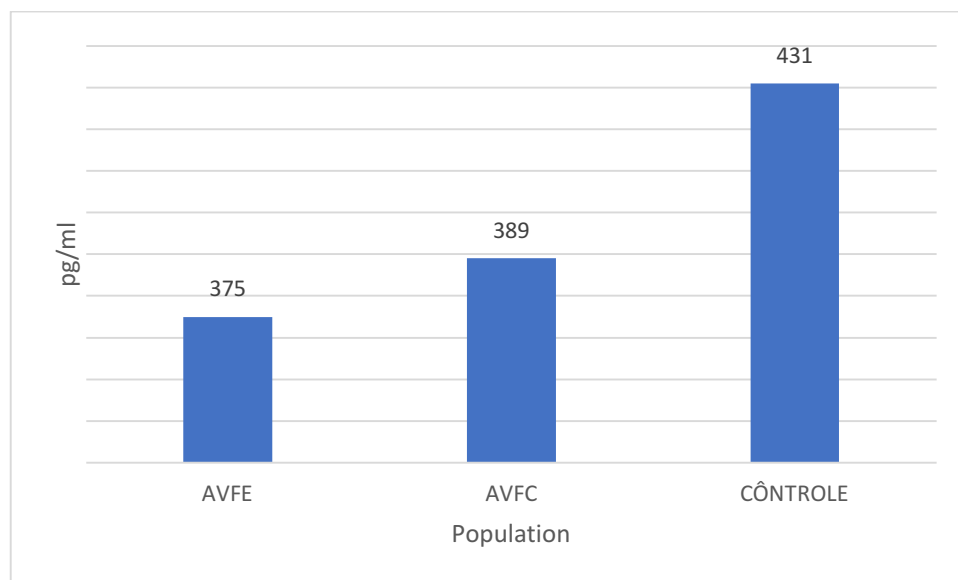


Figure 35 : Dosage en pg/ml de l'hypocretine 1 dans le LCR, d'après [44]

Un autre exemple du sous dosage des hypocrétines est la narcolepsie, un trouble du sommeil chronique caractérisé par un temps de sommeil excessif. C'est une maladie dans

laquelle il y a peu de récepteurs hypocrétinergiques. En effet, chez ces patients le nombre de récepteurs à l'hypocrétine est diminué en comparaison à la population générale. De plus les patients narcoleptiques ont plus de migraines^{[44][68]} :

- 16 à 25% pour les femmes saines versus 44% pour les femmes narcoleptiques
- 7 à 8% pour les hommes sains versus 23% pour les hommes narcoleptiques

De plus, les antagonistes non sélectifs des récepteurs HCRT1 et HCRT2 aux hypocrétines produisent des migraines chez l'Homme^[44]. Ceci montre un éventuel rôle protecteur des hypocrétines sur la nociception et leur rôle modulateur.

iii. Immunohistochimie

Une étude a principalement mis en évidence la réaction des cellules nerveuses hypothalamiques après activation du sinus supérieur chez le chat^[83]. Cette étude montre une activation significative des neurones dans la région supra-optique de l'hypothalamus rostral et de la région hypothalamique postérieure lorsqu'on stimule le sinus sagittal supérieur^[83]. Les fonctions du noyau supra-optique sont la production d'hormones, comme l'ocytocine, la vasopressine et la corticolibérine. Les fonctions de l'hypothalamus postérieur sont la gestion comportementale comme manger, boire et surtout la régulation autonome. Cette étude met donc en évidence des connexions directes entre les afférences trigéminales et les neurones hypothalamiques^[83]. De plus, les études précédentes ont montré que l'activation du sinus sagittal entraînait l'activation du ganglion trigéminal^{[72][73]}. Néanmoins le lien entre ces trois acteurs (l'hypothalamus, le ganglion trigéminal et le sinus sagittal supérieur) reste à découvrir.

iv. Imagerie médicale

Les différentes études réalisées par PET-scan lors de crises provoquées par des inhalations de nitroglycérine montrent une activation de la matière grise de l'hypothalamus postérieur^[77]. L'étude de référence qui a mis en évidence l'activation de l'hypothalamus dans l'AVF date de 1998 et est anglaise^[6]. En effet, des crises d'AVF peuvent être provoquées par la nitroglycérine sans provoquer d'effet indésirable notable. Ces crises peuvent être rapidement et efficacement arrêtées par l'utilisation du sumatriptan. Cette étude a comparé

des patients en période de crise qui déclenchaient une crise par inhalation de nitroglycérine et des patients en période de rémission chez qui l'inhalation de nitroglycérine ne provoque pas de crise. 9 patients en période de crise ont déclenché un accès douloureux avec des symptômes autonomiques (myosis, larmoiement, rhinorrhée) et 8 patients en période de rémission n'ont pas déclenché de crise.

Cette étude montre que les zones corticales activées lors du déclenchement des crises chez les patients en crises sont la zone grise ipsilatérale de l'hypothalamus, le cortex cingulaire antérieur, le thalamus et le cortex insulaire. Ainsi, l'activation de la matière grise hypothalamique ipsilatérale à la douleur n'est pas retrouvée lors d'un stimulus douloureux quelconque. Cette activation de la matière grise hypothalamique est donc spécifique des crises d'AVF et pourrait peut-être constituer le générateur des crises.

Des études utilisant l'imagerie par résonance magnétique ont permis l'observation d'autres anomalies. Les données obtenues montrent l'existence d'une augmentation de la densité neuronale avec augmentation de volume siégeant au niveau de la partie inféropostérieure de l'hypothalamus. L'augmentation est bilatérale mais prédomine du côté de l'hémiface affectée par les accès douloureux^[84].

Cette anomalie persiste entre 2 accès et ne peut donc pas être mise uniquement sur le compte de l'activation neuronale immédiatement induite par la douleur. La nature du dysfonctionnement de cette région reste à identifier.

v. Réponse de l'AVF au traitement

Il existe 2 preuves majeures de l'implication de l'hypothalamus découlant de la réponse de l'AVF au traitement. L'ensemble de ces informations sont détaillées dans la partie « Traitements »

D'une part, le lithium est efficace comme traitement de fond de la maladie^{[45][71]}. Il est utilisé généralement sur les troubles chrono-biologiques. Nous avons bien vu que l'AVF répond aux critères de ce genre de troubles. Les troubles chrono-biologiques sont souvent associés à une atteinte de l'hypothalamus. L'efficacité d'un tel traitement corrobore l'implication de l'hypothalamus dans l'AVF. Le lithium provoque une augmentation des concentrations de mélatonine chez l'Homme. Des études chez l'animal, ont montré que le

lithium permet l'augmentation de l'absorption de tryptophane et permet sa transformation en sérotonine. Ces 2 derniers sont des précurseurs de la mélatonine, ce qui pourrait également expliquer l'efficacité du lithium comme traitement de fond

D'autre part, les stimulations électriques de l'hypothalamus postérieur sont efficaces pour contrôler les crises de nombreux patients dont l'AVF est résistant aux différents traitements existants^[71].

3. Inflammation neurogène et vasodilatation

- Inflammation neurogène :

Une inflammation neurogène est présente dans l'AVF et provient d'une réponse inflammatoire neurale d'un tissu méningé caractérisée par une vasodilatation, une extravasation plasmatique dans les tissus environnants de substances algogènes capables de stimuler les fibres trigéminales, et une dégranulation des mastocytes^[77]. L'inflammation neurogène est une réponse à une sensibilisation des nocicepteurs méningés, qui vont répondre à des stimulations non douloureuses comme par exemple la stimulation mécanique liée au passage du sang dans les vaisseaux^[62]. Ce genre d'inflammation est systématiquement retrouvé lors des crises d'AVF.

Les neurotransmetteurs ayant un rôle dans ce processus inflammatoire sont tous relargués lorsque les fibres ou ganglions trigéminaux sont activés^{[74][77]} :

- CGRP, SP, NKA, NO et PACAP (neurotransmetteurs trigéminaux)
- VIP, NO et PACAP (neurotransmetteurs parasympathiques)

Le CGRP et la SP sont retrouvés dans les fibres nerveuses qui innervent la dure-mère. Le CGRP provoque une inflammation neurogène par vasodilatation, un œdème et une extravasation au niveau de la dure-mère^{[71][77]}. Le PACAP peut se fixer sur les récepteurs au VIP et va avoir la même fonction de vasodilatation que lui ; il va également induire l'expression génique de VIP et augmenter sa libération dans la circulation sanguine. Ces deux neuromédiateurs vont provoquer une vasodilatation mais seul le PACAP va induire une sensibilisation neuronale. Ainsi l'inflammation neurogène induite par le CGRP est maintenue^[74].

La SP et la NKA provoquent une augmentation de la perméabilité vasculaire en réponse à l'activation des nerfs trigéminaux^[77].

Le monoxyde d'azote (ou NO) est également un acteur de la physiopathologie de l'AVF et participe à la modulation de la nociception et au maintien de l'hyperalgie^[71]. Agissant comme un vasodilatateur, il joue un rôle dans la modulation de la nociception au niveau central et périphérique, surtout dans le maintien de l'hyperalgie. Ces processus sont associés à l'activation de la NO synthase (ou Nos). CGRP et NOs sont co-localisés dans beaucoup de ganglions trigéminaux. Nous allons voir comment le NO participe à la modulation de la nociception et au maintien de l'hyperalgie.

Le NO peut être un inhibiteur des cytochromes oxydases (enzyme de la chaîne respiratoire des mitochondries) ce qui augmenterait les demandes cellulaires en O₂. L'hypothalamus exprime une grande quantité de NOs. L'activité du noyau hypothalamique suprachiasmatique est modifiée chez les patients souffrant d'AVF et cela induit une production anormale de NO^{[71][69]}. Il y a des taux plus importants de produits de l'oxydation de NO dans le LCR chez les patients en période de crise que chez les patients en période de rémission^[71].

Le niveau de NO est généralement corrélé à l'activité des maladies inflammatoires. L'augmentation de son activité peut être l'expression d'un marqueur d'inflammation chez le patient souffrant d'AVF en crise^[71]. Dans une étude suédoise de 2012, les auteurs ont dosé les nitrites et nitrates (formes oxydées du monoxyde d'azote) dans le LCR (le NO ne peut pas être directement dosé de par sa très faible demi-vie)^[85]. Leur niveau est significativement plus élevé durant les périodes actives des patients souffrant d'AVF en comparaison aux patients en rémission ou aux contrôles sains.

Le NO est également très utilisé dans les études touchant à l'AVF, car c'est un déclencheur de crise. En effet, chez les patients en période active de crise, l'inhalation de nitroglycérine (donneur de NO) déclenche une crise, alors que chez les patients en rémission, cette inhalation ne déclenche pas de crise. Il peut donc y avoir un certain seuil avant que le système trigéminal ne soit activé, ce qui permettrait d'expliquer pourquoi il y a cette différence chez les patients en période active ou en rémission. Lors d'une période active, des niveaux élevés de NO contribuent à la génération et au maintien de l'hyperalgie centrale ainsi qu'à l'activation du système trigéminovasculaire^[71]. Ce sont les peptides algogènes (SP, CGRP)

qui vont induire une inflammation neurogène, sensibilisant les vaisseaux et les méninges et provoquant ainsi la vasodilatation. Ces études sur le NO nous ont montré qu'un cercle vicieux peut se mettre en place avec la participation du NO qui va maintenir une hyperalgie et donc une inflammation. Ce NO est produit par le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, et laisse penser qu'une production anormale hypothalamique de NO pourrait être à l'origine des crises d'AVF.

Une autre preuve de la théorie inflammatoire neurogène chez les patients souffrant d'AVF est l'efficacité du traitement par corticostéroïde, pendant la crise et en prophylaxie. L'efficacité des corticostéroïdes peut venir du fait que ces derniers vont diminuer l'inflammation et donc l'activation du système trigéminal^[71]. De plus, la dexaméthasone inhibe l'activité de la NOs ce qui diminue la production de NO^[71].

- Vasodilatation :

Une étude s'est plus particulièrement intéressé à la vasodilatation lors des crises^[86]. Une petite quantité de capsaïcine a été administrée au niveau de la peau, innervée par la première division du nerf trigéminal, afin de provoquer des crises de douleurs. Le PET Scan (technique basée sur la détection d'un traceur radioactif à faible concentration injecté dans une veine périphérique) a été utilisé pour mesurer la circulation sanguine cérébrale régionale (ou rCBF)^[87].

Durant la crise de douleur^[86], les résultats de cette étude montrent une augmentation du rCBF bilatéralement dans le cortex antérieur, le thalamus controlatéral, le cortex cingulaire antérieur ipsilateral et bilatéralement dans le sinus caverneux. Au contraire, on observe une diminution du rCBF dans le gyrus fusiforme, et le gyrus cingulaire.

En accord avec l'augmentation du rCBF observée dans le sinus caverneux, des suédois avancent en 1994 que les phénomènes inflammatoires dans le sinus caverneux et les veines tributaires peuvent être responsables des crises d'AVF^[88].

L'inflammation pourrait oblitérer la sortie veineuse du sinus caverneux d'un côté, lésant ainsi les fibres sympathiques de la carotide interne et de ses branches. La période de crise s'arrête quand l'inflammation disparaît et que les fibres lésées sont réparées

complètement ou bien partiellement. Cependant, chez les patients souffrant d'AVF, l'IRM ne montre pas de changement notable au niveau du sinus caverneux, ce qui contredit la théorie inflammatoire du sinus caverneux dans l'AVF^[86]. La vasodilatation ou l'augmentation de circulation sanguine dans le sinus caverneux n'est pas spécifique de l'AVF. En fait, l'AVF et la migraine sont des céphalées dites vasculaires alors que le terme exact serait plutôt neurovasculaires, car ce sont les changements vasculaires neuronaux qui vont déclencher le réflexe trigémino-autonome et ainsi déclencher la vasodilatation et l'inflammation^[75]. La vasodilatation n'est donc pas une cause de l'AVF mais une conséquence de l'activation du système trigéminovasculaire.

4. La photophobie

La photophobie est commune et est très souvent associée aux différents types de céphalées existantes. La photophobie est un déconfort ou une douleur provoquée par un stimulus lumineux. Chez les patients souffrant d'AVF, la photophobie n'est présente que pendant les périodes de crise. Cela montre un possible changement réversible au niveau neuronal du seuil de l'activation de ce phénomène^[89].

Une expérience chez le rat a montré que les signaux lumineux peuvent moduler le clignement des yeux, même après transection complète du nerf optique^[89]. On en conclut donc que le nerf optique n'est pas obligatoirement nécessaire pour l'apparition d'une photophobie, même s'il a un rôle parallèle. Les auteurs évoquent la possibilité qu'il y ait une interaction entre des ganglions associés au nerf optique et les nocicepteurs trigéminaux.

Les structures internes de l'œil reçoivent une innervation efférente riche des systèmes sensitifs trigéminaux, parasympathique et sympathique^[90]. La surface oculaire et beaucoup de structures internes de l'œil sont innervées par des fibres sensorielles de la branche ophtalmique du nerf trijumeau^[91]. Tous ces nerfs forment un réseau important autour des vaisseaux de la tête. Beaucoup de fibres nerveuses trigéminales intraoculaires contiennent du CGRP, associé à des nocicepteurs périphériques et à la sensibilité à la lumière chez les animaux. Ces nerfs peuvent provoquer la modification de pression, de température, et de

débit de perfusion sanguine intraoculaire. Ils ont donc un rôle de maintien de l'homéostasie^[90].

Les lumières de haute intensité par exemple augmentent par 3 le volume de formation des larmes par 3 ipsilateralement à la stimulation^[90]. Des stimulus lumineux faibles et modérés ne modifient pas quant à eux le volume de formation des larmes.

Les nerfs afférents de la surface oculaire projettent principalement vers 2 régions du noyau trigéminal (voir Figure 36)^[91] :

- (V_c/C_1) : Cette zone partage beaucoup d'éléments avec la corne dorsale spinale et est la zone terminale pour les fibres sensibles à petit diamètre provenant des tissus craniofaciaux^[90]. Elle correspond à la jonction entre le sous noyau caudal et la moelle épinière cervicale^[89].
- (V_i/V_{cvi}) : Cette zone permet la gestion des différentes fonctions de l'homéostasie oculaire^[91]. Elle correspond à la jonction entre la barrière interpolaris et le sous noyau caudal^[89].

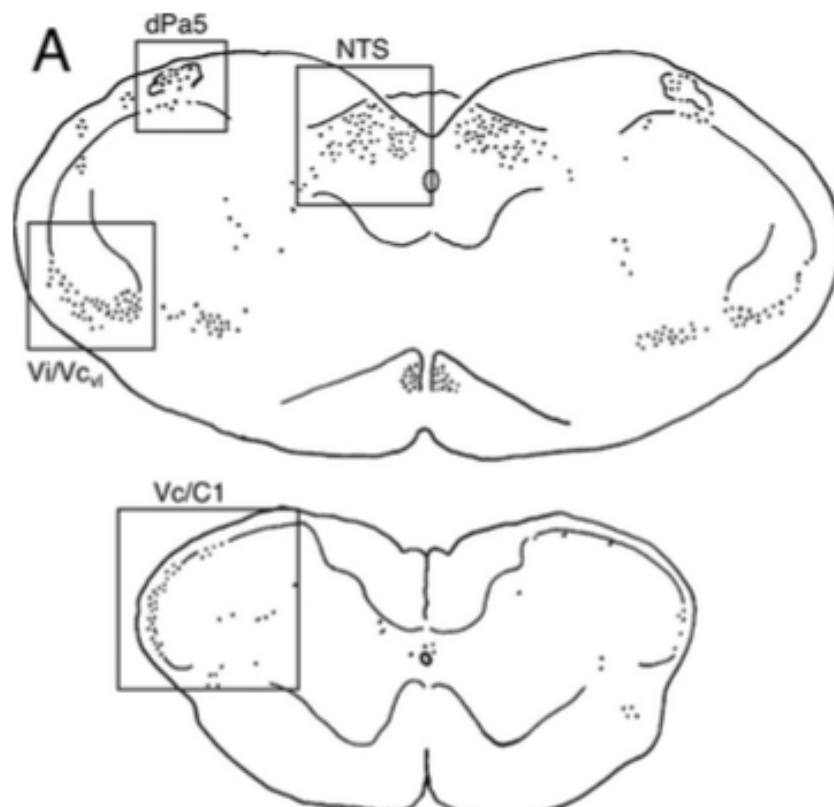


Figure 36 : Région du noyau trigéminal sur lesquelles se projettent les nerfs afférents oculaire^[91]
 V_c/C_1 : jonction entre le sous noyau caudal et la moelle épinière cervicale
 V_i/V_{cvi} : jonction entre la barrière interpolaris et le sous noyau caudal
dPa5 : région paratrigéminal dorsale
NTS : faisceau du noyau solitaire

Le marquage de la protéine c-Fos est très fréquemment utilisé comme marqueur d'activité neuronale. Il s'agit du facteur d'une transcription pouvant se dimériser avec un composant de la famille Jun comme c-Jun, formant ainsi le complexe transcriptionnel AP-1. L'étude de l'activation de ce facteur de transcription permet de mettre en évidence une activité neuronale à un endroit précis à un temps donné.

Dans une étude américaine de 2009 utilisant le marquage de c-Fos, lors d'exposition à des stimuli lumineux, il y avait augmentation^[91] :

- De la réponse FOS proportionnellement à l'intensité du stimulus lumineux dans la zone V_C/C_1 ^{[90][91]}
- De la réponse FOS indépendamment de l'intensité du stimulus lumineux dans la zone V_I/C_{CVI} ^{[90][91]}

Ainsi, le nerf trigéminal est nécessaire pour ressentir la gêne due à la lumière. Les auteurs partent du principe que les signaux lumineux activent un arc réflexe parasympathique qui augmente la circulation sanguine au niveau de l'œil^[89]. Les nerfs afférents trigéminaux seraient alors activés mécaniquement par les vaisseaux choroïdes qui seraient eux-mêmes dilatés par les neurotransmetteurs libérés par les terminaisons des fibres nerveuses postganglionnaires autonomes.

L'existence d'un mécanisme indirect de réponse à des stimuli lumineux est démontré de la manière suivante^[90] :

- Le temps de réponse est supérieur à 10 secondes après stimulation, ce qui est bien supérieur au temps axonal et synaptique nécessaire pour effectuer le trajet direct. Il y a donc un centre qui va traiter l'information et ainsi gérer la réponse.
- Des injections de lidocaïne (anesthésiant local) intra-ganglionnaire trigéminales bloquent la réponse de V_C/C_1 , confirmant l'importance du système sensoriel trigéminal^[90].
- Une étude montre que la lumière blanche augmente l'activité du ganglion trigéminal chez un patient photo phobique^[90].
- Les injections de noradrénaline dans l'œil préviennent l'activation du V_C/C_1 , et celles dans le ganglion trigéminal n'ont pas d'effet sur la réponse^{[89]-[91]}. L'application de

noradrénaline sur la surface oculaire ne provoque pas de diminution de la réponse au stimulus lumineux^{[90][91]}. Cela montre que les nerfs intraoculaires, contrairement aux nerfs de la surface oculaire, ont un rôle dans l'activation des neurones nociceptif en réponses à des stimuli^[91].

- L'application sur la surface oculaire d'atropine provoque une dilatation de la pupille permanente mais ne diminue pas l'activité de V_C/C_1 ^[90].

L'activité de V_C/C_1 est dépendante de nerfs afférents trigéminaux, du noyau supérieur salivaire et du noyau olivaire pretectal^[89] :

Rôle du ganglion trigéminal :

L'injection dans le ganglion trigéminal ou dans l'œil de lidocaïne ipsilateralement à la lumière bloque 99% des réponses alors que l'application sur la surface de l'œil n'a que peu d'effet (12%)^[90]. Il y a également des constriction rapides de la pupille et l'injection de lidocaïne ne modifie pas ce phénomène. On en déduit donc que le ganglion trigéminal est nécessaire à l'activation de V_C/C_1 et que l'origine de cette activation vient des nerfs sensitifs terminaux intraoculaires et non de la surface.

Rôle du noyau supérieur salivaire (noyau parasympathique) :

Le noyau supérieur salivaire est la source majeure de neurones pré-ganglionnaires parasympathiques innervant des vaisseaux sanguins de l'œil^[90]. L'injection de lidocaïne dans le noyau salivaire supérieur inhibe la réponse à la lumière et prévient l'augmentation du volume des larmes, ce qui permet de mettre en évidence le rôle du système parasympathique. L'activation de V_C/C_1 est très diminuée par l'inhibition du noyau salivaire supérieur^[90]. La stimulation du noyau salivaire supérieur à l'aide de micro injections de D, L homocystéine augmente de manière importante l'activité de V_C/C_1 . Le noyau salivaire supérieur a donc un rôle clé dans la réponse de V_C/C_1 et cela montre que l'activité parasympathique est indispensable à l'activité de V_C/C_1 ^[90]. En effet, le noyau salivaire supérieur est une source importante de neurones parasympathiques pré ganglionnaires pour l'œil et surtout pour tous les vaisseaux sanguins de la choroïde.

Rôle du noyau olivaire pretectal :

Le noyau olivaire pretectal reçoit des branchements de ganglions neuro retinaux et est extrêmement important pour le réflexe pupillaire à la lumière^[90]. L'injection de lidocaïne dans ce noyau inhibe la réponse V_c/C_1 à des stimuli lumineux et prévient l'augmentation de formation de larmes. L'inhibition bilatérale du noyau olivaire pretectal bloque complètement la réponse de V_c/C_1 et la formation de larmes.

Le noyau olivaire pretectal est nécessaire à des réponses réflexes de type pupille/lumière, clignement des yeux et rythme circadien^[90]. Ce noyau possède des projections efférentes à l'hypothalamus et dans les régions du tronc cérébral responsables du contrôle autonome.

Trois hypothèses sont avancées pour expliquer l'exacerbation de la photophobie durant la période de crise.

Première hypothèse : Un troisième neurone nociceptif pourrait se trouver au niveau du thalamus, qui fait partie des noyaux centraux, en charge de la gestion de la douleur^[89]. On sait qu'il y a de nombreuses interactions entre les trajets nerveux de la vision et de la douleur. Ces neurones recevraient des connexions directes des cellules ganglionnaires rétinienne et enverraient des projections neurales dans beaucoup de régions corticales dont la « pain matrix ». Ces connexions pourraient expliquer la sensibilité et l'exacerbation de la douleur à la lumière. De plus, des cellules dans l'hypothalamus médial sont sensibles à la lumière, elles pourraient donc avoir un rôle dans la photosensibilité. Les neurones ventromédiaux de l'hypothalamus et du noyau tubero mamillaire font des connexions directes avec le noyau thalamique postérieur. La désinhibition de la partie postérieure de l'hypothalamus supprime l'activité due à l'exposition lumineuse des neurones trigéminaires secondaires^[89]. Ceci permet d'envisager que la partie postérieure de l'hypothalamus possède un rôle de régulation négative de la sensibilité à la lumière.

Seconde hypothèse : Une autre étude montre que pendant les périodes de crises, il y a une activité corticale lors de la stimulation lumineuse, que l'on ne retrouve pas pendant les périodes de rémission^[89]. Les auteurs ont donc conclu que les interactions trigéminales avec les trajets neuronaux visuels peuvent expliquer la photophobie présente lors des crises. Lors

des périodes de rémission, ce serait les noyaux du locus coeruleus et le noyau dorsal du raphé qui entreraient en jeu.

Troisième hypothèse : Une nouvelle découverte des années 2010, dans la photophobie de la migraine, a mis en évidence le rôle du neuropeptide CGRP (bien connus dans la migraine et l'AVF comme étant le plus important neurotransmetteur du système trigéminal) mais également du PACAP qui induisent tous les deux des crises de migraines chez les migraineux^[89].

Des administrations intraventriculaires cérébrales de CGRP chez la souris provoquent un syndrome d'aversion à la lumière^[89]. Les souris génétiquement modifiées sans PACAP ne développent pas d'aversion à la lumière même après inhalation de nitroglycérine (donneur de NO) (cf partie inflammation neurogène). Des crises d'AVF peuvent être provoquée par la nitroglycérine sans provoquer d'effet indésirable notable. Ces crises peuvent être rapidement et efficacement arrêtées par l'utilisation du sumatriptan. Le PACAP est exprimé dans le complexe trigéminal cervical tout comme dans la partie ventromédiale de l'hypothalamus. De nouvelles études doivent être réalisées afin de définir leur site potentiel d'action. La photophobie peut donc également dépendre du relargage de neuropeptides du système trigéminal. Cela expliquerait également pourquoi la photophobie est exacerbée lors des crises de migraine et d'AVF à cause de l'activation du système trigéminal.

5. Génétique

Le développement d'une AVF semble, comme nous l'avons vu précédemment, lié à des facteurs environnementaux, mais des facteurs génétiques semblent également impliqués.

L'étude de la génétique de cette maladie repose sur 3 principaux types d'études :

- Les études épidémiologiques qui ont permis de mettre en avant le risque familial d'AVF si l'on est du premier degré ou du second degré familial
- Les études de différences de variation génétique entre les patients souffrant d'AVF et la population saine qui ont permis de mettre en évidence le polymorphisme du gène

qui code HCRT2 (récepteur à hypocrétine, neurotransmetteur de l'hypothalamus) qui va permettre de définir le risque familial

- Le mode de transmission quant à lui a été étudié en utilisant des analyses de ségrégation

a. Les études épidémiologiques

Une étude française datant de 2003^[7] a mis en évidence une histoire familiale d'AVF chez 1,9% à 6,7% des patients souffrant d'AVF, soit un risque 5 à 30 fois plus important que dans la population générale.

Les différentes études des familles et jumeaux ont montré qu'il y a 5 à 18 fois plus de chance d'avoir une AVF si on est du premier degré (enfants, parents, fratrie) et 1 à 3 fois plus de chance d'avoir une AVF si on est du second degré (oncle, tante, cousin, cousine) en comparaison à la population générale^[92].

Une étude danoise de 1995^[93] regroupant 366 réponses à un questionnaire envoyé à 421 patients souffrant d'AVF, a permis de mettre en évidence une histoire familiale chez les patients AVF. 25 patients (7%) avaient une personne de leur famille souffrant d'AVF. Comparé à la population générale c'est 14 fois plus important si cette personne est du premier degré et 2 fois plus important si elle est du second degré.

Un review de 2004 norvégien^[16] regroupant 4 études de 1947 à 1985 et portant sur 1182 familles au total, avec comme postulat de départ que l'AVF avait une prévalence d'environ 1/500 personnes a montré que la famille au premier degré avait 18 fois plus de risque d'être diagnostiquée avec une AVF et la famille au second degré avait jusqu'à 3 fois plus de risque (voir Tableau 10 et Figure 37)^[16].

Table 2. Age and gender standardised risk of cluster headache in relatives of patients				
Country	Affected relatives	Number of affected relatives		Population relative risk (95% CI)
		Observed	Expected	
Denmark ³⁷	First-degree	26	5.40	4.7 (3.1–6.9)
	Second-degree	10	13.20	0.8 (0.4–1.4)
USA ³⁸	First-degree	41	2.70	15.2 (11.1–21.1)*
Italy ³⁹	First-degree	39	2.97	13.1 (9.0–17.3)
	Second-degree	18	6.69	2.7 (1.5–3.9)
France ⁴⁰	First-degree	22	1.25	17.6 (10.2–24.9)*

Prevalence of cluster headache is assumed to be one person per 500. *Calculation made without correction for age.

Tableau 10 : Risque d'AVF chez les familles de patients souffrant d'AVF^[16]

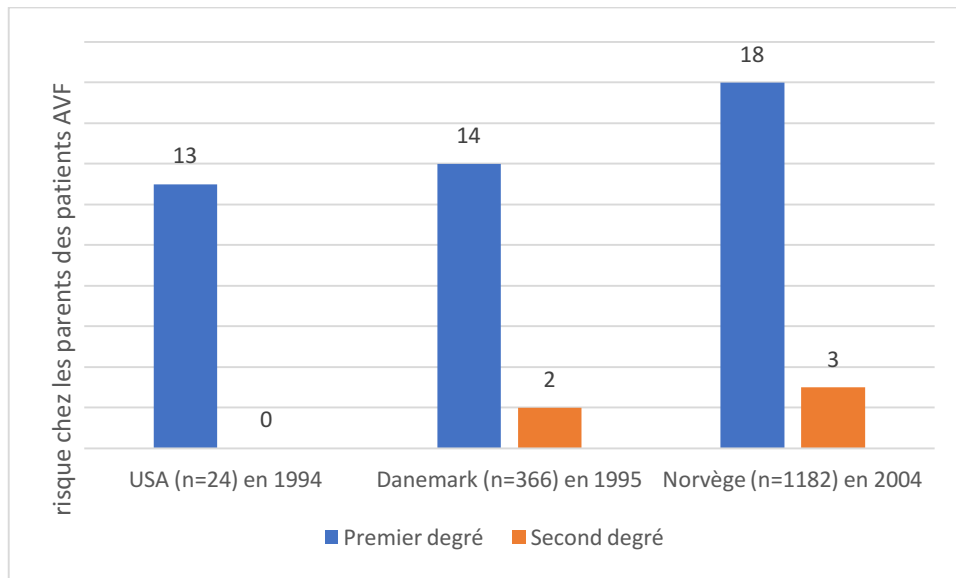


Figure 37 : Risque d'AVF chez les "parents" des patients souffrant d'AVF, d'après [16]

Une étude américaine de 1994 s'est concentrée sur la comparaison de la prévalence de l'AVF dans la famille selon que le père ou la mère est touché^[94]. Ils ont également comparé la prévalence entre l'AVF et la migraine selon qu'un des parents souffre d'AVF ou non. L'étude a regroupé 24 femmes souffrant d'AVF ayant un premier degré souffrant également d'AVF (père, mère ou autre) :

- 14/24 avaient un père souffrant d'AVF : 58,3%
- 5/24 avaient une mère souffrant d'AVF : 20,83%
- 7 familles sur les 24 avaient eu 3 générations de patients souffrant d'AVF (29,17%)

Les résultats de cette étude montrent que :

Lorsqu'un des parents souffre d'AVF :

- 15,28% du cercle familial souffre de migraines
- 36,10% du cercle familial souffre d'AVF

Lorsqu'aucun des parents ne souffre d'AVF :

- 50% du cercle familial souffre de migraines
- 21,43% du cercle familial souffre d'AVF

L'AVF apparaît 2 fois plus que la migraine chez les familles dont un parent souffre déjà d'AVF, et apparaît 2 fois moins que la migraine chez les familles dont aucun parent ne souffre d'AVF (voir Figure 38)^[94].

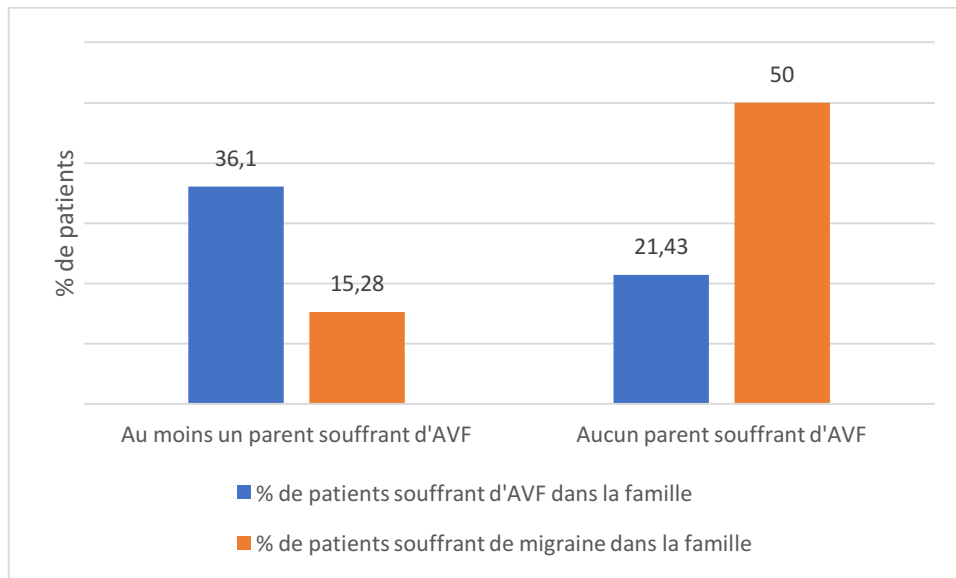


Figure 38 : Risque d'AVF selon le diagnostic d'un parent, d'après [94]

Si l'AVF n'avait pas de cause génétique alors, la prévalence chez les familles avec une AVF devrait être la même que dans la population générale. Mais la fréquence d'AVF chez ces patients est de 57/1652 (3,45%) soit 13 fois plus que la population générale^[94].

b. Le polymorphisme de HCRTR2

La mutation polymorphique de 1246 G>A du HCRTR2 est associée à l'AVF selon une étude allemande de 2006^[95], une seconde allemande de 2010^[92] et une étude italienne de 2004^[96]. Mais cette hypothèse a été infirmée par une étude regroupant les résultats d'études danoise, suédoise et anglaise^[97]. Une méta analyse de toutes ces études réunies a été réalisée afin de définir statistiquement s'il y avait une relation entre l'AVF et le polymorphisme de HCRTR2. Une méta analyse est un outil statistique qui permet de combiner les résultats de nombreuses études. Cette étude^[98], regroupe donc l'ensemble des précédentes études avec en tout 593 patients souffrant d'AVF et 599 contrôles.

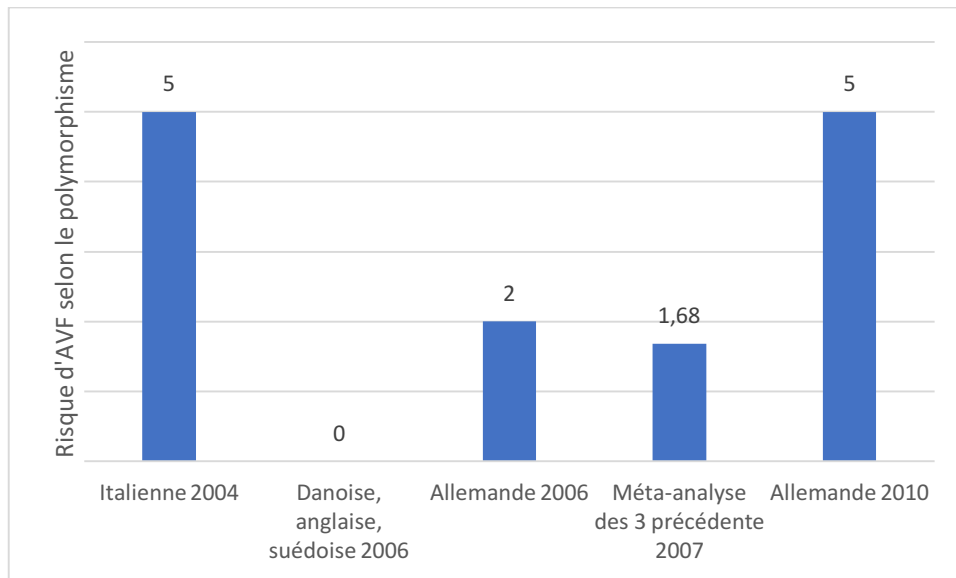


Figure 39 : Risque d'AVF selon le polymorphisme de HCRTR2, d'après [92][95-98]

Dans la majorité des études, le polymorphisme de HCRTR2 montre que les patients porteurs de l'allèle A ou G/A ont un risque plus important d'AVF. Seule l'étude regroupant les résultats danois, suédois et anglais de 2006 ne démontre pas cela mais ces résultats ont été utilisés dans la méta-analyse qui elle a calculé un risque d'AVF compris entre 1,58 et 1,78 fois plus important (résultat de 1,68 utilisé pour la figure 39)^{[92][95-98]}.

En 2008, l'analyse 3D assistée par ordinateur du site de liaison de HCRTR2 montre que le résidu 308, site du polymorphisme 1246 G>A, ne fait pas partie du site de liaison^[66]. Cela permet de conclure que les hypocretines continuent de se fixer sur leurs récepteurs malgré le polymorphisme de ce dernier. On peut donc penser qu'au niveau du résidu 308, la substitution d'une valine par une isoleucine pourrait influencer le processus de dimérisation et donc la transmission hypocretinergique. Effectivement, pour fonctionner les récepteurs hypocretinergiques RCPG ont besoin de se dimériser afin d'activer la cascade enzymatique intracellulaire. Il peut y avoir une homodimérisation entre HCRTR1/HCRTR1 ou HCRTR2/HCRTR2 et une hétérodimérisation entre HCRTR2/HCRTR1^[99].

c. Transmission génétique

Très peu d'études ont été réalisées sur le sujet car on ne s'est aperçu que récemment (1995) que les crises d'AVF familiaux se déclarent beaucoup plus tôt par rapport à des cas non familiaux pour les mêmes symptômes.

Une analyse de ségrégation danoise de 1995^[100] a montré que la pénétrance (probabilité de déclencher la maladie selon le génotype) est la même chez les hommes et femmes qu'ils soit homo/hétérozygotes. L'étude a été réalisé sur 370 familles de patients souffrant d'AVF. 25 patients souffrant d'AVF avaient 36 personnes de leur entourage atteint également par une AVF. Cette pénétrance est de 0,34 pour les hommes et 0,21 pour les femmes.

C'est-à-dire que à 40 ans si un parent présente une AVF, les hommes ont 34% de risque d'avoir une AVF et les femmes 21%. La pénétrance est 1,5 fois plus importante chez l'homme que chez la femme.

L'analyse de ségrégation permet d'estimer les corrélations familiales pour un phénotype et donc de déterminer, par des tests statistiques, le mode de transmission expliquant le mieux les distributions familiales observées du phénotype étudié.

L'étude danoise de 1995 montre la présence d'un gène autosomal dominant chez une minorité de patients souffrant d'AVF. Cependant, dans une étude de 2004, le mode de transmission retrouvé est soit autosomal dominant dans certaines familles, mais avec une faible pénétrance, soit autosomal récessif dans d'autre familles^[16]. Ce mode de transmission de l'AVF reste donc encore à étudier.

III. PRISE EN CHARGE

A. Historique des traitements

L'évolution des traitements de l'AVF s'est faite de la manière suivante^[1] :

- Traitement de la crise :

En 1939, Horton décrit un traitement abortif d'un nouveau syndrome de céphalée vasculaire à l'aide d'histamine. Cette céphalée prendra la nomenclature de céphalée histaminergique ou « Horton's Headache ». La dihydroergotamine est décrite par Horton en 1952 et plus récemment en 1986 sous forme intranasale. En 1956, Horton décrit l'utilisation de l'oxygène normobare comme traitement abortif. En 1989, Weiss rapporte le traitement par oxygène en chambre hyperbarique. En 1991, Ekbom est le premier à décrire l'utilisation de sumatriptan sous-cutanée.

- Traitement de fond :

La première tentative de traitement prophylactique de l'AVF est l'utilisation de corticostéroïdes, suggérée par Jammes en 1975. Le méthysergide, un agoniste sérotoninergique qui n'est plus disponible en France, a été utilisé efficacement jusqu'en 1980, comme la chlorpromazine et l'indométacine. Les bloqueurs de canaux calciques, comme la nimodipine et le vérapamil sont de nouvelles options thérapeutiques dans cette indication tout comme le lithium. Par ailleurs, les procédures invasives chirurgicales pour le traitement de l'AVF ont été décrites pour la première fois en 1970. Plus récemment, les traitements sont centrés sur la neurostimulation de la matière grise de l'hypothalamus postérieur.

B. Traitements médicamenteux

Voici en résumé un rapide aperçu de la prise en charge de l'AVF en France selon le Collège de neurologie. Le traitement de l'AVF repose sur deux volets :

- Le traitement de crise est proposé à tous les patients, dans le but de soulager le plus rapidement possible la douleur. Deux traitements de crise sont efficaces :
 - Le sumatriptan injectable par voie sous-cutanée reste le traitement de crise de référence et fait disparaître la douleur en 3 à 10 minutes
 - L'oxygénothérapie (12 à 15 L/min pendant 15 à 20 minutes) au masque facial est efficace et remboursée

- Le traitement de fond vise à diminuer la fréquence des crises chez les patients qui en ont entre deux et huit par jour. Il est proposé aux patients épisodiques avec des périodes actives longues ou chroniques. Ce traitement de fond repose en premier lieu sur le vérapamil après un contrôle par ECG pour vérifier l'absence de contre-indication cardiaque. Les doses peuvent être augmentées progressivement jusqu'à des posologies élevées (1200 mg par jour). Le carbonate de lithium (posologie moyenne 750 mg par jour) est réservé aux formes chroniques. La corticothérapie orale est efficace mais expose au rebond des crises à l'arrêt et doit donc être évitée. Toutefois, les injections sous-occipitales de corticoïdes visant le nerf grand occipital peuvent réduire rapidement la fréquence des crises, sans effet rebond. Enfin, dans les formes chroniques pharmaco-résistantes, la stimulation électrique nerveuse peut être proposée après prise en charge et avis d'une équipe spécialisée multidisciplinaire.

1. Traitement de la crise

Les traitements de la crise décrits ci-dessous sont basés sur les recommandations de la Société Française d'Étude des Migraines et des Céphalées (ou SFEMC), mais également sur les recommandations anglaises ce qui permettra de comparer les différents traitements existants en France et à l'étranger.

Les recommandations anglaises datent de 2006^[101] et sont regroupées en deux catégories grâce aux données récoltées dans les études, et dans la pratique quotidienne : Catégorie A (traitement de première intention) et catégorie B (traitement de deuxième intention).

- Les recommandations de niveau A sont :
 - L'inhalation de 100% d'oxygène à 7L/min à 15L/min pendant 15 minutes
 - L'administration sous-cutanée de sumatriptan. La forme intranasale de ce triptan peut également être utilisée mais le délai d'action sera plus long
- Les recommandations de niveau B sont d'utiliser les traitements suivants pour la crise si les traitements de niveau A ne sont pas efficaces :
 - La lidocaïne intranasale 4%
 - L'octréotide en injection sous-cutanée à 100µg
 - Le zolmitriptan de 5 à 10mg en prise orale

Les dernières recommandations françaises datent de 2015^{[12][102]}. Les triptans par voie nasale n'y sont pas présents car ils n'ont pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (ou AMM) en France pour l'AVF. De même, la forme nasale du sumatriptan n'est pas présente car son AMM se limite en France à la migraine. En effet, en France seul deux traitements ont une AMM pour la prise en charge de la crise d'AVF : des inhalations d'oxygène ou le sumatriptan en injection sous cutanée. Le choix entre les deux traitements dépend du nombre de crises, des antécédents médicaux et du désir du patient.

La stratégie recommandée est la suivante :

- Si le patient a plus de deux crises par jour : soit association oxygène et sumatriptan en injection sous-cutanée, soit oxygène seul
- Si le patient a moins de deux crises par jour : sumatriptan seul ou oxygène seul ou association des deux

L'objectif du traitement de crise sera^[103] :

- De traiter la crise une fois qu'elle est apparue
- D'obtenir un soulagement le plus rapidement possible
- D'avoir le moins d'effet indésirables possibles

a. Oxygène

i. Utilisation de l'oxygénothérapie

L'oxygène est l'un des deux traitements pris en charge par la sécurité sociale dans la gestion de la crise d'AVF^{[8][12][78][102]}. Initialement l'oxygénothérapie à haut débit était prescrite au débit de 7 à 10 L/min d'oxygène à 100 % pendant 15 minutes au masque nasobuccal. L'intérêt d'utiliser un débit plus élevé, à savoir 12 L/min au masque, a été démontré récemment. Aujourd'hui, il est recommandé de prescrire l'oxygène à un débit de 12 à 15L/min, au masque pendant 15 à 20 minutes. Ce traitement doit être systématiquement prescrit en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance au sumatriptan, ou lorsque le nombre de crises dépasse 2 crises par jour (dans ce cas, l'oxygénothérapie est utilisée en complément du sumatriptan). Avant de conclure à l'inefficacité de l'oxygène, le patient devra avoir traité au moins trois crises dès le début de la douleur avec un débit de 12 à 15 L/min pendant 30 minutes. Il n'est pas rapporté d'effets indésirables. Néanmoins, un humidificateur pour réduire la sécheresse des muqueuses induite par ce traitement peut être utile. L'oxygène doit être utilisé dès le début d'apparition des symptômes car sinon un effet rebond important peut apparaître. Cet effet rebond est souvent signalé par les patients et est généralement vécu comme un échec du traitement. 60% des patients avec des AVF répondent à l'oxygène avec une diminution importante de la douleur en 20 à 30 minutes.

Concernant l'autonomie des différents types de bouteilles d'oxygène, au débit de 15L/min généralement recommandé par le prescripteur (voir Tableau 11)^[104] :

- Une bouteille de 0,4 m³ permet de traiter une crise
- Une bouteille de 1 m³ permet de traiter trois crises
- Une bouteille de 3 m³ permet de traiter une dizaine de crises

200 bars	3L/min	6L/min	9L/min	12L/min	15L/min
0,4 m³	2 h	1 h	40 min	30 min	20 min
1 m³	5 h 40	2 h 50	1 h 50	1 h 25	1 h 05
3 m³	17 h 05	8 h 30	5 h 40	4 h 15	3 h 25

Tableau 11 : Autonomie des différents types de bouteilles d'oxygène à une pression de 200 bars, d'après [104]

Pour être prise en charge, la prescription doit mentionner les forfaits 28 et 29 (voir Annexe 1), qui sont spécifiques du traitement de la crise d'AVF^[12]. En effet, au niveau de la liste des produits et des prestations pris en charge, deux forfaits sont inscrits pour le traitement de la crise de l'AVF :

- Le forfait n°28 relatif à la prestation d'oxygénothérapie : Ce forfait comprend :
 - La mise en place d'une procédure de livraison évitant les ruptures d'approvisionnement en oxygène gazeux dans un délai maximal de 24 heures
 - La gestion du dossier administratif du patient
 - La gestion de la continuité des prestations, avec éventuellement un autre distributeur, en cas de changement temporaire de résidence du patient
- Le forfait n°29 relatif au forfait de livraison : Ce forfait comprend :
 - La fourniture des consommables : bouteilles d'oxygène médical gazeux : le patient devra disposer d'une bouteille portable (de l'ordre de 0,2 à 0,5 m³) en complément d'une bouteille fixe (de l'ordre de 3 m³) à manodétendeur intégré à gros débit (5-7 à 10 ou 15L/min), un tuyau d'administration (longueur de 3 à 4 m), un masque nasobuccal haute concentration, un second tuyau et un second masque nécessaires pour l'utilisation de la bouteille portable
 - La livraison des consommables et leur mise à disposition au domicile, l'information technique correspondante, la reprise des consommables au domicile

Pour être pris en charge, l'oxygénothérapie doit être prescrite par un neurologue, un ORL ou dans une structure de prise en charge de la douleur chronique rebelle. Ces conditions s'appliquent aussi pour le renouvellement de la prescription. La prescription du forfait n°28 est limitée à trois mois renouvelables une fois. Le patient doit donc obligatoirement revoir à nouveau son médecin au bout de six mois de traitement s'il envisage de continuer la prise en

charge avec l'oxygénothérapie.

Selon l'arrêté du 16 juillet 2015, relatif aux bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical (ou BPDOUM), pour pouvoir dispenser de l'oxygène, le pharmacien doit répondre à certaines obligations :

- Les acteurs de la dispensation :

Cette activité entre dans le champ du monopole pharmaceutique, elle est donc par principe réservée aux pharmaciens d'officine. Toutefois, par dérogation, des sociétés prestataires, dites structures dispensatrices, peuvent être autorisées par le Directeur général de l'Agence Régionale de la Santé (ou ARS) à exercer cette activité, mais toujours sous responsabilité pharmaceutique et dans le respect des BPDOUM en vigueur applicables à cette activité (art. L. 4211-5 du Code de la Santé Publique).

Conformément aux BPDOUM, on entend par domicile, le lieu de résidence, y compris temporaire, ou l'hébergement en établissement relevant du code de l'action sociale et des familles et ne disposant pas de pharmacie à usage intérieur. Les structures dispensatrices autorisées peuvent également assurer la délivrance de gaz à usage médical à des patients hospitalisés à domicile pour le compte de la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé.

- Les officines :

Tout pharmacien d'officine exerçant une activité de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical doit en faire la déclaration au Directeur général de l'ARS dont il dépend et au conseil régional compétent ou au conseil central de la section D ou de la section E de l'ordre national des pharmaciens (article R.5125-12 du code de la santé publique).

Il est tenu de réaliser cette activité dans le respect des bonnes pratiques de dispensation s'y rapportant.

- Les structures dispensatrices :

Chaque structure dispensatrice dispose d'un ou plusieurs sites de rattachements à partir desquels s'effectue, de manière opérationnelle, la dispensation d'oxygène à usage médical. L'aire géographique desservie à partir d'un site de rattachement est limitée par un délai

d'intervention au domicile des patients ne pouvant excéder trois heures de route en conditions usuelles de circulation. Au sein de cette aire géographique, un site de rattachement peut disposer au maximum de trois sites de stockage annexes.

Préalablement à leur fonctionnement, ces sites de rattachements doivent être autorisés individuellement par le Directeur général de l'ARS dans le ressort de laquelle se situe le site concerné.

Lors de la délivrance d'oxygène une information doit être transmise au patient sur les consignes générales de sécurité d'utilisation car l'oxygène est un gaz dangereux. Des consignes d'utilisation doivent également être données car il s'agit d'un dispositif médical qui nécessite des connaissances et compétences nécessaires à son bon usage.

Les consignes de sécurité prodiguées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ou ANSM) sont les suivantes (voir Annexe 2)^[105]. Les bouteilles d'oxygène médical, blanches, renferment de l'oxygène comprimé, sous forme gazeuse à une pression très élevée. Ceci nécessite donc de prendre des précautions :

- L'oxygène est un comburant, il peut donc déclencher ou aggraver un incendie. Il faut donc l'éloigner de toute source de chaleur (flamme, cheminée, cuisinière, radiateur, poêle...)
- Il ne faut ni fumer ni laisser quelqu'un d'autre fumer à proximité du matériel, ou lors de l'inhalation d'oxygène
- Il ne faut pas stocker le matériel à proximité d'appareils pouvant produire des étincelles (appareils électriques, télévision...)
- Les graisses, les solvants (alcool, essence, certains produits ménagers...) et bombes aérosols (laque, déodorants, insecticides...) peuvent s'enflammer au contact de l'oxygène
- Il ne faut pas lubrifier le matériel, il faut éviter l'utilisation de pommade ou de crèmes pour le visage ou les mains. Attention au stockage de matières organiques (cartons, bois, tissus...) inflammables près du matériel
- Les fortes concentrations d'oxygène sont dangereuses, il ne faut pas stocker le matériel dans des zones confinées (placards, coffre de voiture...)
- Il faut garder les bouteilles en position verticale et bien stables

Des connaissances et des compétences sont nécessaires au bon fonctionnement du dispositif d'oxygénothérapie (voir Annexe 3). En effet, il est important que le patient ait rapidement les compétences afin de prendre en main le dispositif efficacement. Lorsque la crise va démarrer, le patient doit inhaler l'oxygène le plus rapidement possible afin que la crise soit correctement prise en charge, il doit donc bien comprendre le mode de fonctionnement de sa bouteille.

- Pour ouvrir et fermer la bouteille, il ne faut jamais se placer face à la sortie du robinet. Il faut ouvrir lentement le sélecteur de la bouteille afin de passer du mode OFF jusqu'au débit prescrit par le médecin
- Vérifier la pression par lecture du manomètre permet de savoir s'il reste encore de l'oxygène dans la bouteille
- Après utilisation du dispositif, il faut fermer le robinet de la bouteille. Quand le débit est arrêté, il faut remettre le sélecteur en position OFF
- Toute l'étape d'inhalation d'oxygène doit se faire en position assise avec un dos droit afin d'avoir un maximum d'efficacité

ii. Historique et évolution de l'utilisation de l'oxygénothérapie

Dans les années 1930, John Graham et Harold Wolff étudient l'artère carotide externe en mesurant l'amplitude de dilatation après injection d'ergotamine^[5]. Ils concluent que l'avortement de la crise de migraine est dû à une vasoconstriction des artères dilatées, la cause initiale de la douleur étant une dilatation trop importante de ces artères. En Juin 1930, Harold Wolff et William Lennox conduisent différentes expériences pour déterminer l'effet de variation des taux d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le sang des vaisseaux de la pie-mère. Ils concluent que le changement faible de la concentration d'oxygène a un effet notable sur le diamètre de ces vaisseaux. En 1940, Alvarez est le premier à utiliser efficacement de l'oxygène dans le traitement de la migraine (6 à 8L/min).

L'oxygène est utilisé pour traiter les AVF depuis 1952^[5]. En effet, Horton décrit les douleurs et les symptômes associés de l'AVF seulement en 1952. Dans l'AVF, il voit une augmentation de la température faciale des zones douloureuses, qui correspondrait aux

branches de l'artère carotide externe. En 1953, Sjaastad décrit que des crises d'AVF déclenchées par nitroglycérine ou histamine étaient efficacement traitées avec 100% d'oxygène.

En 1955, Horton décrit le traitement efficace de 1176 patients avec de l'oxygène^[5]. Par contre, il combinait souvent l'oxygène à des injections intraveineuses de dihydroergotamine. Horton explique que les épisodes de céphalée histaminergique étaient causés par une dilatation des vaisseaux extra-crâniens et il note que l'administration intraveineuse d'adrénaline, ayant un effet vasoconstricteur est efficace pour avorter les crises. On ne sait cependant pas s'il a utilisé l'oxygène en sachant que c'était vasoconstricteur ou si c'est par coïncidence, puisque c'est en 1961 que Horton décrit l'oxygène comme vasoconstricteur. En 1958, Friedman et Mikropoulos décrivent l'ergotamine comme plus efficace que l'oxygène. En 1970, Nelson décrit l'oxygène comme très efficace s'il est utilisé dès les premiers symptômes car s'il est utilisé lors du pic de douleur, il est peu efficace. En 1976, Graham montre que les patients avortent leurs crises avec l'oxygène sur 15 minutes.

En 1981, Kudrow compare 7L/min pendant 15 minutes à une administration sublinguale d'ergotamine^[5]. L'oxygène avorte plus de 7 crises sur 10 chez 82% des patients contre 70% des patients pour l'ergotamine. De plus, la réponse à l'oxygène est plus rapide d'environ 6 minutes alors que c'est 10 à 12 minutes pour l'ergotamine. En tenant compte des effets indésirables et des contre-indications, l'oxygène est largement mieux toléré que l'ergotamine. En particulier, Kudrow décrit un effet rebond après l'arrêt de l'oxygène chez 25% des patients seulement.

Un traitement en chambre hyperbarique a également été étudié, car il s'agit d'un dispositif permettant en théorie une meilleure oxygénation des tissus en augmentant la pression de la chambre au-dessus de la pression atmosphérique^[5].

En 1991, Porta et al comparent l'efficacité de l'oxygène en chambre hyperbarique et de l'oxygène normobare (7L/min pendant 15 minutes)^[5]. 8 patients sur 14 sont partiellement ou totalement réfractaires à l'oxygène normobare. Les 14 mêmes patients ont un avortement complet de la crise après quelques minutes en chambre hyperbare. En 1993, Di Sabato et al démontrent un effet avortif et prophylactique de l'oxygène en chambre hyperbarique. En effet, cette technique permet un arrêt de la crise chez 6 patients sur 7. Pour ce qui est de

l'effet prophylactique, 3 patients n'ont pas eu d'attaques pendant 4 à 6 jours, et les 3 autres n'ont pas eu de crises pendant 2 mois.

Pascual et al en 1995 étudient l'effet de 5 à 20 sessions d'oxygène en chambre hyperbare sur 4 patients chroniques : 2 ont eu une amélioration, l'un n'a pas eu de crise pendant 2 jours et l'autre n'en a pas eu pendant 31 jours, 1 patient a vu diminuer la fréquence de ses crises et le dernier patient n'a pas eu de résultat.

En 2002, Nilsson Remahl et al décrivent un effet positif d'une chambre hyperbarique placebo chez 6 patients sur 16 et un effet positif de l'oxygène en chambre hyperbarique chez 5 patients sur 16. L'efficacité provient donc peut être de la seule condition hyperbarique. Une mise au point de 2008 conclut qu'il n'y a pas suffisamment de preuve de l'efficacité de l'oxygène en chambre hyperbarique dans l'AVF en tant que traitement de crise ou de prophylaxie. De plus, à cause des coûts élevés et de sa faible disponibilité, l'utilisation d'oxygène en chambre hyperbarique n'est pas recommandée.

iii. Hypothèses des mécanismes d'action de l'oxygénothérapie

La vasoconstriction artérielle semble être la première hypothèse de l'action antinociceptive de l'oxygène^[71]. Une seconde hypothèse est que l'hyperoxie inhibe l'extravasation des protéines plasmatiques^[106]. Enfin, la dernière hypothèse en date suggère que l'oxygène provoque une diminution des signaux crâniens autonomiques, en particulier dans le noyau salivaire supérieur^[79].

- Effet vasoconstricteur de l'oxygène

Deux études de 1980 et 1991^[106] ont étudié l'effet de l'hyperoxie sur le débit de la circulation cérébrale dans l'AVF durant les crises. Les deux études notent une diminution de cette circulation sanguine lors de l'utilisation d'oxygène, ce qui permet de confirmer que l'oxygène a un impact sur le débit sanguin et donc sur la constriction des vaisseaux intra crâniens. Cela ne permet pas d'expliquer réellement comment l'oxygène établit son effet antinociceptif mais l'hypothèse est que la réduction du diamètre des vaisseaux trigéminaux permet de diminuer leur stress mécanique induit par une vasodilatation trop forte.

- Effets vasomoteurs et effets analgésiants

Une étude de 1994^[106] s'est intéressée à l'effet de l'hyperoxie et du sumatriptan sur la concentration de CGRP dans la veine jugulaire ipsilatérale à la crise d'AVF. Une diminution nette de la concentration de CGRP a été mise en évidence après traitement par sumatriptan ou par inhalation d'oxygène, suggérant qu'il existe une interaction entre l'hypoxie et la libération de neuropeptides des afférences trigéminales.

Une seconde étude de 2006^[106] a voulu se concentrer sur l'inflammation neurogène de la dure mère chez le rat. Les taux d'extravasation des protéines plasmatiques de la dure mère ont été mesurés chez le rat après stimulation électrique du noyau trigéminal et après inhalation d'oxygène :

- Groupe 1 : consommation normale d'oxygène (110mmHg)
- Groupe 2 : consommation augmentée d'oxygène (180 à 220mmHg)
- Groupe 3 : consommation augmentée d'oxygène (280 à 320mmHg)
- Groupe 4 : consommation augmentée d'oxygène (380 à 420mmHg)

Le taux d'extravasation dans le groupe 2, 3, 4 était significativement diminué en comparaison au groupe 1. Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes ayant une consommation augmentée d'oxygène. Les auteurs de cette étude ont voulu comparer l'effet de l'hyperoxie à celui du sumatriptan, en injectant 300µg par kg de sumatriptan par voie intraveineuse à 5 rats, 15 minutes avant la stimulation du ganglion trigéminal. Aucune différence significative entre le groupe ayant reçu le sumatriptan et les groupes 3 et 4 n'a été mise en évidence, suggérant que l'hyperoxie atténue l'extravasation des protéines plasmatiques.

- Implication du système nerveux autonome

La réponse à l'inhalation d'oxygène chez les migraineux et les patients souffrant d'AVF diffère significativement. Une étude de 1979^[106] montre qu'il n'y a pas de différence significative dans la réponse à l'inhalation d'oxygène chez les migraineux et les patients sains, alors que les patients souffrant d'AVF ont une réponse vasoconstrictrice beaucoup plus importante que les migraineux et les patients sains. Une dérégulation du système nerveux autonome dans l'AVF pourrait contribuer à une sensibilité augmentée à l'oxygène comparé au patient migraineux. Ainsi, une dernière hypothèse propose que l'oxygène diminuerait les signes crâniens autonomiques et plus particulièrement dans le noyau salivaire supérieur.

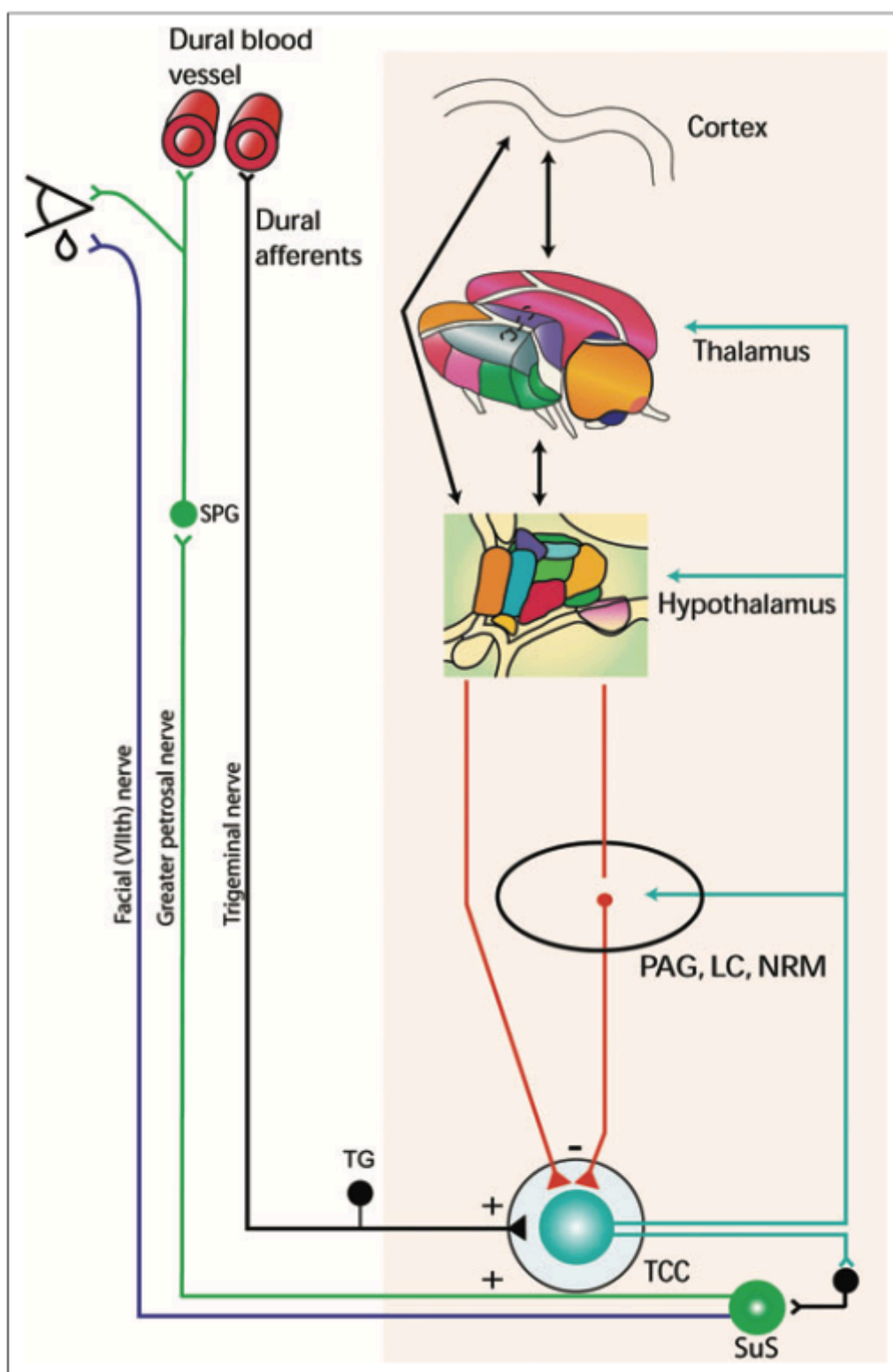


Figure 40 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'AVF^[79]

Une étude américaine de 2009^[79] montre que l'oxygène n'a pas d'effet direct sur les afférences trigéminales. Il semble agir spécifiquement sur le nerf facial parasympathique qui a des projections vers la vascularisation crâniale pour inhiber à la fois l'activation trigéminal

vasculaire et l'activation des irrigations parasympathiques pendant les crises d'AVF. L'activation du nerf facial VII et la stimulation du ganglion sphéno-palatinal, qui reçoit des jonctions depuis le noyau supérieur salivaire via le nerf grand pétreux du nerf VII, augmentent la circulation sanguine. La stimulation directe du noyau salivaire supérieur permet également l'augmentation de la circulation sanguine. Le nerf facial est également activé par le noyau supérieur salivaire (voir Figure 40)^[79].

Le traitement avec 100% d'oxygène permet d'inhiber l'activation du complexe trigéminal cervical, lorsque celle-ci est secondaire à une stimulation du nerf facial/ grand superficiel pétreux qui projette depuis le noyau supérieur salivaire^[79]. Le traitement avec 100% d'oxygène ne permet pas d'inhiber l'activation des afférences trigéminales en réponse à une stimulation primaire de structures dures innervées par le nerf trigéminal. Donc l'oxygène agit peut-être spécifiquement sur le nerf parasympathique facial/grand superficiel afin d'exercer ses effets avorteurs de crise dans l'AVF. Ainsi, les effets de l'oxygène pourraient se faire essentiellement au niveau du noyau supérieur salivaire via le nerf facial/grand superficiel sans effet direct sur les afférences nerveuses trigéminales. Ceci pourrait expliquer pourquoi l'oxygène est efficace dans l'AVF et pas dans la migraine car cette dernière n'est pas due à un dérèglement du système nerveux autonome.

De plus, lors de l'activation du noyau supérieur salivaire et/ou du nerf facial, une augmentation de la circulation veineuse dans le sac lacrymal est observée, ce qui permet d'expliquer le symptôme du larmoiement^[79]. L'utilisation d'oxygène permettrait une diminution du débit sanguin dans le sac lacrymal, ce qui pourrait expliquer pourquoi l'oxygène, en plus de calmer la crise, peut calmer les symptômes autonomes crâniens.

b. Sumatriptan en injection sous-cutanée

Le sumatriptan injectable (Imiject[®] ou son générique sumatriptan SUN Pharma[®]) est la molécule de référence qui a révolutionné la prise en charge de la crise de l'AVF^[102]. La prescription peut être faite par tout médecin en utilisant une ordonnance à 4 volets. Ce traitement possède une AMM dans l'indication de l'AVF et un remboursement à un taux de 65 %.

i. Rappel sur le remboursement des médicaments

Les médicaments sur prescription sont remboursés ou pris en charge par les organismes de sécurité sociale s'ils figurent sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Cette liste, fixée par arrêté ministériel, précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement. La validité de l'inscription des médicaments est de 5 ans.

- Condition de délivrance

Ces médicaments sont remboursés ou pris en charge uniquement s'ils sont prescrits sur une « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception » conforme au modèle Cerfa 12708*02, laquelle comporte 4 volets (voir Annexe 4)^[107] :

- Volet 1 à conserver par l'assuré

- Volets 2 et 3 à joindre à la feuille de soins en vue du remboursement dont un des deux volets est destiné au contrôle médical

- Volet 4 à conserver par le pharmacien

- Transcriptions ou enregistrements

Ces enregistrements doivent pouvoir être édités sur papier et être classés par patient, par médicament et par ordre chronologique. Ils sont mis à la disposition des autorités de contrôle à leur demande. Les transcriptions ou enregistrements comportent pour chaque médicament un numéro d'ordre différent et mentionnent :

- Nom et adresse du prescripteur

- Si la prescription du médicament est réservée à un médecin spécialiste, la spécialité du prescripteur

- Nom et adresse du patient

- Date de délivrance

- Dénomination du médicament

- Quantité délivrée

- Nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la prescription si médicament à prescription hospitalière ou à prescription initiale hospitalière

Les conditions de transcriptions ou d'enregistrements peuvent se cumuler avec celles des médicaments à prescription restreinte.

En cas du renouvellement de la délivrance, le pharmacien doit conserver une copie de l'ordonnance après exécution et apposition des mentions obligatoires.

ii. Place dans la stratégie de prise en charge

En raison de la rapidité d'installation des crises, de leur durée relativement brève et de leur intensité très sévère, le traitement nécessite des substances à action rapide^[8]. En effet, les molécules utilisées doivent être rapidement biodisponibles, donc les formes parentérales, et en particulier sous cutanée, sont à privilégier^[103].

Ce traitement de crise par sumatriptan doit être prescrit chez l'adulte de plus de 18 ans et de moins de 65 ans. Il s'agit d'une auto-injection de sumatriptan en sous-cutanée (SC) en début de crise^{[8][12][102]} (voir Annexe 5)^[108]. Dans les essais cliniques, près de 75 % des patients ont obtenu un soulagement total en 20 minutes. En pratique quotidienne, le soulagement est généralement atteint en 3 à 10 minutes. La piqûre doit être faite le plus rapidement possible afin d'avoir une efficacité rapide et importante. La dose maximum est de deux stylos (6 mg) par 24 h, en respectant un intervalle minimum d'une heure entre deux injections. Avant de conclure à l'inefficacité du sumatriptan SC, il faudra que le patient ait traité au moins trois crises avec des injections pratiquées dès le début de la douleur.

iii. Pharmacocinétique

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité est en moyenne de 96%, avec un pic plasmatique atteint en 25 minutes^[109]. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (14-21 %) et le volume de distribution total moyen est de 170 litres. La clairance plasmatique moyenne est d'environ 1160 ml/min et la clairance plasmatique rénale moyenne est d'environ 260 ml/min. La clairance non rénale représente environ 80 % de la clairance totale. Le sumatriptan est éliminé tout d'abord par métabolisme oxydatif dû à la monoamine oxydase A. Le principal métabolite, l'analogue acide indolacétique du sumatriptan, est principalement excrété dans les urines, où il est retrouvé

sous forme d'acide libre ou de glucuroconjugué. Ce métabolite majeur est inactif sur les récepteurs 5-HT₁ ou 5-HT₂ connue. Les métabolites mineurs n'ont pas été identifiés. La pharmacocinétique du sumatriptan n'est pas affectée par la crise douloureuse.

iv. Effets indésirables

La tolérance est correcte, même si certains effets indésirables sont rapportés (douleur transitoire et réactions locales au point d'injection, flush, paresthésies et sensations de chaleur, de pression et de lourdeur au niveau thoracique ou laryngé). Ces effets indésirables sont cependant en général jugés acceptables par le patient par rapport au bénéfice sur la douleur. Ce traitement peut être utilisé quotidiennement sans apparition de tachyphylaxie ou d'effet rebond à l'arrêt^[103].

v. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Les contre-indications sont essentiellement cardiovasculaires : antécédent d'infarctus du myocarde, de pathologies cardiaques ischémiques, de pathologies vasculaires périphériques, d'accidents vasculaires cérébraux ou d'accidents ischémiques transitoires, d'hypertension modérée ou sévère et d'hypertension légère non contrôlée, mais également allergiques (il existe en particulier une allergie croisée aux sulfamides) (voir Figure 41)^{[110][111]}. Certaines associations avec des médicaments sont une contre-indication absolue à l'utilisation du sumatriptan :

- Ergotamine ou dérivés de l'ergotamine : risque accru de vasospasme
- Triptan ou autre agoniste sérotoninergique : risque accru de vasospasme
- Inhibiteur des mono amine-oxydases (moclobémide) : interaction possible et risque de surdosage

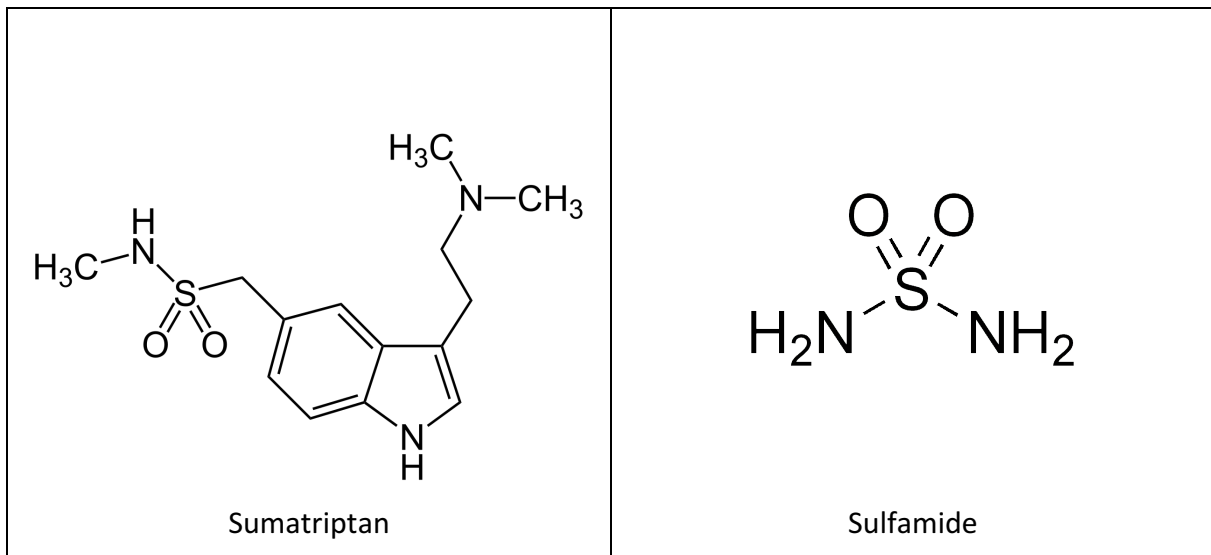


Figure 41 : Comparaison de la formule du sumatriptan et du sulfamide, d'après [110][111]

vi. Pharmacodynamie

Deux effets majeurs sont retrouvés lors de l'utilisation du sumatriptan dans la crise d'AVF : un effet vasoconstricteur et un effet inhibiteur de l'extravasation des peptides vasoactifs. Ces deux effets peuvent s'expliquer par l'interaction du sumatriptan avec ses cibles. En effet, le sumatriptan est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques^[88]. Il agit sur les récepteurs à la sérotonine, et plus spécifiquement sur les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}^[71]. Les récepteurs 5-HT_{1B} sont retrouvés au niveau des vaisseaux sanguins crâniens, et les 5-HT_{1D} au niveau trigéminal^[73]. En tant qu'agoniste 5-HT_{1B}, le sumatriptan a un effet vasoconstricteur sur les petites et moyennes artères comme sur celles du cortex cérébral, mais également sur les artères coronaires. En tant qu'agoniste 5-HT_{1D} : il va inhiber le relargage des peptides vasoactifs tels que CGRP, SP et NKA. De plus une étude anglaise de 2000 a montré qu'au niveau terminal des nerfs périphériques trigéminaux^[73]:

- Le récepteur 5-HT_{1D/1F} inhibe l'extravasation de protéines plasmatiques
- Le récepteur 5-HT_{1D} bloque la vasodilatation durale et inhibe la libération de neuropeptide trigéminal
- Le récepteur 5-HT_{1D/1F/1B} inhibe le noyau trigéminal

Une étude suédoise de 1993 s'est intéressée au fait que le sumatriptan peut avorter les crises d'AVF dans le système nerveux central alors qu'il s'agit du triptan le moins lipophile,

et ne pourra donc pas facilement passer la barrière hémato-encéphalique^[88]. Pourtant généralement, 3 à 10 minutes après l'injection, la douleur diminue rapidement. Généralement le pic de douleur maximal passe rapidement à zéro en moins d'une minute. Le fait que l'action prenne 5 minutes suggère que cette action ne s'effectue peut-être pas dans le système nerveux central. Des récepteurs sérotoninergiques 1D-like sont présents dans l'artère carotide interne, l'artère ophtalmique et les artères de la dure mère. Ce sont les seules cibles que le sumatriptan pourrait atteindre. Une fois fixé sur ces récepteurs sérotoninergiques, la contraction des muscles lisses de ces artères diminuerait l'apport sanguin au niveau du sinus caverneux et provoquerait ainsi une diminution de la douleur.

c. Autres traitements de la crise

D'autres traitements de la crise d'AVF existent mais n'ont pas l'AMM en France. Ils sont utilisés en dernière intention après l'oxygène et le sumatriptan dans certains pays européens.

i. Dérivé de l'ergotamine

L'ergotamine est un alcaloïde dérivé de l'ergot de seigle qui est un puissant antagoniste des récepteurs 5-HT₂. Les dérivés ergotés oraux sont utilisés depuis 50 ans et sont efficaces s'ils sont donnés en tout début de crise d'AVF. L'application nasale a donc été développée pour permettre une action plus rapide. Cependant, lors des études contre placebo, son efficacité n'a pas été prouvée^[78]. Une forme administrée par injection intramusculaire a également été développée et semble elle efficace^[103]. Ces dérivés ergotés ne peuvent pas être utilisés avec les triptans à cause de leur effet vasoconstricteur.

ii. Triptan

En dehors du sumatriptan, aucun autre triptan n'a d'AMM dans l'AVF, que ce soit les formes orales ou même intra nasales^[103].

Concernant les formes intranasales, les études contre placebo n'ont pas été concluantes. Seul le sumatriptan en spray nasal 20 mg, qui a une AMM dans le traitement de la crise de migraine, mais pas dans celui de la crise d'AVF, peut être proposé aux patients ayant

des crises longues, de plus de 45 minutes, réticents aux injections ou ayant une mauvaise tolérance avec le sumatriptan SC 6 mg.

Les formes orales ne doivent pas être utilisées dans cette indication car leurs délais d'action sont généralement trop longs. Le zolmitriptan oral 5 et 10mg a une efficacité démontrée avec un soulagement en 30 minutes, mais n'est pas disponible en France. Seul le zolmitriptan 2,5mg est disponible et a une AMM dans le traitement de la crise de migraine mais pas dans celle de l'AVF.

iii. Lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique local du groupe des anesthésiques à liaison amide, à courte durée d'action. Une application nasale de lidocaïne à 4% ou 10%, ipsilatérale à la douleur avec la tête penchée vers l'avant et tournée vers le côté douloureux est efficace chez 1/3 des patients^[78]. La lidocaïne 10% semble avoir de meilleurs résultats mais les différentes études réalisées jusqu'à présent sont contradictoires^[103]. Concernant son mécanisme d'action, la lidocaïne pourrait agir en bloquant la conduction du message nerveux du ganglion sphéno-palatin et pourrait ainsi inhiber le réflexe parasympathique^{[71][112]}.

iv. Somatostatine et octreotide

La somatostatine est une hormone hypothalamique qui a pour rôle d'inhiber la sécrétion de l'hormone de croissance. L'octréotide est un peptide analogue de la somatostatine. Il a l'AMM en France pour traiter l'acromégalie. Ces 2 molécules sont très intéressantes car contrairement aux triptans et aux dérivés de l'ergotamine, elles n'exercent pas leur action par une vasoconstriction. Malheureusement en France, ce traitement n'a pas d'AMM dans le traitement de l'AVF.

Une étude anglaise de 2004 a comparé l'effet de la somatostatine IV (2,5µg/min pendant 20 minutes) à un traitement par dérivé ergoté administré par voie IM^[113]. Les résultats montrent une amélioration significative comparé au placebo et équivalente à l'effet du dérivé ergoté. Le souci de la somatostatine est qu'elle a une demi-vie de quelques minutes. Il faut donc impérativement une forme IV. L'octréotide, un analogue de la somatostatine, a

une demi-vie de 1,5 heures et peut donc être donné en SC. Ce traitement est efficace et bien toléré dans les crises d'AVF qui durent plus de 45 minutes, avec un effet supérieur au placebo au regard de l'intensité des crises, des symptômes associés et du soulagement. Cette étude montre donc qu'une action vasoconstrictrice n'est pas obligatoirement nécessaire pour soulager la crise^[113]. L'étude n'a pas comparé directement l'octréotide et le sumatriptan, mais les différentes études réalisées précédemment suggèrent que l'octréotide semble avoir un taux de réponse et une rapidité de soulagement inférieure au triptan SC. Le principal effet indésirable décrit pour l'octréotide était un désordre gastro intestinal. Ces effets indésirables disparaissaient spontanément. Cela prouve une bonne tolérance, ce qui est important sachant que des doses répétées peuvent être utilisées dans l'AVF. Par contre, il n'y a pas eu d'études sur l'utilisation à long terme, à part dans le traitement de l'acromégalie où un risque très faible de formation de calcul biliaire a été mis en évidence.

Pour ce qui est de son mode d'action, la somatostatine est un neurotransmetteur qui est distribué dans le système nerveux^[113]. Elle est exprimée dans le noyau trigéminal caudal, la SGPA et l'hypothalamus. L'octréotide est non lipophile et pénètre faiblement la barrière hémato-encéphalique. Sa cible d'action serait donc le système nerveux périphérique. Son effet pourrait venir de l'inhibition de la libération de CGRP et VIP. Par contre, il se peut que la barrière hémato-encéphalique perde en perméabilité durant les crises et laisse plus facilement passer les molécules non lipophiles. L'altération de l'activité de l'hypothalamus dans l'AVF résulte en la désinhibition des voies descendantes somatostatinerigiques vers le noyau trigéminal caudal. Cela peut être également provoqué par la SGPA. On a montré que la SGPA et le noyau trigéminal caudal était sous inhibition tonique de l'hypothalamus. Cela peut provoquer une activation incontrôlée trigémino-vasculaire, comme ce qui est observé dans l'AVF. Cette réduction d'activité inhibitrice somatostatinerigique pourrait expliquer les taux diminués de somatostatine dans l'AVF.

2. Traitement transitionnel

Les traitements dits « transitionnels » sont de durée brève et toujours temporaire^{[12][102]}. Ils ont pour objectif de réduire rapidement la fréquence des crises. Ils peuvent donc être prescrits soit en monothérapie, soit de façon concomitante avec la mise en place ou le maintien d'un traitement de fond médicamenteux. En effet, si l'amélioration initiale peut être spectaculaire, un phénomène de rebond est fréquemment signalé par le patient si un traitement prophylactique n'est pas instauré en parallèle.

Le traitement transitionnel peut être proposé dans deux situations :

- Une période d'AVF épisodique avec un nombre de crises élevé (> 2 par jour depuis 3 jours), le temps d'atteindre une posologie efficace du traitement de fond
- Une phase d'exacerbation d'AVF chronique avec un nombre de crises élevé (> 2 par jour depuis 3 jours)

Ces traitements reposent le plus souvent sur une corticothérapie orale, ou intraveineuse ; on peut également y retrouver les triptans par voie orale, la dihydroergotamine et beaucoup plus récemment les blocs du ganglion sphéno-palatin, ou du nerf grand occipital.

Pour ce qui est de la corticothérapie par voie orale, elle se fait généralement à la dose de 1mg par kg^{[8][12][102][103]}. Cette corticothérapie orale est réservée aux formes épisodiques, avec de nombreuses crises, répondant mal ou lentement au vérapamil. La corticothérapie doit s'utiliser avec prudence et parcimonie dans les formes épisodiques et doit absolument être évitée dans les formes chroniques. En effet, si l'amélioration est souvent spectaculaire, la réduction des doses entraîne fréquemment un phénomène de rebond^{[8][12]}. La corticothérapie orale permet une réduction significative des crises (72%) et parfois une rémission complète (58%) en 3 à 10 jours de traitement, avec de meilleurs résultats pour un dosage supérieur à 40mg. Quand le dosage diminue en dessous de 20mg, les crises réapparaissent rapidement^{[12][103]}.

Pour ce qui est de la corticothérapie intraveineuse, il y a une efficacité des bolus intraveineux de corticoïde, mais a priori sans supériorité par rapport à la prednisolone par voie orale^{[12][103]}. La méthylprednisolone intraveineuse, avec en relais une forme orale, a montré de bons résultats, surtout chez les patients qui étaient traités concomitamment avec du

vérapamil^[103]. L'administration intraveineuse permet de mettre fin à la période active en 2 à 3 jours mais l'effet rebond est très important à l'arrêt.

La dihydroergotamine injectable peut également être utilisée^{[12][102]}. Une étude a montré un soulagement total à 1 mois chez 63% des patients souffrant d'AVF, avec une amélioration plus nette chez les patients épisodiques. Les effets indésirables rapportés étaient : nausées, oppression thoracique, palpitations, crampes des membres inférieurs. Cette efficacité suggérée n'a cependant pas été confirmée par des études récentes.

La capsaïcine intranasale a montré une efficacité avec une réduction de 50% du nombre de crise après 10 jours de traitement^[103]. Dans un premier temps, la capsaïcine active les récepteurs Transient Receptor Potential Vanilloïd 1 ou TRPV1, induisant ainsi une douleur de type brûlure et un érythème, puis secondairement les récepteurs TRPV1 deviennent de moins en moins sensibles aux stimuli douloureux par un phénomène de désensibilisation. La forme utilisée est intra nasale à la dose de 300µg par narine. On peut l'utiliser seulement au niveau de la narine ipsilatérale à la crise, puisque l'utilisation dans les deux narines n'a pas montré d'efficacité supérieure. Par contre, au bout de 25 à 40 jours, les crises réapparaissent chez les patients chroniques. Les effets indésirables étaient essentiellement une sensation de brûlure au niveau de la narine. Elle ne peut pas être utilisée en pratique courante car elle n'est disponible que sous la forme de préparations magistrales.

Les triptans par voie orale peuvent être proposés pour la prophylaxie à court terme à la place des stéroïdes afin d'éviter un effet rebond ou bien pour des périodes actives très courtes de quelques jours à quelques semaines^[103].

Enfin, certains blocs anesthésiques des éléments du système nerveux peuvent être employés. Tout d'abord, le bloc du ganglion sphéno-palatine est une technique peu invasive, mais dont les modalités (nature du produit utilisé tel que la cocaïne ou la lidocaïne, technique, répétition des gestes) demandent une évaluation au long terme^[102]. Les effets indésirables sont essentiellement une épistaxis. Une autre molécule pouvant être utilisée est la toxine botulique A. En effet, une étude danoise de 2013 met en évidence que le ganglion sphéno-palatine exprime un complexe soluble SNARE associé à une protéine SNAP 25^[76]. Les

canaux TRPV1, impliqués dans l'information douloureuse et qui induisent un relâchement de CGRP, nécessitent une exocytose de SNAP 25 qui est la cible principale de la toxine botulique A. Cette étude montre une amélioration du nombre de crises chez les patients ayant reçu une injection de cette toxine dans le ganglion sphéno-palatin.

Depuis plus récemment encore, des injections sont réalisées au niveau du nerf grand occipital^[102]. Plusieurs études ont repris cette technique avec des produits (corticoïde seul ou associé à de la lidocaïne) et un nombre d'injections (1 à 3 injections) variables. Cette injection sous-occipitale de corticoïde est souvent assimilée à un bloc anesthésique. Cette technique prometteuse nécessitera une validation de son efficacité et une standardisation des pratiques.

3. Traitement de fond

Le traitement préventif est fondamental dans l'AVF^{[78][103]}. L'objectif premier est de faire disparaître rapidement la période active et les crises, diminuer la fréquence des crises, leur intensité ainsi que leur durée. Beaucoup de patients ayant entre 1 et 8 crises par jour, des tentatives d'avortement des crises peuvent représenter un risque d'abus médicamenteux et de toxicité. Chez les patients souffrant d'AVFE, le traitement doit être stoppé quand la période est terminée, alors que chez les patients souffrant d'AVFC, le traitement doit être diminué progressivement au moins une fois par mois pour voir s'il est toujours nécessaire.

L'efficacité d'un traitement préventif ne peut être évaluée que chez les patients souffrant d'AVFC. En effet, dans les formes épisodiques, la fin de la période active peut être due au traitement mais aussi à un arrêt spontané.

Les règles de mise en place d'un traitement prophylactique sont les suivantes^[103] :

- Le traitement doit être démarré rapidement lors de l'apparition de la période active
- Le traitement doit être continué au moins 2 semaines après la dernière crise
- Le traitement doit être arrêté graduellement
- Si les crises réapparaissent, le dosage doit être ré-augmenté
- Le choix du traitement dépend de l'âge, du style de vie, de la durée de la période active, du type d'AVF, de la réponse au traitement précédent, des éventuels effets indésirables, des contre-indications et des comorbidités

Les recommandations anglaises, regroupées en niveaux A, B et C, comme pour les traitements de crise, sont décrites ci-dessous^[101].

- Recommandations de niveau A (1^{ère} intention) :
 - Le vérapamil : 240mg minimum avec un contrôle ECG obligatoire
- Les stéroïdes : sont efficaces mais seulement sur le très court terme car sur le long terme l'effet rebond et les effets indésirables sont très importants
- Recommandations de niveau B (2^{ème} intention) :
 - Le méthysergide
 - Le lithium
 - Le topiramate semble avoir des résultats prometteurs
 - La mélatonine à la dose de 10mg fonctionne chez certains patients

À part pour le lithium, la dose maximale dépend de l'efficacité et de la tolérance

- Recommandations de niveau C (3^{ème} intention) :
 - Le baclofène 15-30mg
 - L'acide valproïque

Les procédures chirurgicales sont quant à elles indiquées uniquement chez les patients souffrant d'AVFC résistants aux différents traitements précédents.

Les recommandations françaises datent de 2015^{[12][102]}. L'indication d'un traitement de fond n'est pas systématique dans la forme épisodique d'AVF. En effet, il se peut que la période active se manifeste sous la forme d'un cycle de courte durée, avec une bonne réponse thérapeutique et une bonne tolérance au sumatriptan. Il faut savoir qu'en France aucune molécule n'a d'AMM pour le traitement de fond. Le vérapamil est le traitement de première ligne des formes épisodique et chronique d'AVF. Il possède une Recommandation Temporaire d'Utilisation (ou RTU) depuis le 03/08/2015^[109]. Le lithium est le traitement de seconde ligne, en particulier de la forme chronique d'AVF. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le vérapamil. Cette association nécessitera une surveillance ECG plus régulière.

a. Vérapamil

i. Place dans la stratégie de prise en charge

Le vérapamil est le traitement de première intention dans les formes épisodiques et chroniques d'AVF^{[7][8][12][78][102][103]}.

Une réduction de fréquence des crises peut être observée dès la première semaine de traitement par vérapamil, mais cela nécessite dans la majorité des cas un délai plus long (2 à 5 semaines). Dans l'AVF épisodique, le vérapamil est prescrit pour une durée équivalente à celle des épisodes précédents. Il n'y a pas d'indication à poursuivre le traitement de fond une fois la période active terminée. Ainsi, lorsque le patient considère le cycle comme terminé, il arrête progressivement le traitement de fond. Une dose de 480 à 720mg par jour est recommandée avant de considérer que le traitement est inefficace. Dans les 2 premières semaines, on peut associer des stéroïdes (30 à 100mg par jour ou 8mg de dexaméthasone par jour) comme traitement transitionnel afin de calmer les crises rapidement avant que le traitement par vérapamil ne soit efficace.

ii. Schéma thérapeutique

Il n'existe pas de consensus sur les modalités de titration du vérapamil^{[7][8][12][78][102][103]}. La posologie du vérapamil pourra être augmentée jusqu'à obtention d'une efficacité thérapeutique sous réserve d'une bonne tolérance, en particulier électrocardiographique (en raison du risque de trouble de conduction auriculo-ventriculaire). Il est proposé de débiter à 240 mg par jour répartis en deux prises en utilisant la forme à 120 mg, et d'augmenter la posologie quotidienne tous les 2 à 7 jours de 120 mg. La plupart des formes épisodiques répondent à des doses de vérapamil comprises entre 240 et 480 mg par jour. La dose de 360 mg par jour est la seule à avoir démontré son efficacité dans le cadre d'un essai en double aveugle contre placebo dans l'AVF épisodique. Néanmoins il peut arriver parfois que des doses plus élevées de vérapamil soient utilisées dans la forme chronique (allant jusqu'à 720 voire 1200 mg par jour). La réponse clinique est plus importante dans la forme épisodique que dans la forme chronique.

Si l'ECG avant la mise en place du traitement est obligatoire, le rythme de surveillance des ECG n'est pas codifié à ce jour. Il est néanmoins nécessaire de surveiller régulièrement l'ECG au-delà de 480 mg par jour, et notamment à chaque changement de dose. Il est donc recommandé de faire un ECG systématique avant d'initier le traitement, puis dès obtention d'une posologie quotidienne de 480mg par jour. Au-delà, l'ECG sera réalisé à chaque augmentation de 120 mg de la posologie quotidienne et complété par un suivi cardiologique. La diminution de la dose de vérapamil se fera de manière progressive, avec une diminution de 120 mg tous les 15 jours après la dernière crise.

La dose de départ en cardiologie est de 240mg LP ou 180mg deux fois par jour et peut monter jusqu'à 480mg maximum par jour. Dans l'AVF la dose est quasiment doublée^[114]. Cela s'explique par le fait que l'action du vérapamil pour les indications dans le cadre de pathologies cardiovasculaire ne nécessite pas de passage à travers la barrière hémato-encéphalique et donc nécessite de plus faibles doses. En effet, pour qu'il y ait une action au niveau des artères cérébrales, le vérapamil doit traverser la barrière hémato-encéphalique.

iii. Pharmacocinétique

Le vérapamil est une molécule lipophile, qui, administré par voie orale, est absorbé à plus de 90%^{[7][8][12][78][102][103][109][114]}. En effet, le vérapamil est une molécule lipophile, elle sera donc facilement absorbée par les intestins, mais subit un fort effet de premier passage hépatique. Son pic de concentration est obtenu en 6 heures environ. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (de l'ordre de 90%). La très forte métabolisation hépatique (via le cytochrome CYP3A4), conduit à de nombreux métabolites (plus de 12) dont le plus important est le norvérapamil (métabolite actif) qui peut atteindre, à l'équilibre, des concentrations voisines de celles de la substance mère. L'élimination est presque exclusivement sous forme de métabolites : au niveau rénal à 70% et digestive pour 20 à 25%. La demi-vie d'élimination du vérapamil est d'environ 11 heures.

Deux hypothèses peuvent expliquer pourquoi les doses efficaces chez les patients peuvent varier de 240mg par jour à 1200mg par jour :

- La première est que la pharmacocinétique peut varier d'un individu à l'autre. En effet, après la prise d'un comprimé de 240mg la concentration maximale a un taux de variation de 9 selon les personnes (30 à 278ng par ml).
- La seconde hypothèse est qu'au vu de la lipophilie de la substance, elle va facilement traverser la barrière hémato-encéphalique. Cependant elle est le substrat d'un transporteur à efflux, la glycoprotéine P (P-gp). Cela va provoquer la diminution du taux de vérapamil dans le cerveau car il est immédiatement transporté et ainsi évacué. Une étude chez les souris montre qu'en absence de P-gp, il y a 7% de vérapamil dans le cerveau contre seulement 0,4% en présence de P-gp. Il n'existe pas de données quant à la capacité du métabolite actif norvérapamil pour traverser la barrière hémato-encéphalique.

iv. Effets indésirables

La tolérance est généralement bonne (meilleure que pour le lithium), les effets indésirables qui peuvent être retrouvés sont : l'asthénie, la constipation, la bradycardie, des œdèmes des membres inférieurs, des hypotensions, une douleur thoracique, des palpitations ou un bloc auriculoventriculaire^{[7][8][12][78][102][103]}. Les effets indésirables cardiaques souvent retrouvés sont une arythmie (19%) et une bradycardie (36%), d'où la nécessité d'un monitoring par ECG. Il n'y a pas de symptômes neurologiques en cas de surdosage (même jusqu'à 4g)^[114].

v. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Il y a deux contre-indications absolues^{[7][8][12][78][102][103][109][114]} :

- Dantrolène (par mesure de précaution car chez l'animal, observation constante de cas de fibrillations ventriculaires mortelles)
- Sultopride (retiré du marché en France) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes

Il y a quelques associations déconseillées :

- Certains β -bloquants (bisoprolol, carvedilol, métoprolol) : effet inotrope négatif avec un risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme, de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique

Il y a de nombreuses associations faisant l'objet de précautions d'emploi possibles car le vérapamil est un inhibiteur du cytochrome 3A4. De plus, le fait qu'il soit transporté par la P-gp peut modifier la concentration maximale de certaines molécules à visée neurologique (comme par exemple le lithium ou le baclofène).

vi. Pharmacodynamie

Si le vérapamil est un inhibiteur calcique reconnu, son mode d'action, aux posologies utilisées dans l'AVF, n'est pas déterminé. Le vérapamil est un bloqueur des canaux calciques de type L. Il a une action anti-arythmique avec l'augmentation de l'intervalle PR (représentation de l'activité du bloc auriculo-ventriculaire) et une action antihypertensive, en bloquant de manière équivalente les canaux L cardiaques et vasculaires^[114].

La transmission synaptique est dépendante de l'entrée de calcium à travers les canaux calciques voltages-dépendants^[114]. Chez les mammifères, on trouve des canaux calciques bas (T) et haut (L, N, O, P, Q, R) voltage dépendant. Le vérapamil, en plus de son action sur les canaux L, bloque les canaux P et T et à forte dose les canaux N et Q également.

Le vérapamil est moins efficace sur la circulation cérébrale que les autres inhibiteurs calciques, ce qui prouve que son effet ne vient pas de là^[71]. L'effet du vérapamil pourrait être dû au fait qu'il se lie en particulier à des canaux de type $Ca_v1.2$ ou $Ca_v1.3$ qui sont prédominants dans les canaux calciques de type L du cerveau, de l'hypothalamus antérieur, des noyaux paraventriculaire et ventromédial. Les canaux T-type, P, Q, et N sont également retrouvés au niveau de l'hypothalamus. De plus, il semble moduler l'activité des neurones centraux via des interactions avec les récepteurs muscariniques, sérotoninergiques et dopaminergiques et il pourrait inhiber les récepteurs présynaptiques adrénergiques, ce qui augmenterait la concentration de la noradrénaline^[71]. Il inhiberait également la libération de

dopamine grâce à un antagonisme des récepteurs D2 impliqués dans la modulation des voies nociceptives^[71].

b. Lithium

i. Place dans la stratégie de prise en charge

Tout comme le vérapamil ce traitement de fond ne bénéficie pas d'une AMM dans l'AVF en France^{[7][8][12][78][102][115]}. Mais contrairement à l'inhibiteur calcique, il ne possède pas de RTU. Le lithium est le traitement de seconde intention dans les cas où le vérapamil est inefficace ou contre-indiqué. L'utilisation concomitante du sumatriptan SC reste possible pour les crises. Le lithium est réservé à la prise en charge des formes chroniques. En effet, l'amélioration de l'état des patients souffrant d'AVFC est plus importante que chez les patients souffrant d'AVFE (78% d'amélioration vs 63%). De nombreuses études ont montré que le lithium pouvait être efficace dans les deux formes de l'AVF, mais pour l'AVFE, les résultats sont controversés. En effet, l'utilisation sur le long terme dans cette indication semble perdre en efficacité.

ii. Schéma thérapeutique

Avant toute mise en place d'un traitement par lithium, un bilan complet est nécessaire, car c'est un médicament avec une marge thérapeutique étroite^{[7][8][12][78][102][103]}. L'évaluation initiale comprend :

- Un bilan sanguin avec : mesure de la fonction rénale (créatininémie et clairance de la créatinine), de la calcémie, de la glycémie, ionogramme sanguin, numération et formule sanguine, dosage de l'hormone thyroïdienne et de la TSH plasmatique
- La réalisation d'un ECG
- La vérification d'une contraception efficace chez la femme

Il n'y a pas d'arguments pour privilégier la forme immédiate ou à libération prolongée de lithium. Il s'utilise à la dose moyenne de 750mg par jour (variant de 600 à 1200 mg par jour). L'équilibre de la concentration plasmatique est atteint en 5 à 8 jours. Cela nécessite une

ascension progressive des doses jusqu'à obtention de la dose quotidienne permettant à la lithiémie d'être dans la fenêtre thérapeutique. Des dosages réguliers de la lithiémie seront donc effectués en début de traitement toute les semaines jusqu'à obtention de la lithiémie efficace, puis une fois par mois le premier trimestre et enfin une fois tous les 2 mois. Des dosages de la lithiémie réguliers seront également nécessaires à chaque changement de dosage du médicament.

Avec la forme à libération prolongée Téralithe LP 400 mg comprimé, les contrôles de lithiémie effectués le soir déterminent la concentration minimale efficace qui doit être comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/L. Les contrôles de lithiémie effectués le matin déterminent la concentration intermédiaire, comprise entre 0,8 et 1,2 mEq/L.

iii. Pharmacocinétique

Les ions lithium sont rapidement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal^[109]. L'équilibre est atteint entre le 5^{ème} et le 8^{ème} jour, avec un pic plasmatique obtenu entre 2,5 et 6 heures après l'administration orale. Sa demi-vie est d'environ 24 heures et sa voie principale d'élimination est rénale (90%).

iv. Effets indésirables

Les effets indésirables du lithium sont essentiellement neurologiques : tremblements, somnolence, nystagmus (mouvement involontaire des globes oculaires) et ataxie en cas de surdosage^{[7][8][12][78][102][103]}. Ces effets peuvent généralement limiter l'utilisation de lithium. On peut également retrouver une soif avec polyurie, des nausées, diarrhées, manifestations cutanées, goitre. Rarement, des dysfonctionnements rénaux et thyroïdiens peuvent apparaître et ainsi compliquer un traitement au long cours, ce qui nécessite de réaliser des dosages d'hormones thyroïdiennes et des électrolytes.

Il est nécessaire de surveiller les symptômes de neurotoxicité incluant les paresthésies, l'ataxie, les tremblements, les altérations cognitives qui peuvent survenir à des doses thérapeutiques, mais qui peuvent également être des signes d'un surdosage et donc d'une neurotoxicité.

v. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Les associations médicamenteuses déconseillées sont nombreuses^{[7][12][102][109]} :

- Carbamazépine : risque de neurotoxicité réversible à l'arrêt du traitement
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques de l'anse et thiazidique, Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (ou AINS) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (par diminution de l'excrétion rénale du lithium)

vi. Pharmacodynamie

L'historique des différentes hypothèses sur le mécanisme du lithium au cours des années est brièvement résumé ci-dessous^[115] :

- Kupfer et al 1970 et Mendels et Chernik 1973 : effet sur le sommeil paradoxal
- Gillin et al 1978 : effet grâce à l'affinité pour les récepteurs opioïdes
- Medina et al 1980 : effet sur les niveaux de sérotonine et d'histamine
- Fanclulacci et al 1983 : le lithium pourrait corriger l'asymétrie neuronale bilatérale en relation avec l'AVF
- De Bellaroché et al : 1984 et 1986 : le lithium restaure des concentrations normales d'érythrocyte choline qui sont diminuées chez les patients souffrant d'AVF
- Giacobazzo et al 1985 : relation entre efficacité et marqueurs génétiques :
 - Répondeurs au traitement : niveau élevé de HLAB18 et HLAA9
 - Non répondeurs au traitement : niveau élevé de HLAA1
- Chazot et al 1987 : effet chronobiologique : À JO – taux bas de mélatonine et haut taux de cortisol. À J7 – haut taux de mélatonine et taux bas de cortisol
- Friedmann et al 1988 : effet sur les niveaux de sérotonine au niveau de l'hypothalamus
- Winter et al 1993 : dû à l'action antivirale, hypothèse issue de la théorie de l'association entre l'AVF et *Herpes simplex*

L'hypothèse retenue actuellement est que le lithium semblerait avoir un effet sur les niveaux de sérotonine et de mélatonine. En effet, le lithium semble s'accumuler dans l'hypothalamus, et pourrait à ce niveau il pourrait moduler les voies sérotoninergiques et faciliter la recapture de tryptophane qui est un précurseur de la sérotonine, elle-même précurseur de la

mélatonine^{[45][71]}. Le taux de mélatonine serait ainsi augmenté chez les patients souffrant d'AVF traités par lithium.

c. Autres traitements

Il existe d'autres traitements prophylactiques qui n'ont pas l'AMM en France. Effectivement ils ont un niveau de preuve moins évident^[102]. Ils sont seulement utilisés dans certains pays européens en dernière intention après le vérapamil et le lithium. Mais il est important d'en parler car si les deux traitements précédents ne sont pas efficaces, le prescripteur peut se rabattre sur ces solutions.

- Méthysergide :

Cette molécule est un alcaloïde de l'ergot de seigle (dérivé hémi-synthétique de l'acide lysergique) qui est le plus puissant antagoniste des récepteurs 5-HT₂. Effectivement à la dose de 4–6 mg par jour en moyenne et jusqu'à 12mg par jour, ce traitement était une alternative « classique » au lithium, bien qu'aucun essai contrôlé n'ait fait la preuve de son efficacité dans cette indication. Cependant, la prescription de ce dérivé de l'ergot de seigle était limitée, car il interdisait l'usage concomitant de sumatriptan (dans ce cas, seul l'oxygène était autorisé en crise). Ce traitement a fait l'objet de recommandations de prescription avec restrictions par l'Agence européenne du médicament en février 2014, mais ce traitement n'est plus disponible en France depuis quelques années à cause d'effets indésirables rares mais graves (ergotisme, fibrose rétropéritonéale et des valves cardiaques)^{[12][78][102][103]}. Ces effets indésirables imposaient donc une prescription incluant une fenêtre thérapeutique d'un mois sans traitement tous les six mois. Il était donc généralement uniquement utilisé dans les formes épisodiques et non pas les formes chroniques^[7]. En cas d'utilisation prolongée, il était conseillé de vérifier l'absence de complications par une échographie ou un scanner abdominopelvien^[7]. Les contre-indications étaient l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronarienne, les artériopathies périphériques^[7].

- Antiépileptiques^{[7][12][78][102][103]} :

Les antiépileptiques sont parfois utilisés dans les formes rebelles au vérapamil et au lithium. Leur place dans le traitement de l'AVF reste à déterminer car il n'existe pas d'essais randomisés reproductibles de haut niveau méthodologique prouvant l'efficacité de cette classe thérapeutique.

Les trois molécules les plus utilisées sont :

- L'acide valproïque qui peut être utilisé à la dose de 1000 à 2000mg par jour mais dont l'efficacité n'a pas été démontrée.
- Le topiramate avec un dosage d'au moins 100mg par jour en démarrant à 25mg. Il a montré une efficacité avec une rémission en à peu près 3 semaines et une diminution de la durée de la période active.
- La gabapentine avec un dosage de 0,8 à 3,6mg par jour pendant 4 à 6 mois. Elle démontre une diminution significative de la fréquence et de l'intensité des crises. Elle permet l'interruption des périodes active dans au moins 50% des cas et est généralement bien tolérée.

- Pizotifène^{[7][78][103]} :

Cette molécule est un dérivé tricyclique ayant des propriétés anti-sérotoninergiques au niveau des vaisseaux cérébraux. Pour les patients réfractaires aux différents traitements précédents, ce traitement peut être utilisé en troisième intention. Au dosage de 1 à 4mg par jour, il possède une efficacité modérée. Ainsi, il montre une certaine efficacité dans les AVFE (réduction de plus de 50% de la fréquence des crises chez 36% des patients et interruption totale de la période active chez 21%).

- Mélatonine^{[12][45][78][116]} :

La mélatonine est un composé indole synthétisé par la sérotonine dans la glande pinéale. Sa sécrétion suit un schéma circadien caractérisé par un pic élevé la nuit et bas le jour. La mélatonine est souvent citée dans la littérature à la dose de 10mg par jour afin d'être efficace, or en Europe actuellement, la formule conseil ne peut pas dépasser 2mg. Une ordonnance est donc nécessaire pour un dosage plus élevé.

Une étude clinique a montré que sur 20 patients souffrant d'AVF, 10 ont reçu de la mélatonine et 10 ont reçu un placebo pendant 14 jours^[116]. La fréquence des crises a été

significativement diminuée chez les patients ayant reçu la mélatonine 10mg. Il n'y a pas eu de changement chez le groupe placebo. Dans les deux groupes aucun effet indésirable n'est apparu. Dans une autre étude pilote en double aveugle chez des patients avec une forme épisodique d'AVF, la mélatonine a eu une efficacité modeste, les résultats étant négatifs dans la forme chronique. Les taux de réponse à la mélatonine sont bas comparés à ceux de patients traités par vérapamil ou lithium mais il y a tout de même une amélioration pour les patients souffrant d'AVFE. Cette amélioration pourrait s'expliquer par une baisse du taux plasmatique de mélatonine chez les patients souffrant d'AVF pendant la nuit. La mélatonine régule les entrées de calcium, en régulant l'activité d'une calciprotéine, la calmoduline. Une altération du tonus vasculaire peut ainsi être retrouvé. La mélatonine peut également inhiber la synthèse de prostaglandine E2 qui active l'inflammation perivasculaire et qui active les neurones afférents nocicepteurs du système trigéminovasculaire. De plus, la mélatonine peut moduler les récepteurs sérotoninergiques et donc les changements vasculaires lors de la crise d'AVF. Les effets de la mélatonine pourraient être également dus à une potentialisation de l'effet inhibiteur GABA qui permet une augmentation du seuil de sensibilité des neurones sensitifs à la douleur.

- Histamine^[103] :

Sous forme de sulfate et administré par injection intraveineuse, l'histamine a été un des premiers traitements utilisés dans l'AVF. Ce traitement permet une diminution de 75 à 100% des crises chez 30% des patients, une diminution de 10 à 49% des crises chez 30% des patients et il n'y a pas d'effet chez les derniers 30%.

- Indométacine^{[12][102]} :

La réponse à l'indométacine fait partie des critères diagnostiques d'autres céphalées trigémino-autonomiques (hémicrânie paroxystique ou hémicrânie continua), mais c'est une molécule classiquement considérée comme inefficace dans l'AVF. Cependant, l'indométacine a un effet remarquable chez certains patients et mérite d'être essayée y compris dans les formes chroniques (à la dose de 150 mg par jour).

C. Traitement non médicamenteux des AVF réfractaire

Dès le 1^{er} siècle après Jésus Christ, le médecin Scribonius Largus utilisait l'effet électrique du poisson *Torpedo Marmorata* pour traiter la douleur lombaire et les céphalées de son patient, l'empereur romain Claudius^[117]. De nos jours, la stratégie thérapeutique du traitement non médicamenteux repose en premier lieu sur l'établissement du caractère réfractaire de l'AVF et ceci relève d'une évaluation en centre tertiaire de prise en charge des patients céphalalgiques^[102]. Une céphalée réfractaire est définie comme une céphalée incontrôlable, impossible à calmer et maîtriser. Le terme réfractaire implique une incapacité du patient, car même si les crises sont fréquentes et non traitables, s'il n'y a aucun impact sur les capacités du patient, il n'est pas nécessaire de le traiter. Pour savoir s'il est impacté par la maladie on utilisera des outils comme le MIDAS ou le HIT (cf partie Impact de la maladie)^[28].

Il existe trois grands types de traitements de fond non médicamenteux de l'AVF : le traitement chirurgical, le bloc anesthésique et la technique de neuromodulation. Une fois le caractère de pharmacorésistance confirmé et le consentement éclairé du patient obtenu, la technique de première intention est la neuromodulation. Un traitement neurochirurgical peut être discuté dans des formes rares mais gravissimes d'AVF chroniques et pharmacorésistantes (ce qui représente environ 1% des AVF chroniques)^[8].

En fonction des pays, différents critères sont appliqués pour confirmer l'échec des stratégies médicamenteuses.

- USA (critères utilisés en 2006^[28])

L'échec des différentes thérapies issues des recommandations nationales, utilisées aux doses appropriées, au temps de traitement approprié, et sans abus médicamenteux qui aurait pu engendrer des céphalées médicamenteuses est défini par l'absence d'un effet thérapeutique satisfaisant, et/ou l'apparition d'effets indésirables intolérables, ou en présence d'une contre-indication. Avant d'envisager un traitement non médicamenteux, il faut avoir constaté l'échec d'au moins 4 médicaments, dont deux au moins doivent faire partie des 3 premiers de la liste suivante :

- Vérapamil
- Lithium
- Méthysergide

- Mélatonine
 - Topiramate
 - Gabapentine
- France (critères utilisés en 2015^[102])

Un traitement non médicamenteux est envisagé en cas :

- D'une AVF évoluant sur une forme chronique depuis au moins trois ans (afin d'éviter d'opérer un patient susceptible d'avoir un retour spontané à une forme épisodique)
 - D'un nombre de crises supérieur à deux par jour
 - D'une résistance aux traitements suivants :
 - Vérapamil jusqu'à une posologie de 960 mg par jour
 - Lithium avec une lithiémie comprise entre 0,6 et 0,9 mEq/L
 - Association de ces deux molécules
- Italie (critères utilisés en 2003 pour la stimulation hypothalamique^[118]):
 - L'opération doit être considérée seulement chez les patients souffrant d'AVFC depuis au moins 2 ans, généralement avec des crises quotidiennes. Effectivement, il faut au moins 2 ans pour tester toute les thérapies médicamenteuses existantes avant de dire si le patient est réfractaire ou pas.
 - Les attaques doivent être strictement unilatérales pour au moins une année entière.
 - Les patients devraient être hospitalisés afin que leurs attaques puissent être enregistrées et documentées.
 - Les candidats doivent avoir un profil psychologique stable.
 - Les candidats ne doivent pas présenter de contre-indication médicale et/ou neurologique à la stimulation hypothalamique.
 - L'arrêt complet de l'alcool et du tabac est indispensable pour voir si l'AVF chronique évolue en AVF épisodique.

1. La chirurgie

Les techniques chirurgicales et les cibles ont été multiples^[102] :

- Injection de glycérol dans le ganglion de Gasser,
- Thermocoagulation du ganglion de Gasser,
- Lésions du nerf intermédiaire de Wrisberg ou du nerf grand pétreux superficiel,
- Lésion sélective du nerf trijumeau par radiochirurgie (gammaknife).

Ces techniques ne sont plus utilisées aujourd'hui en raison de résultats insuffisants, souvent associés à une morbidité non négligeable. De plus, des complications graves sont présentes : échec de la chirurgie, anaesthesia dolorosa, corné endommagée, décès^{[38][102]}.

Actuellement, la tendance est de ne plus utiliser de techniques destructives, mais de favoriser les techniques de neuromodulation (cf 3. Neuromodulation)

2. Bloc stéroïdien et anesthésique

Les blocs du nerf grand occipital et du nerf sphéno-palatin sont utilisés par certaines équipes en alternative à la corticothérapie orale pour avorter un épisode avec un nombre important de crises, ou soulager une exacerbation dans l'AVF chronique^[8]. Pour ce qui est de la méthodologie, il n'existe pas de procédures standardisées, ni de consensus sur le produit injecté (corticoïde et/ou anesthésique locaux). Ce sont des techniques peu invasives mais dont les modalités demandent une évaluation sur le long terme.

3. Neuromodulation

De nouvelles techniques de neuromodulation sont actuellement en plein essor. Si la plupart de ces techniques ont un effet prophylactique, certaines ont une efficacité en tant que traitement de la crise. Quatre cibles peuvent être discutées : le nerf grand occipital, dont la stimulation est souvent utilisée en première intention, l'hypothalamus postérieur, dont la stimulation vient en seconde intention, le ganglion sphéno-palatin et le nerf vague dont les stimulations relèvent encore actuellement du domaine de la recherche clinique.

a. Stimulation du nerf grand occipital

Considérant le caractère invasif de la stimulation cérébrale profonde, la stimulation du nerf grand occipital a été envisagée comme une alternative^[102]. C'est une procédure probablement non spécifique, puisque la stimulation du nerf grand occipital s'est avérée efficace dans d'autres céphalées primaires, comme la migraine chronique^[12].

Une étude clinique a rapporté les observations de 60 patients souffrant d'AVF chronique réfractaire ayant été traités par stimulation du nerf grand occipital^[102]. La stimulation doit être bilatérale, pour prévenir la bascule de la douleur qui a été rapportée chez un tiers des patients implantés de manière unilatérale. Le taux de réponse global (défini comme 50 % de réduction de la fréquence des crises) global est de 70%. L'efficacité clinique peut parfois mettre plusieurs semaines à apparaître. En effet, le délai entre la mise en place du stimulateur et l'amélioration clinique est généralement de 2 mois^[8].

Une étude belge de 2012 a étudié 10 patients suivis entre 4 et 35 mois après la mise en place du dispositif^[117]. On voit que 3 patients décrivent une amélioration d'au moins 90%, 3 patients de 40 à 60% et les 4 derniers 20 à 30%. Sur 15 patients suivi sur 5 ans, on observe une diminution de la fréquence d'à peu près 90%, avec 60% des patients sans crises du tout. Par contre seulement 29% des patients ont pu diminuer leur traitement prophylactique.

Considérant son caractère peu invasif, cette technique est utilisée en première intention quand un traitement chirurgical est discuté face à une AVF chronique réfractaire^[12]. La tolérance de la stimulation du nerf grand occipital à court et moyen terme est bonne, les principales complications étant la migration de l'électrode du fait de la mobilité du segment cervical, et l'épuisement rapide du stimulateur imposant son changement dans les 12 à 24 mois suivant l'implantation^[102].

Au niveau du mécanisme d'action, il semblerait que ce soit les théories de gate control et de mécanisme supraspinaux qui entrent en jeu. En effet, il n'y a pas de modifications de l'hypermétabolisme ipsilatéral de l'hypothalamus. Cela suggère que cette stimulation n'agit pas sur le générateur des crises et est donc non spécifique. Ceci peut expliquer la présence de crise autonome isolée sans douleur et le rapide retour des crises après arrêt de la stimulation.

b. Stimulation de l'hypothalamus

La stimulation cervicale profonde permet une stimulation réversible et précise de certaines cibles neuronales. Cette théorie date de plus de 50 ans pour essayer de faire disparaître des douleurs non répondeuses aux traitements^[119]. De plus, les développements en imagerie ont démontré une activation de la substance grise de l'hypothalamus postéro-inférieure, homolatérale aux crises. Cette découverte a conduit à proposer l'implantation en conditions stéréotaxiques d'une électrode hypothalamique^[102]. En effet, l'hypothalamus postérieur a été la première structure anatomique considérée comme une cible potentielle de stimulation dans l'AVF^[12].

Au niveau de l'efficacité, cette implantation permet d'obtenir une réduction de 50 % du nombre de crises dans environ 60 % des cas^[102]. Une équipe italienne a fait un retour sur 16 patients implantés et rapporte 61% de disparition des douleurs^[38]. Une étude allemande de 2006^[119] a étudié 10 patients implantés. Tous les patients ont eu une amélioration importante de la fréquence de leurs crises après que la stimulation ait été initiée. 8 patients sur 10 ont été complètement sans douleurs et les 2 autres avaient seulement des crises sporadiques. Aucun des 10 patients n'a eu d'effet indésirable ou de symptômes de céphalées. Ainsi, pour ce qui est de la tolérance, elle est plutôt bonne sur le long terme, contrairement au court terme qui est beaucoup plus risqué et dangereux^{[12][38][117][119]}. En effet, c'est une technique invasive, il y a donc un risque important d'hémorragie lors de l'implantation de l'électrode. On peut également voir des perturbations oculomotrices transitoires, des syncopes récurrentes, des infections, des myosis permanents et une euphorie dans un cas. Chez les patients présentant une absence d'amélioration, une première hypothèse a été que les électrodes n'étaient pas correctement positionnées, mais le positionnement avait été systématiquement vérifié après la pose grâce à un IRM^[118]. Une deuxième hypothèse est donc qu'il existe deux catégories de patients : répondeurs à la stimulation et non répondeurs à la stimulation^[117].

Pour ce qui est du mécanisme d'action de la stimulation cervicale profonde, deux hypothèses avaient été proposées^[119] :

- Blocage local de la fonction activatrice de l'hypothalamus
- Effet antinociceptif par activation de la SGPA et/ou du RVM qui sont les deux centres de modulation des circuits neuronaux de la douleur

En effet, la stimulation cervicale profonde ne dépolarise pas seulement l'hypothalamus, mais module l'activité des structures fondamentales des circuits ascendants de la douleur dans les deux sens^[119]. Toutefois, des études ont pu montrer que les structures du système antinociceptif descendant (SGPA et RVM) interconnectées de façon importante avec l'hypothalamus, ne soient pas influencées par la stimulation cervicale profonde, excluant ainsi la théorie d'un mode d'action purement antinociceptif. La stimulation cervicale profonde peut mettre plusieurs semaines avant d'être efficace. De même lorsqu'on arrête la stimulation, les crises mettent plusieurs semaines avant de réapparaître. Les mécanismes impliqués dans ces délais d'apparition et de disparition des effets ne sont pour l'instant pas connus.

De plus, après stimulation hypothalamique, on observe une activation et une désactivation de structures cérébrales, appartenant aux circuits neuronaux habituellement activés dans la transmission de la douleur et durant la crise d'AVF^[119]. Ainsi la complexité d'activation et de désactivation de certaines zones responsables du processus de la douleur à distance de l'hypothalamus exclue également la théorie d'un blocage local de la fonction activatrice de l'hypothalamus.

Ainsi, les deux théories initialement avancées ont donc été réfutées et cela renforce l'hypothèse que la douleur de l'AVF ne provient pas uniquement d'un dysfonctionnement du nerf trigéminal en lui-même, mais est générée directement au niveau cervical par un réseau neuronal complexe^[119].

c. Stimulation du ganglion sphéno palatin

Le ganglion sphéno palatin est un relai parasympathique, localisé dans la fosse ptérygopalatine et impliqué dans les symptômes dysautonomiques de l'AVF^[102]. Considérant

l'importance du système parasympathique céphalique dans sa physiopathologie, le ganglion sphéno-palatinal a été également considéré comme une cible potentielle de neuromodulation de l'AVF^[12]. De plus, il possède des connexions directes et indirectes au système trigémino-vasculaire, au noyau salivaire supérieur et à l'hypothalamus^[117].

À la suite de l'observation de l'arrêt très rapide des crises d'AVF par stimulation électrique percutanée du ganglion sphéno-palatinal, un dispositif de stimulation de ce ganglion a été mis au point pour être implanté de manière permanente dans la fosse ptérygomaxillaire, et activé à la demande par télé-métrie afin d'agir comme un traitement de crise^{[102][117]}. En fait, le patient doit activer une télécommande transcutanée dans la joue dès que les symptômes apparaissent^[117].

Dans une récente étude contrôlée incluant 28 patients souffrant d'AVF chronique et réfractaire, 67 % des crises ont pu être contrôlées avec la stimulation active alors que 7 % des crises seulement l'étaient par la stimulation sham (une étude sham est l'équivalent d'une étude placebo mais pour les dispositifs médicaux)^[102]. Dans l'étude belge de 2012^[117], 18 crises ont été traitées par stimulation. Il y a eu une résolution complète de 11 d'entre elles, 50% de résolution dans 4 crises (après 3 minutes de stimulation). Sur 7 patients, 3 ont eu 100% de leurs crises traitées, 2 ont eu 80% et 33% de la crise traitée, 2 n'ont eu aucune crise de traitée. Par ailleurs, cette technique est d'autant plus intéressante que c'est la seule qui peut être un traitement de crise. On note également que dans cette étude, 5 patients sur 7 déclarent avoir une diminution de la fréquence de leurs crises, suggérant également un possible effet prophylactique.

À ce jour, aucune donnée d'efficacité à long terme n'est disponible concernant cette technique. En termes de tolérance, si la stimulation en elle-même n'est pas accompagnée d'effets indésirables autres que paresthésies ressenties dans les fosses nasales et le voile du palais, douleurs faciales, épistaxis, l'implantation de l'électrode dans la fosse ptérygopalatin n'est pas sans risque^{[12][117]}. Pour ce qui est du mécanisme d'action, cette stimulation pourrait agir grâce à un mécanisme antidromique modulant l'information venant de l'hypothalamus ou du noyau salivaire supérieur^[117].

d. Stimulation du nerf vague

C'est une technique qui a été proposée jusqu'à maintenant de façon exceptionnelle. La stimulation non invasive du nerf vague semble être prometteuse en tant que traitement prophylactique^{[12][102]}. Mais ces résultats doivent être reproduits afin de confirmer l'intérêt de ce traitement.

D. Populations à risque

1. Femme enceinte ou allaitante

Les données présentées dans cette partie proviennent d'une revue allemande de la littérature sur le sujet datant de 2009^[120] et des données disponibles sur le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (ou CRAT)^[121].

Chez les femmes souffrant d'AVF, le choix du traitement lors de la grossesse doit se faire selon l'efficacité et les faibles risques embryotoxiques et foetotoxiques. Pendant l'allaitement, plusieurs facteurs influencent le passage d'une molécule dans le lait maternel : lipophilie, liaison aux protéines plasmatiques, masse moléculaire, acidité, intervalle de temps entre la prise du traitement et l'allaitement.

Le logo « Contre-indiqué en cas de grossesse » est souvent justifié grâce à des études faites par le laboratoire ou bien après commercialisation du médicament (voir Figure 42)^[122]. Pour les traitements n'ayant fait l'objet d'aucune étude chez la femme enceinte et la femme allaitante, on déconseillera l'utilisation de ces traitements.



Figure 42 : Logo^[122]

a. Traitements de crise

i. Sumatriptan

o Grossesse :

L'utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse^[121]. En effet, plus de 700 grossesses ont été observées par le laboratoire et 700 autres en rétrospectif. La majorité de ces femmes ont été exposées durant leur 1^{er} trimestre. Les données ne montrent pas d'effet tératogène potentiel chez l'Homme. Une étude a montré une éventuelle augmentation du taux de naissance prématurée (inférieur à 37 semaines), mais cela n'a jamais été confirmé par une autre étude^[120].

o Allaitement :

L'utilisation est possible au cours de l'allaitement^[121]. Le ratio lait/plasma est de l'ordre de 5/1. Mais vu son temps de demi-vie très faible, les effets indésirables chez l'enfant sont donc peu probables^[120].

ii. Zolmitriptan

○ Grossesse :

On préférera le sumatriptan quel que soit le terme de la grossesse, mais en cas d'impossibilité, l'utilisation du zolmitriptan est également possible quel que soit le terme de la grossesse^[121]. Une étude a rapporté des résultats sur 28 femmes enceintes exposées pendant leur 1^{er} trimestre et deux anomalies majeures ont été notées : une microphthalmie avec cataracte et un défaut septal ventriculaire. Cependant, les données ne sont pas suffisantes pour définir un risque^[120].

○ Allaitement :

Il est préférable d'utiliser le sumatriptan ou l'élétriptan. Si ces options ne conviennent pas, on suspendra l'allaitement pendant 6 heures en cas de prise ponctuelle de zolmitriptan car les données sont insuffisantes avec cette molécule^{[120][121]}.

iii. Oxygénothérapie

Aucun effet indésirable n'a été retrouvé lors de la grossesse ou lors de l'allaitement^[120].

iv. Lidocaïne

○ Grossesse :

La lidocaïne peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse^[121]. Bien que cette molécule puisse traverser le placenta, elle ne semble pas avoir d'effet, plus de 1200 grossesses ayant été étudiées sans aucune anomalie majeure ou mineure détectée^[120].

○ Allaitement :

L'utilisation de la lidocaïne par voie locale est possible en cours d'allaitement^[121]. La lidocaïne passe dans le lait à un taux très faible sans avoir visiblement d'effets^[120].

v. Ergotamine

○ Grossesse :

Quelques cas de malformations associés à la prise d'ergotamine ont été décrits. De plus l'ergotamine est tératogène chez l'animal. On évitera la poursuite de l'ergotamine en raison de ses effets vasoconstricteurs^[121]. En effet, cette molécule peut bloquer la circulation sanguine fœtale (provoquant des dommages irréversibles ou la mort), peut provoquer des contractions utérines et peut également perturber la perfusion sanguine du placenta. Tous les dérivés ergotés sont contre-indiqués durant la grossesse^[120].

○ Allaitement :

On évitera l'utilisation de l'ergotamine en raison de ses effets vasoconstricteurs^[121]. De plus, la production de lait va diminuer à cause de l'effet antiprolactinergique des dérivés ergotés^[120].

b. Traitements de fond

i. Vérapamil

○ Grossesse :

L'utilisation du vérapamil est possible quel que soit le terme de la grossesse^[121]. Des études ont pu montrer qu'il n'y a pas eu d'anomalies chez 25 enfants dont les mères étaient sous vérapamil durant le 1^{er} trimestre, et qu'il n'y a pas eu d'anomalies chez les enfants de 137 femmes hypertendues traitées par vérapamil tout au long de la grossesse. Pour les autres inhibiteurs calciques, aucune anomalies n'a été rapportée. Par contre le poids des bébés peut être un peu en dessous de la moyenne, mais probablement à cause de problème de perfusion du placenta dû à l'hypertension et non pas à cause du vérapamil^[120].

○ Allaitement :

L'utilisation du vérapamil est possible au cours de l'allaitement^[121], mais pour des doses plus faibles que celles pouvant être utilisées dans le traitement de l'AVF. En effet, pour un traitement de 240 à 360 mg on retrouve 0,05mg par kg chez l'enfant sans effets indésirables. Par contre dans l'AVF, des doses beaucoup plus élevées peuvent être utilisées donc il faudra faire attention^[120].

ii. Lithium

○ Grossesse :

Le lithium passe la barrière placentaire. Les concentrations néonatales et maternelles sont équivalentes. Le lithium est responsable de malformations touchant essentiellement la sphère cardiaque. Dans les années 1970, le traitement par lithium a été associé à des malformations cardiaques, mais aussi à des anomalies de l'oreille interne, du SNC, de l'urètre et du système endocrinien. Le risque tératogène du lithium durant le 1^{er} trimestre est désormais considéré comme beaucoup plus faible. En effet, environ un fœtus sur 1000 exposés a un risque de développer une anomalie. D'autres effets indésirables ont également été observés : polyhydramnios (excès de liquide amniotique), mort-né, arythmie fœtale et néonatale^[120]. On préférera si possible arrêter le lithium de la conception jusqu'à la fin de l'organogénèse cardiaque (50^{ème} jour post-conception) pour éviter une éventuelle malformation cardiaque. Après cette période à risque, le lithium peut être réintroduit avec une surveillance du volume du liquide amniotique et de la thyroïde fœtale^[121].

○ Allaitement :

Plusieurs effets indésirables ont été signalés chez le nouveau-né, mais sont réversibles à l'arrêt de l'allaitement : trouble neurologique, TSH élevée, hypotonie, cyanose, souffle cardiaque, urémie augmentée. Il est donc souhaitable de ne pas allaiter en cas de traitement par lithium^[121].

iii. Méthysergide

○ Grossesse :

C'est un dérivé ergoté, il est donc contre-indiqué en cas de grossesse (cf a. Traitements de crise)^[120].

○ Allaitement :

Il peut provoquer un ergotisme, et la production de lait peut diminuer en présence d'ergot à cause de l'action antiprolactinergique^[120]. L'allaitement est donc déconseillé pour les femmes suivant ce traitement.

iv. Corticostéroïdes

○ Grossesse :

Malgré quelques études suggérant des malformations congénitales, en particulier des fentes faciales, ces malformations n'ont jamais été confirmées par des études complémentaires. En conséquence, la prednisolone peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse, la voie d'administration et la durée du traitement^[121].

○ Allaitement :

L'utilisation de la prednisolone est possible au cours de l'allaitement^[121]. 1 à 2% du dosage maternel se retrouve chez l'enfant. Mais même à des dosages extrêmes chez la mère, il n'y a qu'à peine un sixième de la dose thérapeutique d'un nourrisson chez l'enfant allaité^[120].

v. Topiramate

○ Grossesse :

Un risque de fente faciale 3 à 5 fois plus élevé est retrouvé en comparaison à la population générale, une diminution du poids de naissance est également retrouvée. Le topiramate est donc à éviter lors de la grossesse^[121]. Un cas de retard de croissance avec hirsutisme et malformations du nez et des phalanges chez l'enfant d'une mère prenant 700mg de topiramate deux fois par jour, a été décrit. Dans une autre étude, sur 38 femmes enceintes sous traitement par topiramate, il y a eu 3 anomalies congénitales. Dans une troisième étude, sur 110 femmes enceintes sous traitement par topiramate, il y a eu 5 cas d'hypospade (malformation de l'urètre).

○ Allaitement :

Le topiramate passe très peu dans le lait, comme l'a montré une étude indiquant qu'on ne retrouve pas ou très peu de topiramate dans le sérum d'enfants de 2 à 3 semaines allaités dont les mères prennent ce traitement^[120].

vi. Gabapentine

○ Grossesse :

L'utilisation de la gabapentine est envisageable quel que soit le terme de la grossesse^[121].

Dans une première étude, sur 31 femmes enceintes sous traitement par topiramate, une seule malformation congénitale (défaut septal ventriculaire) est apparue. Dans une autre étude, sur 51 femmes enceintes sous traitement par topiramate, 4 malformations ont été signalées^[120].

○ Allaitement :

L'utilisation de la gabapentine est envisageable lors de l'allaitement, puisqu'il n'y a pas d'effet indésirable rapporté^{[120][121]}.

vii. Acide valproïque

○ Grossesse :

L'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Le risque d'anomalie congénitale est 2 à 3 fois plus élevé que dans la population générale. Les malformations sont la spina-bifida, des malformations cardiaques, hypospades, diminutions de la longueur des membres. Cet effet est dose-dépendant^[120]. Ainsi, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour éviter une grossesse sous acide valproïque. Un délai de 5 jours en moyenne est suffisant après l'arrêt de l'acide valproïque pour envisager une conception. Ce traitement doit être évité à tout prix lors de la grossesse. Il sera toutefois maintenu si aucun autre traitement ne peut être délivré^[121].

○ Allaitement :

Au vu des données, l'utilisation de l'acide valproïque est envisageable chez une femme qui allaite^[121].

c. Stratégie thérapeutique

i. Grossesse

En premier choix pour le traitement de crise on donnera de l'oxygène, du sumatriptan en administration sous-cutanée ou intra nasale^[120]. Le vérapamil et les corticoïdes seront

utilisés en première intention pour le traitement de fond^[120]. La lidocaïne et le lithium sont les 2^{ème} et 3^{ème} choix. Tous les dérivés ergotés sont contre-indiqués. En cas de nécessité d'un traitement antiépileptique, la gabapentine sera utilisée en première intention.

ii. Allaitement

En premier choix on donnera de l'oxygène, du sumatriptan et la lidocaïne pour le traitement de crise^[120]. Pour le traitement de fond, on donnera le vérapamil, les corticoïdes, le lithium^[120]. On peut prendre d'autres triptans si nécessaires. Le valproate est considéré comme raisonnablement sécurisé mais à éviter quand même de préférence quand il pourrait y avoir un nouveau risque de grossesse.

2. Enfant

Nous avons vu que le plus jeune patient diagnostiqué comme souffrant d'AVF avait 3 ans. A cet âge-là, très peu de traitements sont disponibles.

Deux études se sont intéressées aux traitements utilisés chez de jeunes enfants. La première étude est autrichienne et date de 2002^[123], et présente le cas d'un enfant de 7 ans dont les crises d'AVF sont apparues en Mars 2001. Il avait une crise tous les jours aux alentours de midi pendant 5 mois avant d'être pris en charge. En Juillet 2001, on lui a administré 50mg de prednisolone en intraveineuse pendant 3 jours, puis on a baissé les doses à 25mg pour les 3 jours suivants, puis à 15mg pour les 3 jours suivants pour finalement terminer à 5mg les 3 derniers jours. Cet enfant a donc reçu 12 jours de traitement par prednisolone en administration intraveineuse. La période active s'est arrêtée au bout du 3^{ème} jour de traitement. A son dernier rendez-vous de prise en charge avec le centre en Janvier 2002, le patient n'avait toujours pas déclaré de nouvelle crise. Par contre, une mycose bucale due à *Candida stomatitis* est apparue (suite à l'effet immunosuppresseur de la prednisolone), traitée efficacement par application locale d'un agent antimycosique.

La seconde étude est italienne, date de 2013^[124], et rapporte des données sur 11 enfants souffrant d'AVFE allant de 5 à 16 ans. Tous les enfants ont été correctement traités par prednisone à la dose de 2mg par kg par jour, permettant d'interrompre la période active en 2 à 5 jours. Après 15 jours sans crises, les corticoïdes ont ensuite été progressivement

diminués puis totalement arrêtés. Le souci de cet étude est qu'il n'y a pas eu de suivi après le traitement pour savoir si l'effet rebond bien connu des corticoïdes était présent ou non. Dans tous les cas, ces deux études mettent en avant l'intérêt des corticoïdes pour interrompre rapidement une période active chez les enfants. Mais il faut toutefois quand même les utiliser avec précaution à cause de l'effet rebond potentiel et de leurs effets indésirables possibles lors de l'utilisation sur le long terme.

Pour ce qui est du traitement de la crise en elle-même, le sumatriptan est contre-indiqué chez les enfants de moins de 18 ans^[123]. Par contre, l'oxygène est un excellent moyen de lutter contre les crises pour les plus jeunes enfants. En effet, il s'agit d'un traitement efficace, sans effet indésirable et sans contre-indication. Par contre, il peut ne pas être adapté pour les plus jeunes enfants, car c'est un dispositif tout de même dangereux, qui nécessite la supervision d'un adulte. On peut éventuellement utiliser de l'ergotamine chez les enfants pour soulager la douleur^[123] aux doses de 0,1mg par prise chez les 6-9 ans, 0,5mg par prise chez les 9-12 ans et 0,75mg par prise chez les 12-16 ans. La lidocaïne en administration intranasale peut également être utilisée afin de traiter les crises^[123].

3. Personnes âgées

Pour le cas de la population des personnes âgées, il faudra faire attention à correctement adapter le traitement. Pour le traitement de crise, le sumatriptan n'est pas recommandé au-delà de 65 ans. Ce triptan est considéré risqué car il peut déclencher des crises hypertensives. Par contre pour ce qui est de l'oxygène, il est particulièrement bien toléré et sans risque. Il sera donc utilisé en première intention. Pour le traitement transitionnel, on utilisera la prednisone à 50mg avec un inhibiteur de la pompe à protons sur le court terme. Pour le traitement prophylactique, on utilisera le vérapamil jusqu'à 480mg par jour, les risques d'arythmie étant trop important au-delà de ces doses. En effet, la clairance du vérapamil diminue avec l'âge, et des doses importantes ne pourront donc pas être utilisées chez les personnes âgées^[114]. On peut éventuellement associer au vérapamil de la mélatonine de 6 à 10mg. Le lithium est quant à lui déconseillé car il n'est pas bien toléré chez les personnes âgées.

E. Perspectives thérapeutiques

1. LSD/psilocybine et leurs dérivés non hallucinogènes

Ces substances ne sont pas retrouvées dans les recommandations ni même citées dans la partie thérapies alternatives. Il s'agit de substances psychotropes hallucinogènes dont la détention et l'utilisation peuvent être punies par la loi : le Diéthylamide de l'Acide Lysergique (ou LSD) et la psilocybine (principe actif de certain champignons hallucinogènes). Les résultats présentés ci-dessous sont issus de questionnaires en ligne anonymes, sur l'utilisation de traitements « non conventionnels » en cas de non efficacité des traitements conventionnels. Les personnes vont se procurer ces produits de façon illégale et il est ainsi difficile de connaître exactement le dosage du produit ainsi que le protocole exact utilisé. Ces résultats sont donc présentés ici à titre indicatif.

Une première étude est américaine et date de 2015^[15]. C'est un questionnaire en ligne envoyé à 496 patients leur demandant de comparer l'efficacité de certains traitements. Les patients y ont répondu de la manière suivante :

Pour ce qui est du traitement de la crise^[15] :

- Le sumatriptan en sous cutanée est plus efficace que l'oxygène, les triptans par voie orale ou nasale et la psilocybine.
- L'oxygène est plus efficace que les triptans par voie orale ou nasale mais il n'est pas plus efficace que la psilocybine.
- La psilocybine est plus efficace que les triptans par voie orale ou nasale.

Pour ce qui est du traitement préventif^[15] :

- La prednisone est plus efficace que le vérapamil.
- La psilocybine est significativement plus efficace que le vérapamil, la prednisone, et le méthysergide.
- La psilocybine n'est significativement pas différente du LSD ou de son analogue non hallucinogène le 2-Bromo-Lysergic Acid Diéthylamide (ou BOL), mais est statistiquement plus efficace que le Lysergic Acid Amid (ou LSA) qui est un précurseur du LSD, et le Diméthyltryptamine (ou DMT) qui est un stupéfiant à usage récréatif.
- Le LSD a la même efficacité que le BOL, mais est plus efficace que le LSA.

- Le LSA est statistiquement similaire au BOL et au DMT.
- Le BOL est statistiquement similaire au vérapamil, la prednisone et au DMT mais est significativement plus efficace que le méthysergide.
- Le DMT est aussi efficace que la prednisone et le vérapamil.

La question ouverte suivante a été posée : quels traitements, drogues ou situations permettent de diminuer ou de faire disparaître une période active chez les patients souffrant d'AVFE^[15]. Il y a eu 199 réponses (voir Figure 43)^[15] :

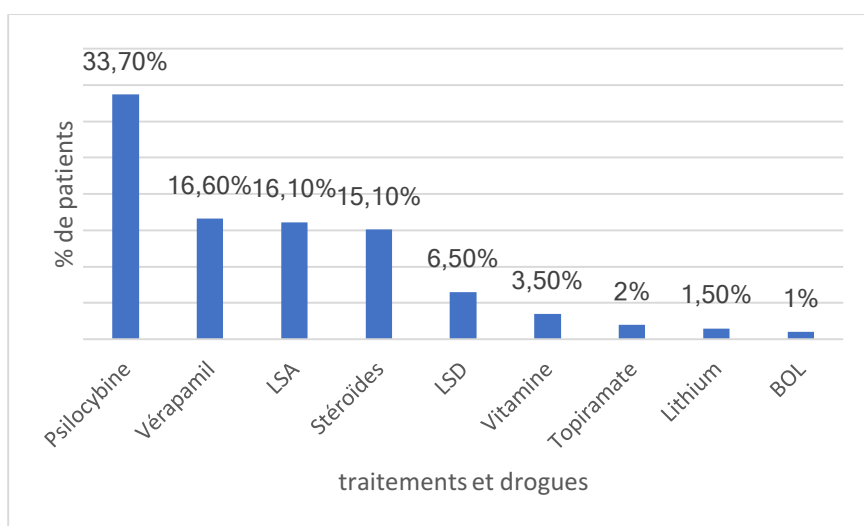


Figure 43 : Quels traitements, drogues ou situation permettent de diminuer ou de faire disparaître une période active chez les patients souffrant d'AVFE ? D'après [15]

Une question similaire a été posée aux patients souffrant d'AVFC^[15] : il y a eu 60 réponses (voir Figure 44)^[15] :

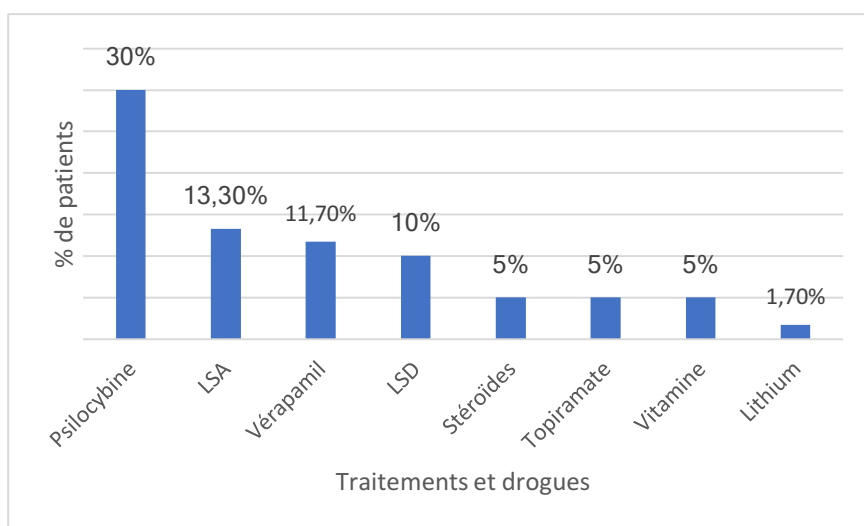


Figure 44 : Quels traitements, drogues ou situation permettent une rémission chez les patients souffrant d'AVFC ? D'après [15]

Les vitamines citées sont : vitamine D, riboflavine, magnésium, calcium, oméga 3, zinc et bore.

La psilocybine sous la forme de champignon sec était utilisée pour ses effets sur la crise au dosage de 0,1 à 5mg et en prévention au dosage de 0,1 à 6mg. Ces dosages sont dans la fourchette des doses récréative (0,5 à 25mg)^[15].

Les doses de LSD pour les crises étaient de 150 à 200µg et en prévention de 100 à 300µg. Ces dosages sont également dans la fourchette des doses récréative (50 à 200µg), voire même légèrement supérieur^[15].

La dose de LSA est plus compliquée à évaluer car elle est consommée sous forme de graines et il y a des différences de concentration selon la variété de la plante. Pour les crises, entre 4 et 50 graines étaient utilisées, et en prévention c'était entre 2 à 300 graines^[15].

La Psilocybine, le LSD, et le LSA avec les autres hallucinogènes étaient utilisés quotidiennement ou pendant plusieurs semaines pour avorter une période active. En prévention, ils étaient utilisés quelques fois par semaine, jusqu'à une fois par an^[15]. Il y a eu peu d'effets indésirables rapportés par les patients pour ces substances hallucinogènes avec une céphalée chez un patient ayant pris du LSD et des nausées chez un patient ayant pris du LSA^[15].

Ce qui est intéressant avec ces molécules c'est que les participants décrivent une utilisation peu fréquente de ces produits hallucinogènes pour le traitement de l'AVF^[15]. En effet, en prophylaxie, la fréquence de prise efficace peut être de plusieurs fois par semaine à une dose unique par an. Cela montre une utilisation différente de celles des traitements habituels qui doivent être pris quotidiennement avec beaucoup d'effets indésirables. Plusieurs patients ont rapporté qu'une seule dose de psilocybine ou de LSD permettait de prévenir les crises, diminuer ou avorter une période active ou encore d'induire une rémission d'une AVFC à une forme épisodique.

Dans une autre étude, 42% des participants ont trouvé que des doses inférieures aux doses récréatives ont été efficaces pour la psilocybine et le LSD pour avorter une crise. Le BOL quant à lui, mais aussi la psilocybine, le LSD et le LSA sont efficaces en prophylaxie^[15].

Une seconde étude américaine date de 2006^[125]. C'est à nouveau un questionnaire en ligne anonyme avec 53 participants. Le témoignage d'un homme souffrant d'AVFE de 36 ans a motivé cette étude. En effet, cet homme touché depuis l'âge de 16 ans a eu des périodes de rémissions complètes entre ses 22 et 24 ans (années où il consommait du LSD). Ses périodes actives sont revenues lorsqu'il a arrêté. Il a donc tenté de traiter ses AVF en ingérant de la psilocybine contenue dans les champignons tous les 3 mois et cela a permis de prévenir les périodes actives. À 3 occasions il a raté sa prise et à chaque fois la période active est réapparue. Cela permettrait d'avancer que ces produits pourraient avoir un effet préventif sur l'AVF.

Sur les 53 participants, 42% rapportent une efficacité complète ou partielle à des doses non hallucinogènes de psilocybine et de LSD.

Les réponses obtenues des 32 patients souffrant d'AVFE sont les suivantes^[125] :
Pour la crise, sur 19 patients qui ont utilisé la psilocybine en sublingual pendant les crises, 17 ont trouvé ça efficace. 1 patient a utilisé du LSD pendant une crise et cela a été efficace. Pour la prophylaxie, 29 ont utilisé la psilocybine en prophylaxie et 15 patients (52%) ont trouvé cela efficace car ils n'ont pas eu de crise. 12 patients (41%) ont eu une diminution de la fréquence et de l'intensité de leurs crises mais sans disparition de ces dernières. 20 patients ont utilisé la psilocybine pendant une période de rémission. 19 d'entre eux ont vu une augmentation de durée de leur période de rémission. Concernant le LSD, 5 patients sur 6 qui l'ont utilisé en prophylaxie ont eu une disparition de leurs crises. 4 patients sur 5 qui ont utilisé le LSD pendant la période de rémission ont une augmentation de durée de leur période de rémission.

Les réponses obtenues des 21 patients souffrant d'AVFC sont les suivantes^[125] :
Pour la crise, 5 patients sur 7 considèrent que la psilocybine a avorté leur crise
Pour la prophylaxie, sur les 20 patients ont utilisé la psilocybine en prophylaxie, 10 ont trouvé cela efficace et n'ont pas eu de crises. 8 ont eu une diminution de la fréquence et de l'intensité de leur crise mais sans disparition de ces dernières. 2 patients ont utilisé du LSD à des doses non hallucinogènes : le premier n'a pas eu de crise pendant 10 jours et l'autre n'a pas eu de crise pendant 2 mois.

Une autre étude américaine de 2009^[126], a cette fois voulu tester un dérivé non hallucinogène de ces molécules afin de voir si l'efficacité pouvait être maintenue sans l'aspect psychotrope. L'étude a donc testé l'efficacité du BOL-148 (analogue du LSD non

hallucinogène). Ils ont utilisé la dose de 30µg par kg une fois tous les 5 jours sur 10 jours. Cela fait donc 3 doses en 10 jours. Ce protocole a été testé sur 5 patients dont voici les résultats :

- Un patient souffrant d'AVFE a observé un arrêt de la période active et une rémission de 6 mois
- Un patient souffrant d'AVFC n'a observé aucune diminution de la fréquence des crises mais toutefois obtenu une diminution de 30% de l'intensité des crises.
- Deux patients souffrant d'AVFC ont observé une diminution importante de la fréquence des crises, avec une rémission totale de plus de 1 mois. Selon l'IHS, cela correspond donc officiellement à un passage de la forme chronique à épisodique.
- Un patient souffrant d'AVFC a observé une diminution importante de la fréquence des crises, néanmoins sans rémission totale de plus de 1 mois.

Cela montre que ce traitement de seulement 3 doses peut faire disparaître ou améliorer la fréquence et l'intensité des crises d'une période active^[126]. Le fait que des doses uniques induisent des soulagements de très longue durée est un facteur important pour comprendre le mécanisme d'action. En effet, le mécanisme d'action semble autre qu'une interaction pharmacologique seule, au vu de la longue durée d'action et de rémission chez certains patients. Il se pourrait que le BOL-148, la psilocybine et le LSD influencent peut-être même l'expression génétique. Ce mécanisme d'action ne semble pas non plus faire intervenir à priori la sérotonine. En effet, le méthysergide qui est un dérivé du LSD a une visée anti-sérotoninergique sans effet hallucinogène et est bien moins efficace que ces molécules.

Une troisième étude américaine de 2012^[127] a découvert que la psilocybine pouvait provoquer chez des patients sains des céphalées 7 heures après la prise. L'intensité des céphalées était dose-dépendante. La psilocybine est considérée comme un hallucinogène classique, produisant un effet psychoactif médié par un agonisme des récepteurs 5-HT_{2A}. La psilocybine et le LSD appartiennent à une classe d'hallucinogènes qui, comme la sérotonine, ont une structure chimique proche de celle du tryptophane. La psilocybine est absorbée à 50% par voie orale et est retrouvée dans le plasma 20 à 40 minutes après la prise^[127]. Le premier passage hépatique transforme la psilocybine en psilocine (métabolite actif), qui atteint sa concentration maximum en 50 minutes et est excrété rapidement. Les deux tiers du produit sont excrétés en 3 heures.

Les hypothèses envisagées du mécanisme d'action de la psilocybine sont les suivantes^[127] :

- La psilocybine et le LSD augmentent l'expression de nombreux gènes, en particulier le $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, un inhibiteur endogène du facteur de transcription $\text{NF}\kappa\text{B}$. L'expression de la eNOS, responsable de la synthèse de NO, dépend de ce facteur de transcription, et l'effet anti-céphalée de la psilocybine et du LSD pourrait donc venir de l'inhibition de la synthèse de NO.
- La psilocybine agit directement sur les récepteurs sérotoninergiques. Les effets psychoactifs sont médiés par les récepteurs 5-HT_{2A} . Une fois activé, ces récepteurs provoquent l'augmentation de l'activité corticale qui est elle-même médiée par des potentiels glutamatergiques postsynaptiques.
- L'activité de la psilocybine peut également être médiée par les récepteurs 5-HT_{1A} . Contrairement au récepteur 5-HT_{2A} , les récepteurs 5-HT_{1A} sont exprimés majoritairement au niveau du noyau raphé dorsal, qui n'exprime pas d'autre type de récepteur sérotoninergique. L'effet primaire des récepteurs 5-HT_{1A} après activation par la psilocybine est la diminution de l'activation de ce noyau raphé dorsal conduisant à l'activation des neurones noradrénergiques dans le LC. Les neurones du LC contrôlent également la circulation cérébrale et peuvent induire des changements vasculaires. La stimulation du LC peut diminuer jusqu'à 25% le débit cérébral dans le cortex occipital, et induire un fort effet antinociceptif médié par des récepteurs α_2 adrénergiques.

Ainsi, au vu des résultats de ces différentes études, ces molécules semblent montrer une efficacité bien meilleure par rapport aux traitements « officiels » existant actuellement^{[15][125][126]}. En effet, une seule dose de LSD a suffi à un patient pour induire une rémission complète de sa période active. Et pour ce qui est de la psilocybine ou du BOL-148, des effets similaires sont observés sans nécessiter plus de trois prises généralement. Cette efficacité n'a jamais dans été retrouvée pour l'instant avec d'autres molécules sans effet indésirable important. Au vu de l'efficacité spectaculaire à des doses non hallucinogène, l'effet de ces molécules dans l'AVF ne vient peut-être pas d'un effet psychotrope.

Ces données sont donc encourageantes dans l'optique de développer de nouveaux traitements prophylactiques, et également de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie.

2. Anticorps monoclonaux

La connaissance de la physiopathologie de la maladie a permis de développer un tout autre type de médicament : des anticorps monoclonaux. En effet, de nombreuses études imputent la douleur de l'AVF et des migraines au CGRP (un neuromédiateur du système trigéminal majoritairement retrouvé lors des crises). Ainsi, quatre anticorps monoclonaux dirigés contre le CGRP sont actuellement testés en essais cliniques dans la prophylaxie de l'AVF et de la migraine^{[76][128]} : le fremanezumab, le galcanezumab, l'eremumab et l'eptinezumab. Des résultats prometteurs ont été publiés récemment dans le traitement de la migraine, suggérant que ces anticorps pourraient être utiles en particulier chez les patients résistants aux autres traitements plus classiques. Des essais cliniques de phase 3 sont actuellement en cours, à la fois dans la migraine et dans l'AVF, pour confirmer ces résultats.

3. Demi-dose de sumatriptan

Il est à noter qu'une dose de sumatriptan injectable de 3mg va bientôt arriver sur le marché. Effectivement le laboratoire Sun Pharmaceuticals va bientôt faire une demande d'AMM européenne pour une demi-dose. Les patients pourraient ainsi doubler leur nombre d'injection quotidienne, avec des effets indésirables moindres vu la diminution de la dose. Cela sera d'un grand secours pour les patients faisant plus de 2 crises par jours.

F. Risque de céphalée chronique quotidienne par abus médicamenteux

En plus de traitements spécifiques de l'AVF abordés dans les paragraphes ci-dessus, les patients peuvent également prendre des antalgiques « non spécifiques » tels que le paracétamol, l'ibuprofène ou la codéine. Cependant, un abus de ces médicaments peut conduire au développement de céphalées chroniques quotidiennes (CCQ).

Ces céphalées sont définies de la manière suivante^{[129][130]} :

- Présence de douleur pendant plus de 15 jours par mois
- Evolution depuis plus de 3 mois
- Durée quotidienne supérieure à 4 heures sans traitement

Les CCQ sont le plus souvent primaires : par exemple la migraine chronique, la céphalée de tension chronique ou encore l'hémicrânia continua sont des CCQ. Cependant, la CCQ peut être secondaire comme par exemple lors de l'abus médicamenteux qui peut en être la cause.

Les critères actuels de l'IHS définissent cet abus de médicaments de la façon suivante :

- La prise médicamenteuse est régulière et dure depuis plus de 3 mois
 - a. Elle est présente :
 - Plus de 15 jours par mois pour les antalgiques non opioïdes (paracétamol, AINS),
 - Plus de 10 jours par mois pour les autres traitements de crise (opioïdes, dérivés ergotés, triptans, spécialités antalgiques associant plusieurs principes actifs).

Le pharmacien peut intervenir face à ce problème. En effet, c'est l'un des rares professionnels de santé à avoir accès à l'historique des traitements du patient. Même en cas de vagabondage, il peut, grâce au dossier pharmaceutique, connaître les traitements pris par le patient. Un réflexe qui devrait être pris par les pharmaciens et les patients serait de présenter la carte vitale systématiquement, même pour l'achat d'un produit conseil. En effet, il faut savoir que les antalgiques en vente libre sont 2 fois plus utilisés que ceux nécessitant une prescription médicale et que le principal facteur de risque d'une CCQ est l'abus médicamenteux. De plus, tous les traitements de crise peuvent être en cause. Les molécules actuellement les plus utilisées en cas de CCQ par abus médicamenteux sont le paracétamol, la caféine, la codéine et les triptans. Le pharmacien peut donc informer le patient sur le risque d'abus médicamenteux s'il voit une consommation importante d'antalgique. Il devrait également mettre en garde face à ce risque d'abus médicamenteux et aux risques de CCQ qui peuvent en découler. Cela peut parfois aider le patient à comprendre que son fond douloureux n'est peut-être pas dû uniquement à ses migraines.

Pour ce qui est de la prise en charge des CCQ par abus médicamenteux, elle doit comporter un sevrage qui peut se faire en ambulatoire ou à l'hôpital. Il est préférable de

proposer une hospitalisation en cas :

- D'abus multiples et sévères,
- D'abus associé de psychotrope,
- De comorbidité psychiatrique sévère,
- D'environnement familial défavorable.

La durée de l'hospitalisation est en général de 5 à 10 jours.

Le syndrome de sevrage peut comporter des céphalées de rebond, des troubles digestifs (nausées et/ou vomissements), une hyperesthésie sensorielle, des troubles du sommeil et une exacerbation de l'anxiété avec une irritabilité. La sévérité et la durée du syndrome de sevrage varient en fonction du patient et de la molécule incriminée. Le syndrome de sevrage est plus long dans le cas d'un abus d'antalgiques classiques, et plus court dans le cas d'un abus de triptan.

Le sevrage hospitalier doit être intégré dans une prise en charge pluridisciplinaire. Il doit comporter des mesures d'accompagnement médicamenteuses ou non médicamenteuses, visant à atténuer le syndrome de sevrage. Lors d'un sevrage hospitalier, l'arrêt de l'abus est effectif dès le premier jour. Lors d'un sevrage ambulatoire, il peut être complet d'emblée ou progressif (diminution de 10 % des traitements par semaine par exemple).

Des mesures pharmacologiques d'accompagnement sont généralement proposées aux patients, mais elles ne sont pas systématiques. En accompagnement pharmacologique du sevrage hospitalier, il n'y a pas d'argument fort dans la littérature en faveur d'une molécule en particulier. On peut proposer l'utilisation de l'amitriptyline IV en première intention (25 à 100 mg par jour). D'autres options thérapeutiques peuvent être envisagées, notamment en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'amitriptyline, telles que le valproate de sodium, d'autres antiépileptiques étant en cours d'évaluation. Pour l'accompagnement pharmacologique du sevrage ambulatoire, le médecin chargé du sevrage pourrait proposer l'utilisation de l'amitriptyline per os en première intention (25 à 100 mg par jour).

G. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'AVF

Lors de la prise en charge du patient, le pharmacien est généralement le dernier acteur avant le retour du patient à son domicile. Il a pour rôle la délivrance des médicaments prescrits, mais a également un rôle d'information et d'éducation thérapeutique. Souvent, afin d'être pris en charge pour son AVF, le patient doit aller en premier lieu chez un généraliste qui va le rediriger chez un spécialiste (neurologue). C'est ce qu'on appelle le parcours de soins coordonné. Il peut s'y rendre de sa propre initiative avec l'accord de son médecin traitant, mais le pharmacien peut également informer le patient de l'existence de spécialistes. En effet, si au comptoir on se retrouve face à un patient revenant fréquemment pour des antidouleurs de différents types, on peut prendre le temps de discuter avec lui de sa prise en charge. Le traitement de fond est-il efficace ? Si oui pourquoi continuer à prendre des antidouleurs ? Le patient peut-il souffrir d'une CCQ ? La personne est-elle suivie par un spécialiste ? Par exemple, face à un cas d'abus médicamenteux, on peut très bien proposer au patient d'aller dans un centre antidouleur afin d'être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire. Face à un traitement de fond inefficace ou absent, on peut le réorienter vers un spécialiste neurologue avec l'accord de son médecin traitant. Le pharmacien a aussi un rôle important qui est de rassurer le patient face à de nouveaux traitements qu'il ne connaît peut-être pas. Parfois les gens ne sont pas au courant qu'il existe des centres de prise en charge spécifique pour les céphalées. On peut donc les prévenir et également leur expliquer la démarche pour avoir un rendez-vous. En effet, selon les centres, la démarche de prise en charge n'est pas la même, mais le parcours de soins coordonnés doit lui toujours être respecté.

Voici par exemple deux démarches différentes de prise en charge dans les villes de Montpellier et de Bordeaux.

A Montpellier, il n'existe pas de centre céphalée spécifique ni de centre antidouleur. Il y a un service de neurologie qui prend en charge les patients souffrant de céphalée. Ce service se compose de plusieurs neurologues, chacun spécialisé dans un domaine (Sclérose en plaque, Alzheimer, douleur neuropathique, céphalée, etc). Une fois que l'on a le courrier de son médecin traitant, il faut prendre contact avec le service, en rédigeant généralement un mail explicatif adressé au service afin de faire parvenir le courrier du médecin traitant afin de

respecter le parcours de soins coordonnés. Il faut y noter son nom, prénom, date de naissance, numéro de téléphone et adresse. Il faut également justifier la raison qui a motivé la demande de prise en charge par un neurologue. L'urgence de prise en charge et la spécialisation du médecin se feront ainsi selon le contenu du mail.

A Bordeaux, il existe une unité de coordination de la douleur : le centre d'étude et de traitement de la douleur qui est spécifique aux personnes souffrant d'AVF. Des consultations destinées à la prise en charge de la douleur chronique des patients sont proposées. Il faut, avant d'avoir un rendez-vous, répondre à un questionnaire (voir Annexe 6), soit envoyé par courrier au domicile du patient, soit à retirer directement au centre. Dans le cas d'urgence comme pour l'AVF, un rendez-vous rapide peut-être proposé sur appel d'un médecin justifiant l'urgence. Le questionnaire complété doit être accompagné de la lettre du médecin traitant. Ce questionnaire est très complet et rapidement rempli, permet de localiser la douleur (schéma corporel), d'évaluer le retentissement professionnel et émotionnel (échelle HAD, cf Impact de la maladie), d'évaluer l'intensité de la douleur (échelle Echelle Visuelle Analogique), de connaître les différents traitements utilisés et leur efficacité, et les symptômes associés à la céphalée. Ensuite, une infirmière formée à l'éducation thérapeutique appelle la personne pour reprendre rapidement certains éléments du questionnaire, pour noter l'urgence de la nécessité de prise en charge. Un rendez-vous est ensuite proposé par téléphone.

1. Carnet, calendrier de crise et application smartphone

Souvent dans les services de prise en charge de céphalées, les praticiens distribuent des calendriers de crises afin que le patient note ces dernières régulièrement. Il faut faire prendre conscience aux patients de l'importance de remplir ce carnet lorsqu'ils souffrent de céphalées importantes^[129].

Voici ce que le patient devrait noter dans son carnet :

- Date et jour de survenue de la crise de céphalée
- Horaire de survenue
- Intensité de la crise
- Facteurs déclenchants

- Durée de la crise
- Prise de médicaments lors des crises de céphalées : combien et à quelle heure, et leur efficacité.

Il faut y noter tous les traitements de la crise, quel que soit le médicament, même si c'est un traitement non conventionnel (poche de froid, chaud, exercice physique etc).

Il faut également y noter toutes les crises quelle que soit leur intensité, même celles que l'on peut juger légères à modérées. Cela peut également permettre le diagnostic d'une CCQ, ou bien même d'une autre céphalée primaire, qui peuvent très bien être présentes chez un patient en même temps qu'une AVF. Il peut également être intéressant chez le patient souffrant d'AVF de noter son traitement de fond et ses changements de posologie. Cela lui permettra de voir si l'augmentation ou la réduction des doses de ce dernier influence la survenue de crises.

Cet agenda va permettre au médecin :

- De connaître précisément la fréquence et la sévérité des crises de céphalées (pour poser un diagnostic par exemple)
- D'évaluer la consommation médicamenteuse à la recherche d'un abus
- De guider le choix des traitements (besoin d'un traitement de fond, par exemple)

Cet agenda va permettre au patient :

- De préparer sa consultation auprès de son médecin traitant
- De suivre sa consommation médicamenteuse
- De rechercher d'éventuels facteurs déclenchants

Il existe des modèles déjà prêts sur internet de calendrier de crises généralement utilisés pour les migraines (voir Annexe 7)^[131]. Ces derniers peuvent être utilisés dans le cadre de l'AVF. Le patient peut également lui-même utiliser un carnet et faire son propre agenda de crise à la main.

L'inconvénient que l'on peut avoir avec cet outil est que chez les patients souffrant d'AVF, il peut y avoir jusqu'à 8 crises par jour. Il est donc parfois difficile pour le patient d'avoir

son cahier/carnet/agenda/calendrier en permanence sur lui. Pour cette raison, un patient souffrant d'AVF a développé une application pour smartphone appelée « monavf ». Cette application est gratuite et permet de remplacer un carnet physique. Elle est très simple d'utilisation et à la fois très complète. En effet, elle permet de noter les crises, tout comme dans un carnet, mais elle permet également le suivi du traitement de fond, et elle va également traiter les données afin de les mettre sous forme de graphique. Ce qui rend la lecture des données plus agréable et beaucoup plus appropriée.

2. Associations de patients

Le pharmacien est limité dans l'information qu'il peut donner au patient sur la maladie en elle-même. Effectivement, c'est une maladie rare avec des traitements que le pharmacien n'a pas souvent l'habitude de voir. Il pourra donc encourager le patient à se rapprocher d'une association de patients. En effet, les patients sont souvent les personnes les mieux placées pour échanger entre eux et se soutenir.

L'Association Française Contre l'Algie Vasculaire de la Face (ou AFCAVF) est une association qui regroupe des personnes atteintes d'AVF. Elle a été créée le 14 avril 2005 et elle a essentiellement pour buts d'aider les personnes qui souffrent de cette céphalée et d'agir afin que cette maladie soit mieux connue et que la recherche médicale aboutisse rapidement à des traitements efficaces.

Statutairement, ses objectifs sont les suivants :

- Regrouper les personnes atteintes d'Algie Vasculaire de la Face
- Apporter une aide technique et morale aux familles confrontées à cette affection
- Informer le public afin que cette maladie soit mieux diagnostiquée
- Contribuer à l'effort de recherche médicale et à l'amélioration des pratiques de soins relatifs à cette pathologie
- Intervenir auprès des pouvoirs publics dans l'intérêt des malades

Elle est actuellement composée au 9 avril 2018 de 5118 inscrits dont 1150 membres.

Sur le site internet de l'association on peut retrouver différents types d'informations :

- Sur l'association : son histoire, son bureau, ses démarches
- Sur l'AVF : description de la maladie, du diagnostic, des traitements
- Sur la recherche médicale avec un nombre important d'articles scientifiques relatifs à l'AVF

On y trouve également un forum où les adhérents peuvent échanger entre eux. On y retrouve des aides, conseils, astuces, et réponses aux questions posées. Cela est très enrichissant et très intéressant car lorsque l'on fait des recherches sur la maladie en elle-même, les symptômes décrits, traitements de crise et de prophylaxie sont partout les mêmes. Par contre sur ce forum, on peut trouver des expériences de patients différents, par exemple y rencontrer certains patients qui souffrent d'AVF atypique, ou bien certains patients chez qui l'injection de sumatriptan fait parfois empirer la crise au lieu de la soulager.

3. Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé

La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (ou RQTH) permet de bénéficier d'avantages aussi bien pour trouver un emploi que pour le conserver.

La RQTH a pour objectifs :

- De faire bénéficier de dispositifs dédiés à l'insertion professionnelle (stages de réadaptation, de rééducation, contrat d'apprentissage...)
- De faire bénéficier de l'obligation d'emploi
- De permettre d'accéder plus facilement à la Fonction publique, soit par concours aménagé, soit par recrutement contractuel spécifique
- De faire bénéficier d'aménagement d'horaires et de poste de travail
- De faire bénéficier de soutiens spécialisés pour la recherche d'emploi au sein, par exemple, des services du Réseau Cap Emploi

La RQTH est reconnue à toute personne dont les possibilités d'obtenir ou de conserver un emploi sont effectivement réduites par suite de l'altération d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles et/ou mentales ou psychiques. Il faut envoyer un formulaire de demande de prestation (Cerfa n°13788*01)^[132], de préférence par lettre recommandée avec

avis de réception, à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (ou MDPH). il faut y joindre un certificat médical du médecin traitant, avec une partie remplie par le médecin du travail (Cerfa n°15695*01)^[133]. Cette RQTH est attribuée pour une durée de 1 à 5 ans renouvelable. On peut également retrouver ces informations sur le site Légifrance.

L'Allocation Adulte Handicapé (ou AAH) est une aide financière qui permet d'assurer un minimum de ressources. Cette aide est attribuée sous réserve de respecter des critères d'incapacité d'âge, de résidence et de ressources. Elle est accordée, tout comme la RQTH, après envoi des formulaires Cerfa n°13788*01 et 15695*01 à la MDPH. Son montant vient compléter les éventuelles autres ressources de la personne en situation de handicap. Pour obtenir cette allocation, il faut avoir plus de 20 ans (ou plus de 16 ans pour un jeune qui n'est plus considéré à la charge des parents), et il faut être atteint d'un taux de handicap :

- Supérieur ou égal à 80 %,
- Compris entre 50 et 79 % et connaître une restriction substantielle et durable d'accès à un emploi reconnue par la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées. La restriction est considérée comme substantielle lorsque le demandeur rencontre des difficultés importantes d'accès à l'emploi ne pouvant être compensées notamment par des mesures d'aménagement de poste de travail. La restriction est considérée comme durable dès lors qu'elle est d'une durée prévisible d'au moins 1 an à partir du dépôt de la demande d'AAH.

La réponse de la MDPH intervient généralement dans un délai de 4 mois. En l'absence de réponse au-delà du délai de 4 mois, la demande vaut rejet. L'AAH est accordée pour une période au moins égale à 1 an et au plus égale à 5 ans. Cette durée peut toutefois excéder 5 ans sans dépasser 20 ans lorsque le handicap n'est pas susceptible d'évoluer favorablement. En cas d'incapacité de 50 % à 79 %, le versement de l'AAH prend fin à partir de l'âge du départ à la retraite. À partir de cet âge, c'est le régime de retraite pour inaptitude qui s'applique. En cas d'incapacité d'au moins 80 %, l'AAH peut continuer à être versée de manière réduite en complément de la retraite.

4. Thérapies alternatives

Il y a de nombreux patients qui ne répondent pas aux thérapies conventionnelles. De plus il peut y avoir des effets indésirables importants vu les doses élevées^[134]. Il y a également des patients qui ne peuvent pas avoir facilement accès à des thérapies conventionnelles, ou qui ont des barrières financières. De plus, certains médecins ne sont pas familiers avec le diagnostic et les différents traitements qui existent. En tout cas, l'accès aux différentes informations existantes sur les différents traitements non conventionnels a été très simplifié grâce à internet, sur les forums de discussion et les différents sites. Il est important pour les professionnels de santé d'être au courant de ces traitements car c'est à eux que les patients peuvent demander de juger la qualité des informations.

Voici une liste rapide de différentes thérapies complémentaires que les patients pourraient vouloir tester^[134] :

- Magnésium : les patients souffrant d'AVF ont un taux de magnésium très bas comparé aux autres patients souffrant de céphalée. Lors d'une crise, 40% des patients souffrant d'AVF ont répondu positivement à 1g de magnésium en IV.
- Thérapie thermique : la douleur des crises peut être soulagée par l'apposition de froid ou de chaud du côté ipsilatéral à la crise.
- Caféine : certains patients souffrant d'AVF considèrent que l'utilisation de la caféine avec leur médication augmente l'effet de ces derniers, et permet de plus de diminuer l'intensité d'une crise si elle est prise pendant cette crise.
- Biofeedback : c'est une technique d'intervention spécialisée. Elle se distingue des autres méthodes d'autorégulation par l'utilisation d'appareils comme outils d'apprentissage. Ces appareils captent et amplifient l'information transmise par l'organisme (température corporelle, rythme cardiaque, activité musculaire) et les traduisent en signaux auditifs ou visuels. Témoin de ces signaux, le patient peut parvenir ainsi à décoder les messages de son corps. Avec l'aide du thérapeute, il peut ensuite apprendre à moduler ses propres réactions physiologiques.
- Traitement chiropratique : la manipulation spinale peut être bénéfique dans le traitement des céphalées chroniques mais semble avoir un effet bénéfique sur les douleurs cervicales plus que sur les céphalées.

- Aromathérapie : menthe poivrée, lavande, eucalyptus en différentes combinaison peuvent être utilisées.

D'autres thérapies sont souvent citées sur les forums de patients et sont décrites un peu plus en détail ci-dessous.

a. Acupuncture

Témoignage d'une patiente souffrant d'AVF anonyme sur le forum :

« 6 mois après avoir obtenu mon diagnostic AVF, j'ai commencé les séances d'acupuncture sans arrêter mon traitement de fond (Isoptine 3X120mg). D'abord 2 séances à une semaine d'intervalle, puis toutes les 6 semaines pendant 9 mois et maintenant tous les 3 mois. Chaque séance améliorait mon état général et les symptômes de l'AVF, mais j'ai dû être patiente. »

Une étude italienne de 2004^[135] a mis en place un protocole d'acupuncture pour les patients souffrant d'AVF et 4 personnes ont été suivies. Tous les patients ont reçu l'acupuncture 2 fois par semaine pendant 2 semaines puis 1 fois par semaine pendant 8 jours puis 1 fois tous les 15 jours.

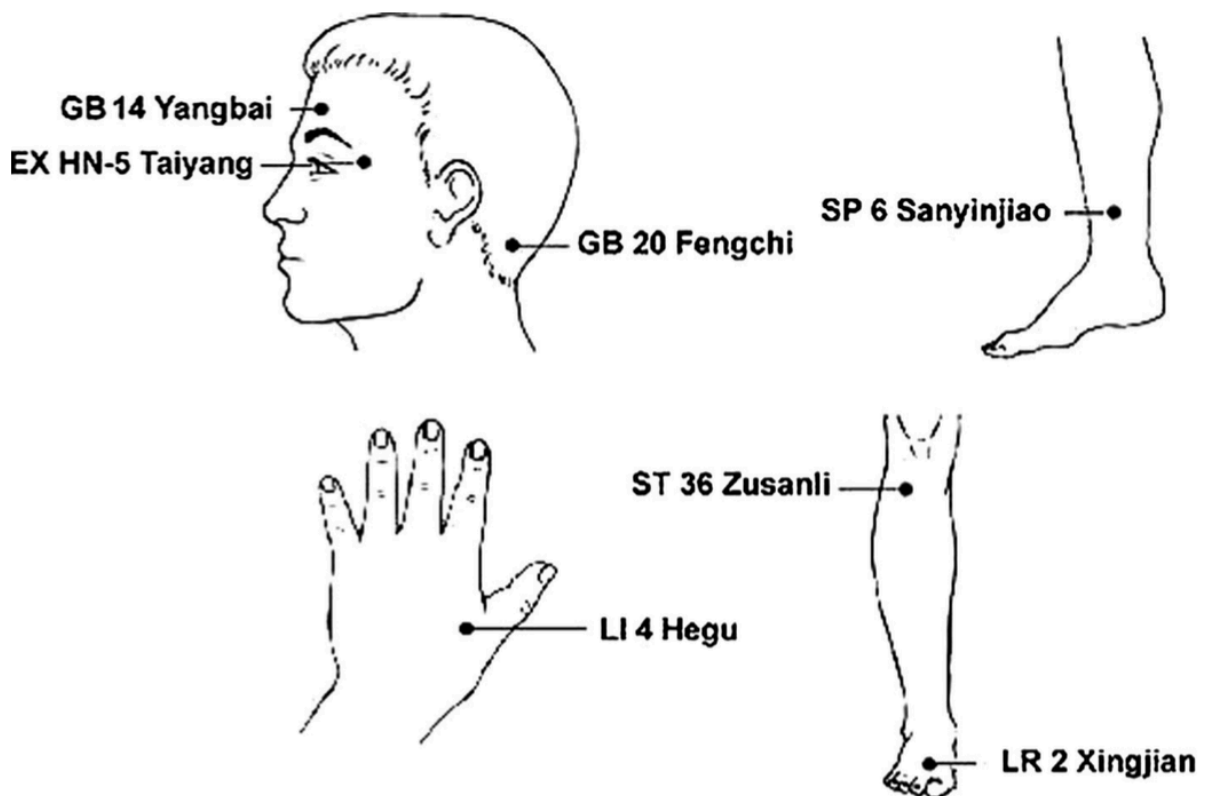


Figure 45 : Nom et emplacement des points d'acupuncture pour l'AVF^[135]

A chaque fois après l'insertion de l'aiguille sur les points d'acupuncture (voir Figure 46)^[135], la sensation du « De Qi » devait être ressentie par le patient. C'est la sensation de l'aiguille lorsqu'elle est insérée au bon point. Une fois cette sensation apparue on doit laisser les aiguilles 20 minutes avant de les retirer. Le mécanisme d'action de l'acupuncture semblerait venir de l'activation du CIDN avec suppression immédiate de la transmission de l'information douloureuse du noyau trigéminal ou de la corne dorsale spinale.

Tous les patients ont eu un soulagement de leur AVF :

- Premier patient : 39 ans, 20 ans d'AVF épisodique. 360mg de vérapamil était habituellement efficace, mais dernièrement il a dû démarrer l'acupuncture car le vérapamil n'était plus assez efficace. Il a donc continué le vérapamil et a commencé le protocole d'acupuncture. Il avait 4 crises par semaine. Après la 3^{ème} séance d'acupuncture, il y a eu une diminution du nombre de crises. Après la 6^{ème} séance, le vérapamil a été diminué à 240mg, à 120mg après la 9^{ème} puis arrêté totalement après la 10^{ème} séance. La rémission a perduré 1 mois avec 1 séance acupuncture par semaine. C'est après 1 mois et demi sans séance qu'une nouvelle crise est arrivée, rapidement traitée avec uniquement le même protocole d'acupuncture.
- Second patient : 23 ans, AVF chronique depuis 5 ans, avec 1 à 4 crises par jour. 600mg de vérapamil permettait de diminuer les crises. La combinaison de vérapamil 360mg et de l'acupuncture a permis de passer à 1 à 4 crises par mois. Cette rémission a été maintenue 2 mois après la dernière séance d'acupuncture. Les crises sont ensuite revenues à une par jour. En réintroduisant l'acupuncture, la fréquence a été réduite à 1 crise par semaine.
- Troisième patient : 38 ans, AVF épisodique, avec 2 à 3 crises par jour. La combinaison de 360mg vérapamil et de l'acupuncture ont permis une rémission complète. L'année suivante, dès le début de la période active, il a réalisé le protocole d'acupuncture sans le vérapamil et a eu une rémission au bout de 15 jours.
- Quatrième patient : 43 ans, avec 1 à 2 crises par jour. 360mg de vérapamil était efficace mais la personne ne le tolérait pas. Le protocole d'acupuncture a été mis en place avec un dosage de vérapamil à 240mg. Il y a eu une diminution des crises après 15 jours. Le patient a ainsi diminué son vérapamil à 120mg avec des crises tous les 3 jours. Une rémission totale est apparue au bout du 20^{ème} jour. Cette personne a eu besoin de

120mg de vérapamil avec le protocole d'acupuncture sur six périodes actives puis juste de l'acupuncture sur les suivantes.

b. Homéopathie

Le laboratoire homéopathique Boiron n'a pas de souches spécifiques à l'AVF. Ces dernières seront spécifiques du type de douleur et leur localisation :

Céphalée côté gauche avec douleur irradiant au-dessus de l'orbite de l'œil gauche^[136] :

- Spigelia anthelmia 5CH : 2 granules au moment de la crise

Céphalée côté droit avec douleur irradiant au-dessus de l'orbite de l'œil droit^[136] :

- Sanguinaria canadensis 5CH : 2 granules au moment de la crise

Céphalée d'un côté à l'autre revenant à la même heure^[136] :

- Cédron 5CH : 2 granules au moment de la crise

c. Traitement de l'apnée du sommeil

Voici un cas de patient souffrant d'apnée du sommeil et décrit dans une étude américaine de 2000^[137]. Durant leur sommeil, les individus souffrant de cette pathologie ont des épisodes d'hypoxie^[137]. C'est une pathologie très commune : elle touche 24% des hommes d'âge moyen. Un patient souffrant d'AVF réfractaire à de nombreux traitements a bien répondu au traitement de son apnée du sommeil. Il a 60 ans, et son AVFE a démarré 9 ans plus tôt. Généralement, ses crises arrivaient de nuit et 60 à 90 minutes après l'endormissement. Il avait 4 crises chaque nuit qui duraient de 10 à 45 minutes avec un arrêt brutal. Il était soulagé en position assise, en serrant sa tempe ou son cou ou en se versant de l'eau glacée sur sa tête. Il ronflait beaucoup et tombait vite endormi quand il lisait, regardait la télévision ou était passager dans la voiture. Il se levait 2 à 3 fois par nuit pour aller aux toilettes et respirait par la bouche. Il avait récemment pris plus de 5kg et avait une tension élevée. Il a été traité par CPAP (continuous positive airway pressure) durant sa période de crise. Ses crises ont disparu immédiatement. Ensuite durant les 4 ans qui ont suivi, il a eu une période sans crise de 16 mois et ensuite 3 périodes actives avec une faible intensité comparée aux anciennes. Ses crises sont désormais moins sévères, moins fréquentes et sont plus répondantes au vérapamil.

d. Utilisation de plantes

Les thérapies alternatives sont devenues très populaires : sur 1 an environ 25 à 65% de la population générale utilise de tels traitements. La plupart des études (le plus souvent sous la forme de questionnaire sur internet) sont d'accord sur le fait que ce sont les plantes qui sont le remède le plus généralement utilisé^[138].

- Cannabis :

Voici le témoignage d'un homme de 48 ans, souffrant d'AVFE depuis 1994 et passage chronique en 2004, diagnostiqué en 2006 : « *Pour un effet rapide (environ 10 minutes), ce qui correspond à la fulgurance de la montée de nos crises, rien de tel que la fleur de la plante à inhaler via un vaporisateur, donc sans combustion ; ou plus classiquement en « joint », « splif », « pétard », « stick » ou en pipe « bang », « shoobang » mais avec les mêmes effets délétères que le tabac fumé et le CO2 et autres décompositions liées à la combustion ;*

Je précise que pour moi, si je me mets sous le masque à O2 juste après mon « stick », 5 à 10 minutes suffisent arrêter la crise à 100% (donc sans rebond), alors que sans le stick, c'est au moins 20 minutes, avec un fond douloureux qui reste et 1 fois sur 2 un rebond dans l'heure qui suit...

Je précise aussi que le cannabis ne conviendra pas à tous, certains malades voient des crises déclenchées par l'usage de cannabis (de rue surement !), d'autres le trouvent inefficace, d'autres encore ne supporteront pas les effets secondaires que les usagers « récréatifs » recherchent... »

Une étude française de 2013^[50] a utilisé les réponses d'un questionnaire rempli par 139 patients souffrant d'AVF dont 27 (19,4%) avaient testé le cannabis en crise. Le nombre de réponses est ainsi très faible et on peut difficilement tirer des conclusions d'ordre général de cette étude. La marijuana est extraite de la plante « *Cannabis sativa* ». C'est une drogue illégale en France utilisée sous 2 formes : soit sous forme de feuille soit sous forme de résine. Elle est consommée par inhalation. La substance active est le THC, c'est un agoniste sélectif des récepteurs CB1 et CB2 au cannabinoïdes. On voit dans cette étude que l'utilisation du cannabis est associée à un âge jeune, au sexe masculin et à la consommation de cigarette.

Les patients considèrent l'effets du cannabis comme :

- Imprévisible : 50%
- Modéré : 25%
- Empirant la crise : 25%

Le cannabis exercerait son effet à travers les artères cérébrales et durales en inhibant le relâchement de substances inflammatoires comme le CGRP et le VIP. Les cannabinoïdes provoquent la dilatation des artères cérébrales : ce qui pourrait expliquer pourquoi ça ne soulage que très peu les douleurs, et même pourrait empirer les crises.

- Kudzu :

Voici le témoignage d'une femme de 51 ans, souffrant d'AVFC depuis 2009 et diagnostiquée en 2012 : *« Je l'ai commencé en janvier 2013 alors que j'avais plusieurs crises par jour, surtout la nuit, et des migraines pouvant durer plusieurs jours. Mais dans le même temps j'ai aussi essayé plusieurs traitements de fond. Ce qui est sûr, c'est qu'à partir de ce moment-là, les crises sont devenues beaucoup moins fortes, je suis passée de 9 à 4/5 sur l'échelle de la douleur. Depuis fin Mars je prends du propranolol et les crises sont devenues rares tout comme les migraines, je vais bien, quel bonheur. Revenons au kudzu : je suis partie en WE il y a 15 jours et j'ai oublié mon kudzu, pas de prise pendant 3 jours. Est-ce un hasard, j'ai recommencé à avoir de nombreuses crises très fortes (à nouveau à 9) au 3^{ème} jour. J'ai vite repris le kudzu et 36 heures après je n'avais plus rien... et cela dure encore aujourd'hui. »*

Le kudzu réfère à toute plante de la famille des Pueraria qui est indigène à l'Asie^[139]. La kudzu contient des antioxydants, a des effets antipyrétiques et anesthésiques, traite l'hypertension, a un effet vasodilatateur et augmente ainsi la circulation sanguine cérébrale.

Dans une étude américaine de 2008, des patients ont été interrogés sur l'effet de leur consommation de kudzu^[139] :

11 patients souffrant d'AVFE ont répondu de la manière suivante :

- Pour 8 patients : diminution de l'intensité des crises
- Pour 7 patients : diminution de la fréquence des crises
- Pour 4 patients : diminution de la durée des périodes actives

5 patients souffrant d'AVFC ont répondu de la manière suivante :

- Pour 3 patients : diminution de l'intensité des crises
- Pour 2 patients : diminution de la fréquence des crises

Il y a visiblement un effet dose-dépendant. Les effets indésirables sont transitoires et peu importants. Il s'agit essentiellement de troubles gastro-intestinaux.

Cette étude cite également le témoignage précis de la consommation de kudzu de 2 patients souffrant d'AVFE :

- ✓ Le premier patient a 36 ans, souffrant d'AVFE depuis l'âge de 16 ans, avec des périodes actives d'environ 6 semaines avec 1 à 2 crises par jour. Dès le début de sa période active, il a fait bouillir du kudzu et l'a bu en thé 2 fois par jour. Il n'a alors eu par la suite que 4 attaques en 6 semaines, par contre sa durée de période active n'a pas changé. Il a également eu une dizaine d'attaques fantômes, qu'il avait déjà eues lorsqu'il était sous vérapamil.
- ✓ Le deuxième patient a 36 ans, souffrant d'AVFE depuis l'âge de 28 ans, avec des périodes actives d'environ 8 à 10 semaines, avec 6 crises par jour de 45 à 90 minutes. Dès le début de sa période, il a pris 1500mg de kudzu 3 fois par jour. Il n'a alors eu par la suite que 8 crises sur toute la période qui avait diminué de durée (6 semaines). Il n'a également pas eu de crise de plus de 30 minutes et avec une intensité de douleur atténuée.

Les effets du kudzu semblent venir de ses composés isoflavone ayant des propriétés oestrogéniques^[139]. L'isoflavone puerarine peut augmenter la circulation artérielle coronaire. Le fait qu'il faille 3 doses journalières semble concorder avec le profil pharmacocinétique de la puerarine. Les niveaux d'oestrogènes et de progestérone sont normaux dans l'AVF, mais le fait que la prévalence soit plus importante chez les hommes, qu'il y ait une augmentation de l'incidence chez la femme à l'âge de la ménopause et le rôle protecteur des hormones féminines lors de la grossesse (retrouvé dans le kudzu), montrent que son mécanisme d'action peut venir de là.

e. Autres approches

Voici ci-dessous les témoignages de patients à propos de diverses méthodes qu'ils ont testé pour tenter de limiter au mieux l'impact de l'AVF, mais sans source « scientifique ».

- Hypnose

Voici un témoignage d'un homme de 58 ans, souffrant d'AVF depuis 1978 et diagnostiqué en 1994 : *« Moi j'ai essayé pour deux types de douleurs : l'AVF et des douleurs de fond liées à ma pancréatite qui nécessite de la morphine en LP. L'hypnose, puis l'autohypnose m'ont permis de bloquer ou réduire les phases douloureuses dues à la pancréatite, mais néant pour l'AVF. Lorsque la crise survient, la douleur est tellement violente que je ne peux pas entrer en état d'hypnose. »*

- Activité sportive :

Voici le témoignage d'un homme de 45 ans, souffrant d'AVFE depuis 2006 et diagnostiqué en 2011 : *« Expérience d'hier soir pour moi : une crise pointe le bout de son nez alors que je suis en route pour le badminton. Pendant l'heure et demi de la séance ou je me suis donné à fond, plus rien du tout, pas même une petite pression. 20 minutes après la fin de la séance, ça reprend où ça s'était arrêté. L'activité physique intense semble agir dans le bon sens, au moins pour moi. »*

Conclusions et perspectives

Il y a dans l'AVF une forte contradiction : cette pathologie induit une céphalée considérée comme la céphalée la plus terrible et la plus intense au niveau de la douleur, et pourtant, le diagnostic et la prise en charge de cette céphalée mérite d'être améliorée.

En effet, bien que l'AVF soit une maladie rare et que la symptomatologie soit « simple », beaucoup d'erreurs de diagnostic sont encore présentes, allongeant le délai de diagnostic et retardant une bonne prise en charge de la maladie. En conséquence, les études épidémiologiques menées jusqu'à présent suggèrent que de nombreuses personnes souffrant d'AVF dans la population n'ont pas encore été correctement diagnostiquées. De plus, certains patients diagnostiqués comme souffrant d'AVF et pris en charge avec un traitement de fond et de crise, ont toujours un retentissement important de la maladie au niveau personnel, social et professionnel. Ainsi, des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre la physiopathologie de l'AVF, d'identifier de nouvelles cibles afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces. Plusieurs pistes prometteuses sont déjà actuellement à l'étude, comme par exemple la neurostimulation et les anticorps monoclonaux.

Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette pathologie est essentiel. En effet, au-delà de son rôle de dispensation et d'analyse de la prescription médicale, son rôle est également de rassurer et accompagner le patient dans sa prise en charge, car qu'il soit épisodique, chronique, et/ou pharmacorésistant, chaque patient sera différent et aura une prise en charge et un ressenti différent. Bien que les recommandations ne donnent pas beaucoup de marge au médecin pour venir en aide aux patients, un arsenal thérapeutique relativement important est toutefois disponible pour lutter face à la douleur, et le pharmacien d'officine doit également contribuer à expliquer au patient les buts de son traitement et de sa bonne utilisation.

La mise en place d'entretien pharmaceutique sur la douleur chronique, notamment dans le cadre de l'AVF, pourrait être intéressante. En effet, entre la polymédication de certains

patients qu'ils peuvent parfois juger comme inefficace et donc comme un échec, et les céphalées chroniques quotidiennes qui peuvent résulter d'une consommation trop importante d'antalgiques, de tels entretiens pharmaceutiques pourraient permettre un suivi du patient, avec un regard sur sa prescription et ses autres traitements éventuels pouvant interférer avec ceux de la douleur. Cette démarche pourrait alors aider le patient à mieux comprendre sa maladie et ses traitements et être ainsi acteur de sa santé et non victime de sa maladie.

Annexes

Annexe 1 : Mention des forfaits 28 et 29 sur une ordonnance d'oxygène

Identification du prescripteur I H	N°60-3937	Etiquette du patient 003087828
---	-----------	--

**Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)**

L'état de santé de :
Nécessité la mise en place à domicile d'un traitement d'Oxygénothérapie en cas de crise d'algie vasculaire de la face (AVF).

Code 1135392 Forfait OAVF4.28/Forfait OAVF4.29
Location et livraison à domicile.

- Bouteille d'oxygène gazeux de 3m³ à gros débit à manodétendeur intégré.
- Bouteille d'oxygène gazeux de 0.4m³ à transporter à gros débit à manodétendeur intégré
- 2 tuyaux d'administration
- 2 masques naso-buccaux haute concentration

Débit 15 litres/minutes en cas de crise.

~~6 mois~~ *Traitement pour 3 mois. A reprendre au suite si fin d'épisode.*

**Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)**

Montpellier, le 24/11/2017 09:35
Professeur
RPPS :
N°FINESS :



S 3321a

PRINCIPALES CONSIGNES DE SECURITE AVEC LES BOUTEILLES D'OXYGENE

Attention :

De nombreux défauts de qualité sont dus à des chocs lors du stockage et du transport, qui fragilisent les bouteilles et leur robinet, aussi :

- Les bouteilles doivent être protégées de tout risque de choc ou de chute
- Les bouteilles doivent être solidement arrimées de préférence en position verticale dans les véhicules
- Les bouteilles doivent être déplacées sans être traînées ou roulées sur le sol
- Les bouteilles ne doivent pas être soulevées par leur robinet

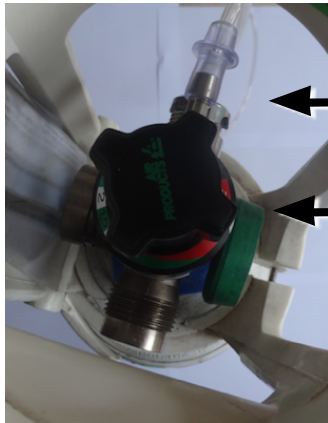
Pour le réglage du robinet détenteur intégré (les consignes en caractères gras concernent des facteurs favorisant la compression adiabatique et la survenue d'un coup de feu) :

- ♦ **Ne pas ouvrir la bouteille lorsqu'elle est en position couchée**
- ♦ **Ouvrir progressivement le robinet sans jamais le forcer**
- ♦ **Ne jamais procéder à plusieurs mises en pression successives rapprochées**
- ♦ **Ne jamais ouvrir le débitmètre avant d'ouvrir le robinet (il doit toujours être réglé à 0 L/min au préalable)**
- ♦ **Ne pas ouvrir directement le débitmètre au débit maximal (passage de 0 à 15 L/min en passant par les positions intermédiaires) avant d'ouvrir le robinet**
- ♦ Vérifier l'absence de fuite ; en cas de fuite, fermer le robinet. Ne jamais utiliser une bouteille présentant un défaut d'étanchéité
- ♦ **Ne pas fermer le robinet avec un couple excessif (ne pas forcer)**

Pendant l'utilisation,

- Ne pas fumer
- Ne pas approcher une flamme
- Ne pas graisser
- Ne pas enduire de corps gras le visage des patients
- Manipuler le matériel avec des mains propres, exemptes de graisse
- Ne jamais se placer face à la sortie du robinet lors de l'ouverture, mais toujours du côté opposé au manodétendeur, derrière la bouteille et en retrait
- Ne jamais exposer le patient au flux gazeux
- Ne pas utiliser de générateur d'aérosol (laque, désodorisant..), de solvant (alcool, essence..) sur le matériel ni à proximité

De plus, en cas de phénomène anormal (étincelles, crépitement), il faut immédiatement, dans la mesure du possible, refermer le robinet de la bouteille.



ETAPE 1

Branchement du masque

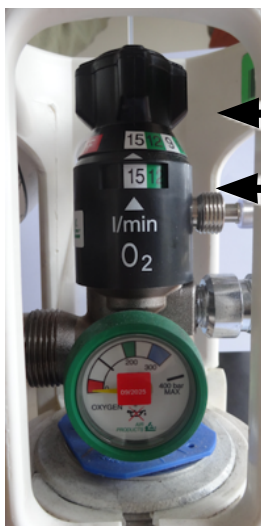
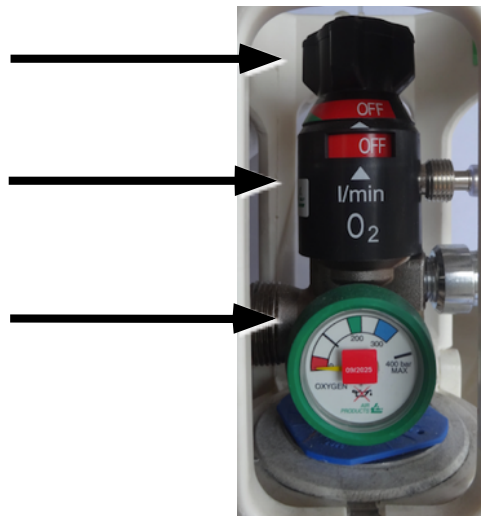
Sélecteur à tourner dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour ouvrir

ETAPE 2

Sélecteur à tourner dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour ouvrir

Débit

Manomètre : La bouteille est pleine lorsqu'il est sur le vert, et vide lorsqu'il est sur le rouge



ETAPE 3

Sélecteur à tourner jusqu'à ce que le débitmètre affiche le débit prescrit par le médecin

ETAPE 4

Fermer le sélecteur jusqu'à ce que le débitmètre affiche OFF



n° 12708*02

ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)

date de naissance

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

n° structure

(AM, FINISS ou SIRET)

à compléter par le prescripteur

- médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :
 produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant

conditions de prise en charge

maladie soins en rapport avec une ALD : oui non soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle date

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date

signature du prescripteur

identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

n° structure

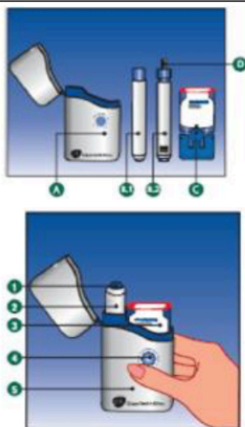


(AM, FINISS ou SIRET)








à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de délivrance

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-5 du Code pénal et articles L. 144-13 et L.152-1-14 du Code de la sécurité sociale).
La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

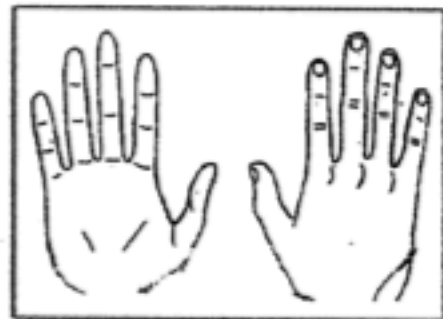
Ce que contient votre boîtier IMIJECT	
	<p>A - Le boîtier avec la date de péremption de l'injecteur automatique, au delà de laquelle il est recommandé de ne plus l'utiliser. B.1 - L'injecteur automatique avant injection. B.2 - L'injecteur automatique après injection. C - La recharge contenant deux seringues pré-remplies. D - Piston de l'injecteur automatique.</p> <p>1 - Déclencheur de l'injecteur automatique. 2 - Injecteur automatique. 3 - Recharge avec la date de péremption du médicament (différente de celle du boîtier). 4 - Bouton de fixation de la recharge. 5 - Boîtier.</p>
Le chargement de l'injecteur automatique	
	<ul style="list-style-type: none"> · Attention: lors de l'utilisation de l'injecteur, la recharge doit être conservée dans le boîtier. · Oter le sceau de sécurité protégeant la seringue. · Puis ouvrir le capuchon. · Le sceau de sécurité ôté indiquera que cette dose a été utilisée. · Si votre recharge ne comporte qu'une seringue, soyez attentif à utiliser l'alvéole la contenant. · Retirer l'injecteur automatique du boîtier · L'injecteur automatique est armé pour son utilisation. · Vérifier que le piston ne dépasse pas de l'injecteur automatique (voir après l'injection automatique).
Le chargement de l'injecteur automatique (suite)	
	<ul style="list-style-type: none"> · Enfoncer l'injecteur automatique dans la recharge, puis tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à blocage <p><i>Note: Ne pas appuyer sur le bouton bleu du déclencheur</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Tirer l'injecteur automatique vers le haut. <p>L'injecteur automatique est chargé et prêt à être utilisé.</p>

L'injection automatique	
<p>Descriptif de l'injecteur automatique</p>  	<ul style="list-style-type: none"> · L'espace de sécurité permet d'éviter le déclenchement involontaire de l'injection. · Appliquer fermement l'injecteur automatique sur le côté de la cuisse (pour éliminer l'espace de sécurité). · Appuyer sur le déclencheur. · Maintenir l'injecteur automatique contre la cuisse pendant 10 secondes.
Après l'injection automatique	
 	<ul style="list-style-type: none"> · Replacer immédiatement la seringue utilisée dans la recharge: · Renfoncer l'injecteur automatique dans l'espace vide de la recharge et dévisser dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, · puis retirer l'injecteur automatique. · Enfoncer l'injecteur automatique fermement dans le boîtier (vous devez pouvoir fermer le couvercle). · Cette opération est nécessaire pour réarmer l'injecteur automatique avant une nouvelle utilisation.
Remplacer la recharge IMIJECT	
 	<ul style="list-style-type: none"> · Pour retirer la recharge usagée, appuyer sur les deux boutons se situant de part et d'autre du boîtier. · Simultanément, tirer la recharge vers le haut. · Pour mettre la nouvelle recharge, appuyer sur les deux boutons puis l'enfoncer dans son emplacement.
La recharge est délivrée sur ordonnance par votre pharmacien.	
Dépôt de la recharge usagée	
	<ul style="list-style-type: none"> · La recharge usagée peut être déposée dans toute poubelle domestique. · S'assurer au préalable que les deux capuchons soient bien refermés.
Dans un souci de sécurité, la recharge IMIJECT a été spécialement conçue pour neutraliser les risques liés aux seringues usagées.	

Indiquez sur les schémas qui suivent la localisation de votre douleur

Côté Gauche

Côté Droit



Depuis quand ressentez-vous cette douleur (mois et année du tout début des douleurs) ? :.....

Connaissez-vous la cause de votre douleur ? (si oui quelle est-elle ?) :.....

Est-elle apparue à la suite : d'un accident ? d'un accident de travail ?
d'une maladie ? d'un effort ?
d'une opération ? autres ?
plusieurs réponses possibles

RETENTISSEMENT PROFESSIONNEL

Existe-t-il des litiges ou des conflits au niveau professionnel : OUI
(si oui, lesquels) :..... NON

Envisagez-vous un reclassement professionnel : OUI
NON
xc

Percevez-vous une pension du fait de la douleur ou de sa cause : OUI
(si OUI : pensez-vous qu'elle doit être réévaluée ?) : NON

Etes-vous en litige avec la sécurité sociale (ou autre organisme social): OUI
Si OUI, lequel ? :..... NON

Devez-vous avoir une expertise prochainement (sécurité sociale, cotorep) : OUI
Si OUI, quand ? :..... NON

COTATION DE LA DOULEUR

Entourez ci dessous la note de 0 à 10 qui décrit le mieux l'importance de votre douleur pour chacun des 3 types de douleur :

1/Douleur habituelle

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

2/ Douleur aux moments les plus douloureux

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

3/ Douleur aux moments les moins douloureux :

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

La douleur est apparue : Progressivement Brutalement

Depuis le début, la douleur :
 a-t-elle augmenté ?
 a-t-elle diminué ?
 est restée stable ?

Quelle est la fréquence de vos douleurs :
 permanente
 plusieurs fois par jour
 plusieurs fois par semaine
 une fois par semaine environ
 une fois par mois environ
 variable

Citer ce qui semble augmenter vos douleurs :

Citer ce qui semble calmer vos douleurs :

TRAITEMENT ACTUEL

Médicaments contre la douleur	Moyens non médicamenteux contre la douleur	Autres médicaments

Quels sont les médicaments que vous avez déjà pris contre votre douleur, quel a été leur effet sur votre douleur ?

Médicaments	Effets ?

Moyens non médicamenteux	Effets ?

Quels sont les examens complémentaires (radiographies, scanners,...) que vous avez réalisé, avec leurs dates approximatives ?

examens	date	résultats

Intervention(s) chirurgicale(s) en rapport avec vos douleurs :

Laquelle :.....	Laquelle :.....
Date :.....	Date :.....
Lieu :.....	Lieu :.....
Chirurgien :.....	Chirurgien :.....
Laquelle :.....	Laquelle :.....
Date :.....	Date :.....
Lieu :.....	Lieu :.....
Chirurgien :.....	Chirurgien :.....

Infiltration(s)

Type d'infiltration :.....
 Date :.....
 Lieu :.....
 Médecin :.....
 Acte répété : oui non

Si Oui, précisez les dates :

A diminué ou stoppé la douleur : oui non

De quels traitements avez-vous déjà bénéficié pour vos douleurs ?

Médicaments	oui	non	Relaxation	oui	non
Psychothérapie	oui	non	Infiltrations	oui	non
Chirurgie	oui	non	Stimulation électrique	oui	non
Médecine douce	oui	non	Kinésithérapie	oui	non
Centre de rééducation	oui	non	Sophrologie	oui	non
Acupuncture	oui	non	Magnétiseur	oui	non
			<i>Si OUI, précisez</i>		
Ostéopathie	oui	non		
Cure thermale	oui	non		

RETENTISSEMENT EMOTIONNEL

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 imprimés à gauche du questionnaire.

Lisez chaque série de questions et soulignez 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.

	Je me sens tendu ou énervé :	
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 c 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	Vraiment moins qu'avant	
	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 :
	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 devrai
1		Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
0		J'y prête autant d'attention que par le passé
		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'avant
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 peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :
0		Souvent
1		Parfois
2		Rarement
3		Très rarement

**Si vous souffrez de maux de tête, merci de compléter
cette partie du questionnaire**

➤ Souffrez-vous de la tête tous les jours ?

- 1 : oui 2 : non

➤ Vos maux de tête surviennent-ils :

- 1 : Moins d'une fois tous les trois mois ?
 2 : Une fois tous les trois mois ou plus, mais moins d'une fois par mois ?
 3 : Une fois par mois ou plus souvent, mais moins d'une fois par semaine ?
 4 : Une fois par semaine ou plus souvent ?

➤ Durée moyenne de vos crises sans médicaments :

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 1 : Moins de 30 minutes | <input type="checkbox"/> 6 : Environ 2 jours |
| <input type="checkbox"/> 2 : De 30 minutes à (au moins) 2 heures | <input type="checkbox"/> 7 : Environ 3 jours |
| <input type="checkbox"/> 3 : De 2 heures à (moins de) 4 heures | <input type="checkbox"/> 8 : Entre 3 et 7 jours |
| <input type="checkbox"/> 4 : De 4 heures à 12 heures | <input type="checkbox"/> 9 : Plus de 7 jours |
| <input type="checkbox"/> 5 : Environ 1 jour | <input type="checkbox"/> 10 : Ne sait pas |

**➤ Quand vous avez mal à la tête, avez-vous habituellement mal,
particulièrement en début de crise :**

- 1 : uniquement dans la moitié droite de votre tête
 2 : uniquement dans la moitié gauche de votre tête
 3 : tantôt dans la moitié gauche, tantôt dans la moitié droite de votre tête
 4 : tantôt unilatérale (dans une seule moitié de la tête), tantôt bilatérale
des deux côtés de la tête)
 5 : toujours bilatérale (des deux côtés de la tête)
 6 : ne sait pas

➤ **Quand vous avez mal à la tête, ressentez-vous habituellement :**
(choisir une modalité de réponse)

- 1 : des battements qui résonnent dans votre tête ou avez-vous l'impression que cela tape dans votre tête ?
- 2 : une sensation de pression, de bandeau serré autour de la tête
- 3 : des décharges électriques, des coups d'aiguille
- 4 : autre sensation
- 5 : ne sait pas

➤ **Quand vous avez mal à la tête, avec vous :**

- 1 : un larmoiement
- 2 : un œil rouge
- 3 : une narine bouchée ou qui coule
- 4 : la paupière supérieure enflée

➤ **Vos maux de tête augmentent-ils en montant ou descendant des escaliers ?**

- 1 : oui
- 2 : non
- 3 : ne sait pas

➤ **Quand vous avez mal à la tête, avez-vous envie de vomir ou avez-vous des vomissements ? :**

- 1 : oui
- 2 : non
- 3 : ne sait pas

➤ **Quand vous avez mal à la tête, êtes-vous gêné par la lumière et/ou par le bruit ?**

- 1 : oui
- 2 : non
- 3 : ne sait pas

➤ **Prenez-vous actuellement plus de 2 jours par semaine un traitement de crise ?**

- 1 : oui
- 2 : non

Si oui, lequel ?Depuis combien de temps ?

S'agit-il d'un médicament prescrit par un médecin 1 : oui non

En vente libre 1 : oui 2 non

Calendrier de crises 3 mois

www.MigraineQuebec.com



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
Céphalée 1 2 3																																	
Aura																																	
Règles																																	
Déclencheur																																	
Traitement																																	
Traitement																																	
Traitement																																	
Effet du traitement																																	

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
Céphalée 1 2 3																																	
Aura																																	
Règles																																	
Déclencheur																																	
Traitement																																	
Traitement																																	
Traitement																																	
Effet du traitement																																	

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
Céphalée 1 2 3																																	
Aura																																	
Règles																																	
Déclencheur																																	
Traitement																																	
Traitement																																	
Traitement																																	
Effet du traitement																																	

Inscrivez tous vos maux de tête, séparez-les selon leur sévérité (1 = léger, 2= modéré, 3 = sévère). Inscrivez les noms de vos traitements de crise et notez si le traitement a été efficace. Pour les femmes, indiquez vos règles.

Bibliographie

- [1] N. Gordon, « History of cluster headache », *Curr. Pain Headache Rep.*, vol. 9, n° 2, p. 132–134, 2005.
- [2] « La leçon d’anatomie. Peinture de Rembrandt représentant Nicolas Tulp. wikipedia.fr le 03/04/2018 » .
- [3] P. J. Koehler, « Prevalence of headache in Tulp’s *Observationes Medicae* (1641) with a description of cluster headache », *Cephalalgia*, vol. 13, n° 5, p. 318–320, 1993.
- [4] A. Bahra, A. May, et P. J. Goadsby, « Cluster headache a prospective clinical study with diagnostic implications », *Neurology*, vol. 58, n° 3, p. 354–361, 2002.
- [5] D. Y. Haane, T. H. Dirkx, et P. J. Koehler, « The history of oxygen inhalation as a treatment for cluster headache », *Cephalalgia*, vol. 32, n° 12, p. 932–939, sept. 2012.
- [6] A. May, A. Bahra, C. Büchel, R. S. Frackowiak, et P. J. Goadsby, « Hypothalamic activation in cluster headache attacks », *The Lancet*, vol. 352, n° 9124, p. 275–278, juill. 1998.
- [7] H. Massiou, « Algie vasculaire de la face physiopathologie. », *encyclopédie médico-chirurgicale*. Paris, 2003.
- [8] A. Donnet, « Algie vasculaire de la face », p. 1–7, 2011.
- [9] E. Leroux et A. Ducros, « Cluster headache », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 3, n° 1, p. 20, 2008.
- [10] T. D. Rozen et R. S. Fishman, « Cluster Headache in the United States of America: Demographics, Clinical Characteristics, Triggers, Suicidality, and Personal Burden* », *Headache J. Head Face Pain*, vol. 52, n° 1, p. 99–113, janv. 2012.
- [11] M. Zuber, L. Defebvre, et A. Creange, *neurologie*, Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux, 2016.
- [12] A. Donnet *et al.*, « Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l’algie vasculaire de la face », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 170, n° 11, p. 653–670, nov. 2014.
- [13] A. Donnet *et al.*, « Chronic cluster headache: a French clinical descriptive study », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 78, n° 12, p. 1354–1358, déc. 2007.
- [14] I. Favier, J. Haan, et M. D. Ferrari, « Chronic cluster headache: a review », *J. Headache Pain*, vol. 6, n° 1, p. 3–9, févr. 2005.
- [15] E. A. D. Schindler, C. H. Gottschalk, M. J. Weil, R. E. Shapiro, D. A. Wright, et R. A. Sewell, « Indoleamine Hallucinogens in Cluster Headache: Results of the Clusterbusters Medication Use Survey », *J. Psychoactive Drugs*, vol. 47, n° 5, p. 372–381, oct. 2015.
- [16] M. B. Russell, « Epidemiology and genetics of cluster headache », *Lancet Neurol.*, vol. 3, n° 5, p. 279–283, 2004.
- [17] C. Voiticovschi-Iosob, M. Allena, I. De Cillis, G. Nappi, O. Sjaastad, et F. Antonaci, « Diagnostic and therapeutic errors in cluster headache: a hospital-based study », *J. Headache Pain*, vol. 15, n° 1, p. 56, 2014.
- [18] J. A. Van Vliet, P. J. E. Eekers, J. Haan, et M. D. Ferrari, « Features involved in the diagnostic delay of cluster headache », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 74, n° 8, p. 1123–1125, 2003.
- [19] T. D. Rozen et R. S. Fishman, « Female cluster headache in the United States of America: What are the gender differences? », *J. Neurol. Sci.*, vol. 317, n° 1–2, p. 17–28, juin 2012.
- [20] S. Evers, M. Fischera, A. May, et K. Berger, « Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study », *J. Neurol. Neurosurg. Amp Psychiatry*, vol. 78, n° 11, p. 1289–1290, nov. 2007.
- [21] M. Fischera, M. Marziniak, I. Gralow, et S. Evers, « The Incidence and Prevalence of

- Cluster Headache: A Meta-Analysis of Population-Based Studies », *Cephalalgia*, vol. 28, n° 6, p. 614-618, juin 2008.
- [22] M. Lanteri-Minet, « Épidémiologie, description clinique, diagnostic positif clinique, évolution naturelle, dépistage de l'AVF », *Presse Médicale*, vol. 44, n° 11, p. 1176-1179, nov. 2015.
- [23] G. C. Manzoni, A. Taga, M. Russo, et P. Torelli, « Age of onset of episodic and chronic cluster headache – a review of a large case series from a single headache centre », *J. Headache Pain*, vol. 17, n° 1, déc. 2016.
- [24] S. Briançon, G. Guérin, et B. Sandrin-Berthon, « Maladies chroniques », *Doc Fr Adsp*, vol. 72, p. 11-53, 2010.
- [25] G. Géraud, N. Fabre, M. Lanteri-Minet, et D. Valade, *Les céphalées en 30 leçons*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson, 2015.
- [26] T. P. Jürgens *et al.*, « Impairment in episodic and chronic cluster headache », *Cephalalgia*, vol. 31, n° 6, p. 671-682, avr. 2011.
- [27] D. D'amico *et al.*, « Health-related quality of life in patients with cluster headache during active periods », *Cephalalgia*, vol. 22, n° 10, p. 818-821, 2002.
- [28] P. J. Goadsby, J. Schoenen, M. D. Ferrari, S. D. Silberstein, et D. Dodick, « Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials », *Cephalalgia*, vol. 26, n° 9, p. 1168-1170, 2006.
- [29] N. Abu Bakar, M. Torkamani, S. Tanprawate, G. Lambru, M. Matharu, et M. Jahanshahi, « The development and validation of the Cluster Headache Quality of life scale (CHQ) », *J. Headache Pain*, vol. 17, n° 1, déc. 2016.
- [30] C. Ertsey, N. Manhalter, G. Bozsik, J. Afra, et I. Jelencsik, « Health-related and condition-specific quality of life in episodic cluster headache », *Cephalalgia*, vol. 24, n° 3, p. 188-196, 2004.
- [31] D. D'amico *et al.*, « Quality of life and disability in primary chronic daily headaches », *Neurol. Sci.*, vol. 24, n° 2, p. s97-s100, 2003.
- [32] M. Torkamani, L. Ernst, L. S. Cheung, G. Lambru, M. Matharu, et M. Jahanshahi, « The Neuropsychology of Cluster Headache: Cognition, Mood, Disability, and Quality of Life of Patients With Chronic and Episodic Cluster Headache », *Headache J. Head Face Pain*, vol. 55, n° 2, p. 287-300, févr. 2015.
- [33] J. A. van Vliet, « Cluster headache in women: relation with menstruation, use of oral contraceptives, pregnancy, and menopause », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 77, n° 5, p. 690-692, mai 2006.
- [34] K. Ekblom et E. Waldenlind, « Cluster headache in women: evidence of hypofertility (?) Headaches in relation to menstruation and pregnancy », *Cephalalgia*, vol. 1, n° 3, p. 167-174, 1981.
- [35] R. Jensen, A. Lyngberg, et R. Jensen, « Burden of Cluster Headache », *Cephalalgia*, vol. 27, n° 6, p. 535-541, juin 2007.
- [36] C. Gaul *et al.*, « Treatment costs and indirect costs of cluster headache: A health economics analysis », *Cephalalgia*, vol. 31, n° 16, p. 1664-1672, déc. 2011.
- [37] T. P. Jürgens et A. May, « Chronischer Clusterkopfschmerz: Was kostet die Behandlung? », *Schmerz*, vol. 24, n° 3, p. 221-225, juin 2010.
- [38] P. J. Grover *et al.*, « Deep brain stimulation for cluster headache », *J. Clin. Neurosci.*, vol. 16, n° 7, p. 861-866, juill. 2009.
- [39] M. Leone, A. Franzini, A. Proietti Cecchini, E. Mea, G. Broggi, et G. Bussone, « Costs of hypothalamic stimulation in chronic drug-resistant cluster headache: preliminary data », *Neurol. Sci.*, vol. 30, n° S1, p. 43-47, mai 2009.
- [40] M. Schürks et H.-C. Diener, « Cluster headache and lifestyle habits », *Curr. Pain*

Headache Rep., vol. 12, n° 2, p. 115–121, 2008.

- [41] P. Rossi, « What is cluster headache? Fact sheet for patients and their families. A publication to mark Cluster Headache Day 2016 », *Funct. Neurol.*, 2016.
- [42] R. Levi, G. V. Edman, K. Ekbom, et E. Waldenlind, « Episodic cluster headache. II: High tobacco and alcohol consumption in males », *Headache*, vol. 32, n° 4, p. 184-187, avr. 1992.
- [43] M. Schurks, T. Kurth, J. de Jesus, M. Jonjic, D. Roszkopf, et H.-C. Diener, « Cluster Headache: Clinical Presentation, Lifestyle Features, and Medical Treatment », *Headache J. Head Face Pain*, vol. 46, n° 8, p. 1246-1254, sept. 2006.
- [44] M. C. J. Barloese, « Neurobiology and sleep disorders in cluster headache », *J. Headache Pain*, vol. 16, n° 1, déc. 2015.
- [45] M. Barloese, P. Jennum, S. Knudsen, et R. Jensen, « Cluster headache and sleep, is there a connection? A review », *Cephalalgia*, vol. 32, n° 6, p. 481-491, avr. 2012.
- [46] I. P. Martins, « Cyclic nocturnal awakening: A warning sign of a cluster bout », *Cephalalgia*, vol. 35, n° 4, p. 363-365, avr. 2015.
- [47] J. Merrett, R. Peatfield, et F. Clifford Rose, « Food related antibodies in headache patients », *Journal de neurology, neurosurgery and psychiatry*, vol. 46. London, p. 738-742, 1983.
- [48] K. Sato *et al.*, « Headache prevalence and long working hours: The role of physical inactivity », *Public Health*, vol. 126, n° 7, p. 587-593, juill. 2012.
- [49] P. Rossi *et al.*, « Illicit drug use in cluster headache patients and in the general population: A comparative cross-sectional survey », *Cephalalgia*, vol. 32, n° 14, p. 1031-1040, oct. 2012.
- [50] E. Leroux, I. Taifas, D. Valade, A. Donnet, M. Chagnon, et A. Ducros, « Use of cannabis among 139 cluster headache sufferers », *Cephalalgia*, vol. 33, n° 3, p. 208-213, févr. 2013.
- [51] A. L. Oaklander, « Neurobiology of basic pain », *Encyclopedia of the neurological sciences*. Elsevier, USA, p. 722-733, 2003.
- [52] J. M. Chevalier, E. Vitte, A. Zouaoui, et *et al.*, « Anatomie », in *Neuro-anatomie*, 2ème édition., 75013 Paris: Flammarion médecine-sciences, 2008, p. 19-29, 34-35, 48-52, 65, 85-90, 139-145, 232-233.
- [53] « Schéma des méninges autour de l'encéphale humain. futura-sciences.com le 19/03/2018 ». .
- [54] « Schéma d'un neurone. cours-pharmacie.com le 19/03/2018 ». .
- [55] « Schéma d'une synapse. researchgate.net le 19/03/2018 ». .
- [56] « Noyaux des nerfs crâniens dans le tronc cérébral ». atlas d'anatomie humaine Netter 5ème édition.
- [57] « Trajet d'une fibre du système nerveux autonome. rfumsphysiology.pbworks.com le 19/03/2018 ». .
- [58] P. Kamina, « Anatomie clinique », in *Anatomie clinique*, 2ème édition., France: Maloine, 2013, p. 69-70, 175.
- [59] *Schéma des noyaux de l'hypothalamus*. atlas d'anatomie humaine Netter 5ème édition.
- [60] D. Bouhassira, L. Brasseur, M. Chauvin, et *et al.*, « Neurophysiologie de la nociception trigéminal », in *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie*, 92856 Rueil-Malmaison Cedex: Arnette, Wolters Kluwer France, 2009, p. 190-195.
- [61] *Nerf trijumeau (V) : schéma*. Atlas d'anatomie humaine Netter 5ème édition.
- [62] R. Dallel, L. Villanueva, A. Woda, et D. Voisin, « Neurobiologie de la douleur trigéminal », *médecine/sciences*, vol. 19, n° 5, p. 567-574, mai 2003.

- [63] V. Descroix, C. Melin, R. Dallel, et al., « Anatomie et neurophysiologie de la douleur orofaciale. », in *douleurs orofaciales*, 92856 Rueil-Malmaison Cedex: Arnette, Wolters Kluwer France, 2013, p. 1-14.
- [64] J. christophe Sol, P. Chaynes, et Y. Lazorthes, « Douleurs : bases anatomiques, physiologiques et psychologiques ». 2010-2009.
- [65] G. Mick, « Sérotonine et processus douloureux », *Douleur Analgésie*, vol. 19, n° 4, p. 98-105, déc. 2006.
- [66] I. Rainero *et al.*, « Haplotype Analysis Confirms the Association Between the HCRTR2 Gene and Cluster Headache », *Headache J. Head Face Pain*, vol. 48, n° 7, p. 1108-1114, juill. 2008.
- [67] L. de Lecea *et al.*, « The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 95, n° 1, p. 322-327, janv. 1998.
- [68] P. Holland et P. J. Goadsby, « The Hypothalamic Orexinergic System: Pain and Primary Headaches », *Headache J. Head Face Pain*, vol. 47, n° 6, p. 951-962, juin 2007.
- [69] T. Bartsch, M. J. Levy, Y. E. Knight, et P. J. Goadsby, « Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area », *Pain*, vol. 109, n° 3, p. 367-378, juin 2004.
- [70] O. Lapirot *et al.*, « Tonic and phasic descending dopaminergic controls of nociceptive transmission in the medullary dorsal horn », *Pain*, vol. 152, n° 8, p. 1821-1831, août 2011.
- [71] A. Costa, F. Antonaci, M. Ramusino, et G. Nappi, « The Neuropharmacology of Cluster Headache and other Trigeminal Autonomic Cephalalgias », *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 13, n° 3, p. 304-323, juill. 2015.
- [72] L. Edvinsson et P. J. Goadsby, « Neuropeptides in migraine and cluster headache », *Cephalalgia*, vol. 14, n° 5, p. 320-327, 1994.
- [73] P. J. Goadsby, « The pharmacology of headache », *Prog. Neurobiol.*, vol. 62, n° 5, p. 509-525, déc. 2000.
- [74] J. Hoffmann, S. M. Baca, et S. Akerman, « Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache », *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, p. 0271678X1773365, sept. 2017.
- [75] P. J. Goadsby, « Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia », *Lancet Neurol.*, vol. 1, n° 4, p. 251-257, août 2002.
- [76] J. Hoffmann et A. May, « Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache », *Lancet Neurol.*, 2017.
- [77] A. Buture, R. Gooriah, R. Nimeri, et F. Ahmed, « Current Understanding on Pain Mechanism in Migraine and Cluster Headache », *Anesthesiol. Pain Med.*, vol. In Press, n° In Press, avr. 2016.
- [78] A. May, « Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management », *The Lancet*, vol. 366, n° 9488, p. 843-855, 2005.
- [79] S. Akerman, P. R. Holland, M. P. Lasalandra, et P. J. Goadsby, « Oxygen Inhibits Neuronal Activation in the Trigeminal Complex After Stimulation of Trigeminal Autonomic Reflex, But Not During Direct Dural Activation of Trigeminal Afferents », *Headache J. Head Face Pain*, vol. 49, n° 8, p. 1131-1143, sept. 2009.
- [80] P. D. Drummond, « Sweating and vascular responses in the face: Normal regulation and dysfunction in migraine, cluster headache and harlequin syndrome », *Clin. Auton. Res.*, vol. 4, n° 5, p. 273-285, oct. 1994.
- [81] A. Donnet, « Physiopathologie de l'algie vasculaire de la face (AVF) », *Presse Médicale*, vol. 44, n° 11, p. 1171-1175, nov. 2015.
- [82] R. F. Nelson, « Testosterone Levels in Cluster and Non-Cluster Migrainous Headache Patients », *Headache J. Head Face Pain*, vol. 18, n° 5, p. 265-267, 1978.

- [83] L. Benjamin *et al.*, « Hypothalamic activation after stimulation of the superior sagittal sinus in the cat: a Fos study », *Neurobiol. Dis.*, vol. 16, n° 3, p. 500-505, août 2004.
- [84] A. May *et al.*, « Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome », *Nat. Med.*, vol. 5, n° 7, p. 836-838, juill. 1999.
- [85] D. D'Amico *et al.*, « Role of nitric oxide in cluster headache », *Ital. J. Neurol. Sci.*, vol. 20, n° S1, p. S25-S27, avr. 1999.
- [86] A. May *et al.*, « Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study », *Pain*, vol. 74, n° 1, p. 61-66, 1998.
- [87] A. Berger, « Positron emission tomography », *BMJ*, vol. 326, n° 7404, p. 1449-1449, juin 2003.
- [88] J. E. Hardebo, « How cluster headache is explained as an intracavernous inflammatory process lesioning sympathetic fibers », *Headache*, vol. 34, n° 3, p. 125-131, mars 1994.
- [89] H. L. Rossi et A. Recober, « Photophobia in Primary Headaches », *Headache J. Head Face Pain*, vol. 55, n° 4, p. 600-604, avr. 2015.
- [90] K. Okamoto, A. Tashiro, Z. Chang, et D. A. Bereiter, « Bright light activates a trigeminal nociceptive pathway », *Pain*, vol. 149, n° 2, p. 235-242, mai 2010.
- [91] K. Okamoto, R. Thompson, A. Tashiro, Z. Chang, et D. A. Bereiter, « Bright light produces Fos-positive neurons in caudal trigeminal brainstem », *Neuroscience*, vol. 160, n° 4, p. 858-864, juin 2009.
- [92] M. Schürks, « Genetics of Cluster Headache », *Curr. Pain Headache Rep.*, vol. 14, n° 2, p. 132-139, avr. 2010.
- [93] M. B. Russell, P. G. Andersson, et L. L. Thomsen, « Familial occurrence of cluster headache. », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 58, n° 3, p. 341-343, 1995.
- [94] L. Kudrow et D. B. Kudrow, « Inheritance of cluster headache and its possible link to migraine », *Headache*, vol. 34, n° 7, p. 400-407, août 1994.
- [95] M. Schürks, T. Kurth, I. Geissler, G. Tessmann, H.-C. Diener, et D. Roskopf, « Cluster headache is associated with the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene », *Neurology*, vol. 66, n° 12, p. 1917-1919, juin 2006.
- [96] I. Rainero *et al.*, « A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache », *Neurology*, vol. 63, n° 7, p. 1286-1288, oct. 2004.
- [97] L. Baumber *et al.*, « A genome-wide scan and HCRTR2 candidate gene analysis in a European cluster headache cohort », *Neurology*, vol. 66, n° 12, p. 1888-1893, juin 2006.
- [98] I. Rainero *et al.*, « Association between the G1246A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene and cluster headache: a meta-analysis », *J. Headache Pain*, vol. 8, n° 3, p. 152-156, juin 2007.
- [99] M. H. Jääntti, I. Mandriks, et J. P. Kukkonen, « Human orexin/hypocretin receptors form constitutive homo- and heteromeric complexes with each other and with human CB1 cannabinoid receptors », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 445, n° 2, p. 486-490, mars 2014.
- [100] M. B. Russell, P. G. Andersson, L. L. Thomsen, et L. Iselius, « Cluster headache is an autosomal dominantly inherited disorder in some families: a complex segregation analysis. », *J. Med. Genet.*, vol. 32, n° 12, p. 954-956, 1995.
- [101] A. May *et al.*, « EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias », *Eur. J. Neurol.*, vol. 13, n° 10, p. 1066-1077, oct. 2006.
- [102] A. Donnet, D. Valade, et D. Fontaine, « Traitements de l'algie vasculaire de la face », *Presse Médicale*, vol. 44, n° 11, p. 1188-1192, nov. 2015.
- [103] P. Sarchielli *et al.*, « Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version », *J. Headache Pain*, vol. 13, n° S2, p. 31-70, mai 2012.

- [104] « Autonomie des différents types de bouteilles d'oxygène à une pression de 200 bars. airproducts.fr le 19/03/2018 » .
- [105] « Consignes de sécurité prodiguées par l'ANSM. ansm.santé.fr le 17/04/2018 » .
- [106] S. Schuh-Hofer, W. Siekmann, N. Offenhauser, U. Reuter, et G. Arnold, « Effect of Hyperoxia on Neurogenic Plasma Protein Extravasation in the Rat Dura Mater », *Headache J. Head Face Pain*, vol. 46, n° 10, p. 1545-1551, nov. 2006.
- [107] « Cerfa N°12708*02, ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exceptions. service-public.fr le 17/04/2018 » .
- [108] « Utilisation du système d'auto-injection d'imiject. agence-prd.ansm.sante.fr le 17/04/2018 » .
- [109] « Theriaque.fr le 17/04/2018 ».
- [110] « Sulfamide. Wikipédia.fr le 19/03/2018 » .
- [111] « Sumatriptan. Wikipedia.fr le 19/03/2018 » .
- [112] C. Gaul, H.-C. Diener, et O. M. Müller, « Cluster headache: clinical features and therapeutic options », *Dtsch. Ärztebl. Int.*, vol. 108, n° 33, p. 543, 2011.
- [113] M. S. Matharu, M. J. Levy, K. Meeran, et P. J. Goadsby, « Subcutaneous octreotide in cluster headache: Randomized placebo-controlled double-blind crossover study », *Ann. Neurol.*, vol. 56, n° 4, p. 488-494, oct. 2004.
- [114] P. Tfelt-Hansen et J. Tfelt-Hansen, « Verapamil for Cluster Headache. Clinical Pharmacology and Possible Mode of Action », *Headache J. Head Face Pain*, vol. 49, n° 1, p. 117-125, janv. 2009.
- [115] M. B. Abdel-Maksoud, A. Nasr, et A. Abdul-Aziz, « Lithium treatment in cluster headache: review of literature », *Eur. J. Psychiatry*, vol. 23, n° 1, p. 53-60, 2009.
- [116] M. Leone, D. D'Amico, F. Moschiano, F. Fraschini, et G. Bussone, « Melatonin Versus Placebo in the Prophylaxis of Cluster Headache: A Double-Blind Pilot Study with Parallel Groups », *Cephalalgia*, vol. 16, n° 7, p. 494-496, nov. 1996.
- [117] D. Magis, R. Jensen, et J. Schoenen, « Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future », *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 25, n° 3, p. 269-276, juin 2012.
- [118] M. Leone *et al.*, « Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection », *Cephalalgia*, vol. 24, n° 11, p. 934-937, 2004.
- [119] A. May, « Hypothalamic Deep Brain Stimulation in Positron Emission Tomography », *J. Neurosci.*, vol. 26, n° 13, p. 3589-3593, mars 2006.
- [120] T. Jügens, C. Schaefer, et A. May, « Treatment of Cluster Headache in Pregnancy and Lactation », *Cephalalgia*, vol. 29, n° 4, p. 391-400, avr. 2009.
- [121] « CRAT, le 04/03/2018 ».
- [122] « Logo.anm.sante.fr le 19/03/2018 » .
- [123] C. Lampl, « Childhood-onset cluster headache », *Pediatr. Neurol.*, vol. 27, n° 2, p. 138-140, 2002.
- [124] R. Mariani *et al.*, « Cluster Headache in Childhood: Case Series From a Pediatric Headache Center », *J. Child Neurol.*, vol. 29, n° 1, p. 62-65, janv. 2014.
- [125] R. A. Sewell, J. H. Halpern, et H. G. Pope, « Response of cluster headache to psilocybin and LSD », *Neurology*, vol. 66, n° 12, p. 1920-1922, juin 2006.
- [126] M. Karst, J. H. Halpern, M. Bernateck, et T. Passie, « The non-hallucinogen 2-bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: An open, non-randomized case series », *Cephalalgia*, vol. 30, n° 9, p. 1140-1144, sept. 2010.
- [127] M. W. Johnson, R. Andrew Sewell, et R. R. Griffiths, « Psilocybin dose-dependently causes delayed, transient headaches in healthy volunteers », *Drug Alcohol Depend.*, vol. 123, n° 1-3, p. 132-140, juin 2012.

- [128] P. J. Goadsby *et al.*, « A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, n° 22, p. 2123-2132, nov. 2017.
- [129] « SFEMC : Société Française d'Etudes des Migraines et des Céphalées ».
- [130] « Recommandation HAS 2004 ».
- [131] « Calendrier de crise. migrainequebec.com le 17/04/2018 » .
- [132] « Cerfa N°13788*01, formulaire de demande de prestation service-public.fr le 17/04/2018 » .
- [133] « Cerfa N°15695*01, certificat médical du médecin traitant. service-public.fr le 17/04/2018 » .
- [134] T. R. Bilchik, « A review of nonvalidated and complementary therapies for cluster headache », *Curr. Pain Headache Rep.*, vol. 8, n° 2, p. 157-161, 2004.
- [135] L. Fofi *et al.*, « Acupuncture in cluster headache: four cases and review of the literature », *Neurol. Sci.*, vol. 35, n° S1, p. 195-198, mai 2014.
- [136] « Top santé, hors série 900 ordo ».
- [137] S. N. Zallek et R. D. Chervin, « Improvement in cluster headache after treatment for obstructive sleep apnea », *Sleep Med.*, vol. 1, n° 2, p. 135-138, 2000.
- [138] B. K. Vogler, M. H. Pittler, et E. Ernst, « Feverfew as a preventive treatment for migraine: a systematic review », *Cephalalgia*, vol. 18, n° 10, p. 704-708, 1998.
- [139] R. A. Sewell, « Response of Cluster Headache to Kudzu », *Headache J. Head Face Pain*, vol. 49, n° 1, p. 98-105, janv. 2009.

Algie Vasculaire de la Face : généralités, physiopathologie, traitements et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge

RESUME :

L'Algie Vasculaire de la Face ou AVF est une maladie rare et peu connue appartenant aux céphalées primaires. Elle se manifeste par des crises caractérisées par des douleurs extrêmement sévères, unilatérales, accompagnées par des syndromes autonomiques. Il existe des formes épisodiques et chroniques.

De multiples erreurs de diagnostic existent chez les patients atteints alors que la symptomatologie est pourtant stéréotypée et que son diagnostic repose simplement sur l'interrogatoire. Les délais de diagnostic sont encore aujourd'hui très importants. La qualité de vie des patients est fortement impactée et les conséquences économiques directes et indirectes sont importantes.

La physiopathologie de l'AVF n'est pas complètement élucidée et de nombreux mécanismes semblent entrer en jeu. Pour le moment un rôle de l'hypothalamus a été mis en évidence, expliquant la rythmicité circadienne et circannuelle des crises. Le système trigéminal entre en jeu également avec des douleurs localisées sur ses trajets nerveux. L'implication du système autonome permet d'expliquer la présence de signes autonomiques.

Il existe des traitements pour les crises douloureuses qui reposent sur l'oxygénothérapie et l'injection sous-cutanée de triptan. Il existe également des traitements de fond pour la prophylaxie, avec notamment le lithium et le vérapamil. Il existe parfois des formes de la maladie pharmaco-résistantes, c'est pourquoi la neurostimulation a été employée chez certains patients avec succès. Actuellement, des études cliniques sont réalisées sur de nouvelles molécules chez les patients atteints d'AVF chronique.

Toutefois, de nombreuses études restent encore à réaliser puisque le peu de données récoltées jusqu'ici ne permet pas toujours de répondre aux différentes interrogations sur les caractéristiques de cette céphalée. L'étude et la compréhension de cette pathologie sont donc toujours en cours à l'heure actuelle afin notamment de développer de nouveaux traitements plus adaptés.

DISCIPLINE :

Pharmacie

MOTS CLES :

AVF ; Céphalée ; Crise ; Diagnostic ; Physiopathologie ; Traitement

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R :

UFR des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux - Collège Sciences de la Santé
146 Rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX