



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Caractéristiques cliniques des algies vasculaires de la face
chroniques répondant à l'indométacine.**

T H È S E A R T I C L E

présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

le 1^{er} Octobre 2019

par Madame Anaé MONTA

née le 8 novembre 1991 à Aix-en-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur AZULAY Jean-Philippe

Président

Monsieur le Professeur ATTARIAN Shahram

Assesseur

Monsieur le Professeur CHINOT Olivier

Assesseur

Madame le Docteur DONNET Anne

Assesseur

Monsieur le Docteur REDON Sylvain

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Caractéristiques cliniques des algies vasculaires de la face
chroniques répondant à l'indométacine.**

T H È S E A R T I C L E

présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

le 1^{er} Octobre 2019

par Madame Anaé MONTA

née le 8 novembre 1991 à Aix-en-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur AZULAY Jean-Philippe

Président

Monsieur le Professeur ATTARIAN Shahram

Assesseur

Monsieur le Professeur CHINOT Olivier

Assesseur

Madame le Docteur DONNET Anne

Assesseur

Monsieur le Docteur REDON Sylvain

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

| | | | |
|----|------------------------|----|---------------------------|
| MM | AGOSTINI Serge | MM | FAVRE Roger |
| | ALDIGHIERI René | | FIECHI Marius |
| | ALESSANDRINI Pierre | | FARNARIER Georges |
| | ALLIEZ Bernard | | FIGARELLA Jacques |
| | AQUARON Robert | | FONTES Michel |
| | ARGEME Maxime | | FRANCOIS Georges |
| | ASSADOURIAN Robert | | FUENTES Pierre |
| | AUFFRAY Jean-Pierre | | GABRIEL Bernard |
| | AUTILLO-TOUATI Amapola | | GALINIER Louis |
| | AZORIN Jean-Michel | | GALLAIS Hervé |
| | BAILLE Yves | | GAMERRE Marc |
| | BARDOT Jacques | | GARCIN Michel |
| | BARDOT André | | GARNIER Jean-Marc |
| | BERARD Pierre | | GAUTHIER André |
| | BERGOIN Maurice | | GERARD Raymond |
| | BERNARD Dominique | | GEROLAMI-SANTANDREA André |
| | BERNARD Jean-Louis | | GIUDICELLI Roger |
| | BERNARD Pierre-Marie | | GIUDICELLI Sébastien |
| | BERTRAND Edmond | | GOUDARD Alain |
| | BISSET Jean-Pierre | | GOUIN François |
| | BLANC Bernard | | GRILLO Jean-Marie |
| | BLANC Jean-Louis | | GRISOLI François |
| | BOLLINI Gérard | | GROULIER Pierre |
| | BONGRAND Pierre | | HADIDA/SAYAG Jacqueline |
| | BONNEAU Henri | | HASSOUN Jacques |
| | BONNOIT Jean | | HEIM Marc |
| | BORY Michel | | HOUEL Jean |
| | BOTTA Alain | | HUGUET Jean-François |
| | BOURGEADE Augustin | | JAQUET Philippe |
| | BOUVENOT Gilles | | JAMMES Yves |
| | BOUYALA Jean-Marie | | JOUVE Paulette |
| | BREMOND Georges | | JUHAN Claude |
| | BRICOT René | | JUIN Pierre |
| | BRUNET Christian | | KAPHAN Gérard |
| | BUREAU Henri | | KASBARIAN Michel |
| | CAMBOULIVES Jean | | KLEISBAUER Jean-Pierre |
| | CANNONI Maurice | | LACHARD Jean |
| | CARTOUZOU Guy | | LAFFARGUE Pierre |
| | CAU Pierre | | LAUGIER René |
| | CHABOT Jean-Michel | | LE TREUT Yves |
| | CHAMLIAN Albert | | LEVY Samuel |
| | CHARREL Michel | | LOUCHET Edmond |
| | CHAUVEL Patrick | | LOUIS René |
| | CHOUX Maurice | | LUCIANI Jean-Marie |
| | CIANFARANI François | | MAGALON Guy |
| | CLEMENT Robert | | MAGNAN Jacques |
| | COMBALBERT André | | MALLAN- MANCINI Josette |
| | CONTE-DEVOLX Bernard | | MALMEJAC Claude |
| | CORRIOL Jacques | | MARANINCHI Dominique |
| | COULANGE Christian | | MARTIN Claude |
| | DALMAS Henri | | MATTEI Jean François |
| | DE MICO Philippe | | MERCIER Claude |
| | DESSEIN Alain | | METGE Paul |
| | DELARQUE Alain | | MICHOTEY Georges |
| | DEVIN Robert | | MILLET Yves |
| | DEVRED Philippe | | MIRANDA François |
| | DJIANE Pierre | | MONFORT Gérard |
| | DONNET Vincent | | MONGES André |
| | DUCASSOU Jacques | | MONGIN Maurice |
| | DUFOUR Michel | | MONTIES Jean-Raoul |
| | DUMON Henri | | NAZARIAN Serge |
| | ENJALBERT Alain | | NICOLI René |

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

| | | |
|-------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | LEVY Samuel | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | PONCET Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | KASBARIAN Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | ROBERTOUX Pierre | 31/08/2011 |

2009

| | | |
|------------------|-----------------|------------|
| M. le Professeur | DJIANE Pierre | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |

2010

| | | |
|------------------|----------------|------------|
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
|------------------|----------------|------------|

2011

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique | 31/08/2015 |

2012

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2015 |

2013

| | | |
|------------------|----------------------------|------------|
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUFO Marcel | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2016 |

2014

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FUENTES Pierre | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

2015

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | COULANGE Christian | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2016 |

2016

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTES Bernard | 31/08/2019 |

2017

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard | 31/08/2018 |

2018

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2019 |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert | CHINOT Olivier | GRIMAUD Jean-Charles |
| ALBANESE Jacques | CHOSSEGROS Cyrille | GROB Jean-Jacques |
| ALIMI Yves | <i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i> | GUEDJ Eric |
| AMABILE Philippe | COLLART Frédéric | GUIEU Régis |
| AMBROSI Pierre | COSTELLO Régis | GUIS Sandrine |
| ANDRE Nicolas | COURBIERE Blandine | GUYE Maxime |
| ARGENSON Jean-Noël | COWEN Didier | GUYOT Laurent |
| ASTOUL Philippe | CRAVELLO Ludovic | GUYS Jean-Michel |
| ATTARIAN Shahram | CUISSET Thomas | HABIB Gilbert |
| AUDOUIN Bertrand | CURVALE Georges | HARDWIGSEN Jean |
| AUQUIER Pascal | DA FONSECA David | HARLE Jean-Robert |
| AVIERINOS Jean-François | DAHAN-ALCARAZ Laetitia | <i>HOFFART Louis Disponibilité</i> |
| AZULAY Jean-Philippe | DANIEL Laurent | HOUVENAEGHEL Gilles |
| BAILLY Daniel | DARMON Patrice | JACQUIER Alexis |
| BARLESI Fabrice | D'ERCOLE Claude | JOURDE-CHICHE Noémie |
| BARLIER-SETTI Anne | D'JOURNO Xavier | JOUVE Jean-Luc |
| BARTHET Marc | DEHARO Jean-Claude | KAPLANSKI Gilles |
| BARTOLI Christophe | DELAPORTE Emmanuel | KARSENTY Gilles |
| BARTOLI Jean-Michel | DELPERO Jean-Robert | KERBAUL François |
| BARTOLI Michel | DENIS Danièle | KRAHN Martin |
| BARTOLOMEI Fabrice | DISDIER Patrick | LAFFORGUE Pierre |
| BASTIDE Cyrille | DODDOLI Christophe | LAGIER Jean-Christophe |
| BENSOUSSAN Laurent | DRANCOURT Michel | LAMBAUDIE Eric |
| BERBIS Philippe | DUBUS Jean-Christophe | LANCON Christophe |
| BERDAH Stéphane | DUFFAUD Florence | LA SCOLA Bernard |
| <i>BERLAND Yvon Surnombre</i> | DUFOUR Henry | LAUNAY Franck |
| BERNARD Jean-Paul | DURAND Jean-Marc | LAVIEILLE Jean-Pierre |
| BEROUD Christophe | DUSSOL Bertrand | LE CORROLLER Thomas |
| BERTUCCI François | EUSEBIO Alexandre | LECHEVALLIER Eric |
| BLAISE Didier | FAKHRY Nicolas | LEGRE Régis |
| BLIN Olivier | <i>FAUGERE Gérard Surnombre</i> | LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale |
| BLONDEL Benjamin | FELICIAN Olivier | LEONE Marc |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie | FENOLLAR Florence | LEONETTI Georges |
| BONELLO Laurent | FIGARELLA/BRANGER Dominique | LEPIDI Hubert |
| BONNET Jean-Louis | FLECHER Xavier | LEVY Nicolas |
| <i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i> | FOURNIER Pierre-Edouard | MACE Loïc |
| BOUBLI Léon | <i>FRANCES Yves Surnombre</i> | MAGNAN Pierre-Edouard |
| BOUFI Mourad | FRANCESCHI Frédéric | <i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i> |
| BOYER Laurent | FUENTES Stéphane | MEGE Jean-Louis |
| BREGEON Fabienne | GABERT Jean | MERROT Thierry |
| BRETELLE Florence | GABORIT Bénédicte | METZLER/GUILLEMAIN Catherine |
| BROUQUI Philippe | GAINNIER Marc | MEYER/DUTOUR Anne |
| BRUDER Nicolas | GARCIA Stéphane | MICCALEF/ROLL Joëlle |
| BRUE Thierry | GARIBOLDI Vlad | MICHEL Fabrice |
| BRUNET Philippe | GAUDART Jean | MICHEL Gérard |
| BURTEY Stéphane | GAUDY-MARQUESTE Caroline | MICHEL Justin |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier | GENTILE Stéphanie | MICHELET Pierre |
| CASANOVA Dominique | GERBEAUX Patrick | MILH Mathieu |
| CASTINETTI Frédéric | GEROLAMI/SANTANDREA René | MOAL Valérie |
| CECCALDI Mathieu | GILBERT/ALESSI Marie-Christine | MONCLA Anne |
| CHAGNAUD Christophe | GIORGI Roch | MORANGE Pierre-Emmanuel |
| CHAMBOST Hervé | GIOVANNI Antoine | MOULIN Guy |
| CHAMPSAUR Pierre | GIRARD Nadine | MOUTARDIER Vincent |
| CHANEZ Pascal | GIRAUD/CHABROL Brigitte | <i>MUNDLER Olivier Surnombre</i> |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GONCALVES Anthony | NAUDIN Jean |
| CHARREL Rémi | GORINCOUR Guillaume | NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier |
| <i>CHARPIN Denis Surnombre</i> | GRANEL/REY Brigitte | NICOLLAS Richard |
| CHAUMOITRE Kathia | GRANVAL Philippe | OLIVE Daniel |
| CHIARONI Jacques | GREILLIER Laurent | OUAFIK L'Houcine |

| | | |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| PAGANELLI Franck | ROCHE Pierre-Hugues | THOMAS Pascal |
| PANUEL Michel | ROCH Antoine | THUNY Franck |
| PAPAZIAN Laurent | ROCHWERTGER Richard | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès |
| PAROLA Philippe | ROLL Patrice | TRIGLIA Jean-Michel |
| <i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i> | ROSSI Dominique | TROPIANO Patrick |
| PELISSIER-ALICOT Anne-Laure | ROSSI Pascal | TSIMARATOS Michel |
| PELLETIER Jean | ROUDIER Jean | TURRINI Olivier |
| PERRIN Jeanne | SALAS Sébastien | VALERO René |
| PETIT Philippe | <i>SAMBUC Roland Surnombre</i> | VAROQUAUX Arthur Damien |
| PHAM Thao | SARLES Jacques | VELLY Lionel |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique | SARLES/PHILIP Nicole | VEY Norbert |
| PIQUET Philippe | SARLON-BARTOLI Gabrielle | VIDAL Vincent |
| PIRRO Nicolas | SCAVARDA Didier | VIENS Patrice |
| POINSO François | SCHLEINITZ Nicolas | VILLANI Patrick |
| RACCAH Denis | SEBAG Frédéric | VITON Jean-Michel |
| RANQUE Stéphane | SEITZ Jean-François | VITTON Véronique |
| RAOULT Didier | SIELEZNEFF Igor | VIEHWEGER Heide Elke |
| REGIS Jean | SIMON Nicolas | VIVIER Eric |
| REYNAUD/GAUBERT Martine | STEIN Andréas | XERRI Luc |
| REYNAUD Rachel | TAIEB David | |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth | THIRION Xavier | |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

| | | |
|---|--------------------------------------|-------------------------|
| ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>) | EBBO Mikaël | NGUYEN PHONG Karine |
| AHERFI Sarah | FABRE Alexandre | NINOVE Laetitia |
| ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>) | FAURE Alice | NOUGAIREDE Antoine |
| ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>) | FOLETTI Jean- Marc | OLLIVIER Matthieu |
| BARTHELEMY Pierre | FOUILLOUX Virginie | OVAERT Caroline |
| BEGE Thierry | FROMNOT Julien | PAULMYER/LACROIX Odile |
| BELIARD Sophie | GASTALDI Marguerite | PESENTI Sébastien |
| BERBIS Julie | GELSI/BOYER Véronique | RESSEGUIER Noémie |
| BERGE-LEFRANC Jean-Louis | GIUSIANO Bernard | REY Marc |
| BERTRAND Baptiste | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie | ROBERT Philippe |
| BEYER-BERJOT Laura | GONZALEZ Jean-Michel | SABATIER Renaud |
| BIRNBAUM David | GOURIET Frédérique | SARI-MINODIER Irène |
| BONINI Francesca | GRAILLON Thomas | SAVEANU Alexandru |
| BOUCRAUT Joseph | GRISOLI Dominique | SECQ Véronique |
| BOULAMERY Audrey | GUERIN Carole | SUCHON Pierre |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné | TABOURET Emeline |
| BUFFAT Christophe | GUIDON Catherine | TOGA Caroline |
| CAMILLERI Serge | HAUTIER/KRAHN Aurélie | TOGA Isabelle |
| CARRON Romain | HRAIECH Sami | TOMASINI Pascale |
| CASSAGNE Carole | KASPI-PEZZOLI Elise | TOSELLO Barthélémy |
| CHAUDET Hervé | L'OLLIVIER Coralie | TROUSSE Delphine |
| CHRETIEN Anne-Sophie | LABIT-BOUVIER Corinne | TUCHTAN-TORRENTS Lucile |
| COZE Carole | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina | VELY Frédéric |
| CUNY Thomas | LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>) | VION-DURY Jean |
| DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>) | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude | ZATTARA/CANNONI Hélène |
| DALES Jean-Philippe | LEVY/MOZZICONACCI Annie | |
| DAUMAS Aurélie | LOOSVELD Marie | |
| DEGEORGES/VITTE Joëlle | MANCINI Julien | |
| DELLIAUX Stéphane | MARY Charles | |
| DESPLAT/JEGO Sophie | MASCAUX Céline | |
| DEVILLIER Raynier | MAUES DE PAULA André | |
| DUBOURG Grégory | MILLION Matthieu | |
| DUFOUR Jean-Charles | MOTTOLA GHIGO Giovanna | |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)

| | | |
|------------------------------|------------------------------|----------------|
| ABU ZAINEH Mohammad | DEGIOANNI/SALLE Anna | RUEL Jérôme |
| BARBACARU/PERLES T. A. | DESNUES Benoît | THOLLON Lionel |
| BERLAND/BENHAIM Caroline | MARANINCHI Marie | THIRION Sylvie |
| BOUCAULT/GARROUSTE Françoise | MERHEJ/CHAUVEAU Vicky | VERNA Emeline |
| BOYER Sylvie | MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte | |
| COLSON Sébastien | POGGI Marjorie | |

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
; MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERRROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANDEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)
 MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)
 COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Aux membres du jury qui ont accepté de me faire l'honneur de participer à la lecture et à l'évaluation de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Azulay : Merci de me faire l'honneur de bien vouloir présider ma thèse, veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Shahram Attarian : Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Olivier Chinot : Merci d'avoir accepté de me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. Merci pour votre encadrement au sein de votre service. Recevez mes respectueux remerciements.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Anne Donnet : Vous avez accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre patience et vos conseils. Cela a été un plaisir de travailler avec vous. Recevez ma sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Sylvain Redon : Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Je te remercie pour ton aide précieuse, pour ton sens du détail et ton expérience. Merci encore-

Aux collègues de travail : chefs, co-internes, cadres, IDE, AS, ASH, psychologues, pharmaciens, secrétaires, manips, agents d'accueils et à tous ceux que j'ai croisés tout au long du chemin... Merci pour cette aventure.

A mes parents formidables pour m'avoir fait découvrir le monde et pour leur soutien matériel, moral, orthographique et champignonnesque sans faille. Je vous aime.

A mes mamies parties trop tôt, je sais que vous êtes fières.

A mes amis G42 et plus, toujours là, malgré le nombre d'années... Je vous aime...qu'on se le dise : le prochain camping est à prévoir en Océanie !

Au groupe de copain/ines, que je ne vois pas autant qu'avant mais qui restent des ami/es exceptionnel/les.

A tous les autres amis de Marseille, Mazamet, Paris, Californie, Nouméa... Merci d'être là.

A mes 2 XNTPs préférées : les amies sur qui je peux toujours compter, vous m'offrez une amitié qui n'est pas prête de s'arrêter même au bout du monde !

Aux bienveillants relecteurs anglophones : Jean Luc et Timothée.

A Michel et au secrétariat de la douleur, un grand merci pour leur aide

Table des matières

| | |
|---|----|
| Introduction générale..... | 3 |
| Contexte | 3 |
| Introduction de l'article | 4 |
| Article en anglais. Clinical features of chronic cluster headache responding to Indomethacin: a cross-sectional study..... | 6 |
| Abstract | 6 |
| Introduction | 7 |
| Patients and methods..... | 9 |
| <i>Patients</i> | 9 |
| <i>Methods</i> | 10 |
| <i>Data Security</i> | 10 |
| <i>Statistical analysis</i> | 11 |
| Results | 12 |
| Discussion | 19 |
| Conclusion..... | 23 |
| Clinical implications | 23 |
| Article en Français. Caractéristiques cliniques des algies vasculaires de la face chronique répondant à l'indométacine | 24 |
| Résumé..... | 24 |
| Introduction | 25 |
| Patients et méthodes | 27 |
| <i>Patients</i> | 27 |
| <i>Méthodes</i> | 28 |
| <i>Sécurité des données</i> | 29 |
| <i>Analyse statistique</i> | 29 |
| Résultats | 30 |
| Discussion | 38 |
| Conclusion..... | 43 |
| Implications cliniques | 43 |
| Discussion complémentaire..... | 44 |
| Conclusion..... | 45 |
| Bibliographies | 46 |
| Annexes..... | 49 |
| Critères diagnostiques de l'Algie vasculaire de la Face | 49 |

Table des tableaux et figures

| | |
|---|----|
| Table 1 Clinical Features of CCH (n=324) | 14 |
| Table 2 : Clinical features of IMC-responders (30 patients) | 16 |
| Tableau 3 : Caractéristiques cliniques de la population d'AVF chronique (n=324) | 32 |
| Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des patients répondeurs (30 patients)..... | 35 |
| Figure 1 Flow Chart | 13 |
| Figure 2 Diagramme de flux | 31 |
| Figure 3: CH diagnostic criteria- IHS Classification ICHD-3 | 49 |

Introduction générale

Contexte

L'algie vasculaire de la face (AVF) est une céphalée primaire caractérisée par une douleur sévère strictement unilatérale, accompagnée de signes autonomiques parasympathiques crâniens ipsilatéraux et/ou d'une agitation motrice [1]. L'AVF est la plus commune des céphalées trigémino-autonomiques (CTA) avec un taux de prévalence estimé à 1 sur 1000 [2]. Elle est aussi considérée comme la plus sévère des céphalées primaires à cause de la douleur extrême associée avec les signes autonomiques et la haute fréquence des crises (jusqu'à 8 par jour).

L'AVF se présente sous une forme épisodique et sous une forme chronique. Elle est le plus souvent épisodique et s'exprime avec une périodicité circannuelle, caractérisée par l'alternance de périodes douloureuses avec répétitions de crises et de périodes de rémission sans aucune crise. Plus rarement, l'AVF est chronique et se caractérise, pendant au moins une année, par l'absence de rémission ou par des rémissions de durée inférieure à un mois, critères d'édition ICHD-3 beta [3]. Les critères diagnostiques de l'AVF de la classification internationale sont présentés en annexe. 10 à 15 % des patients souffrent de la forme chronique [2].

Ses mécanismes physiopathologiques ont été précisés mais ne sont pas complètement élucidés. La crise d'AVF est expliquée par une activation du système trigémino-vasculaire, qui induit une vasodilatation. Une activité réflexe du système parasympathique s'y associe et entraîne les principaux signes dysautonomiques, ainsi qu'une majoration de la vasodilatation. [4]

L'AVF chronique est une maladie handicapante ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients. [5,6] Cette maladie prédomine chez l'adulte jeune et a donc des répercussions professionnelles importantes [6].

Introduction de l'article

Le traitement de l'AVF chronique repose sur des traitements de crise et des traitements de fond. L'objectif des traitements de crises est de faire céder rapidement celle-ci. Le sumatriptan 6 mg sous cutané et l'oxygène au masque à haute concentration et à un débit de 12 -15 L/min sont les traitements de première intention dans le traitement de la crise d'AVF.

La prescription d'un traitement de fond est nécessaire pour diminuer la fréquence des crises. Si on examine les recommandations américaines « American Headache society guidelines » [7] pour le traitement de l'algie vasculaire, on se rend compte qu'il y a très peu de médicaments prophylactiques qui obtiennent de bons grades de recommandations . Ces grades sont fondés sur le niveau de preuve démontré par les résultats des essais cliniques. Même le vérapamil qui est le pilier du traitement prophylactique selon les recommandations européennes [8] et françaises [4] n'a obtenu que le niveau C (éventuellement efficace), parce qu'il manque des essais randomisés contrôlés en double aveugle [9,10]. De plus, comme la plupart des essais ont été effectués pour la forme épisodique plus commune, formuler des recommandations pour le traitement des AVF chroniques est loin d'être facile. Comme les AVF chroniques sont plus résistantes aux traitement prophylactiques, les traitements non invasifs sont vite insuffisants dans la gestion de celles-ci [4,11].

Les caractéristiques cliniques et la physiopathologie des hémicrâniées paroxystiques chroniques (CPH) et des Hemicrania Continua (HC) chevauchent ceux de l'AVF chronique [1,12]. CPH et HC répondent tous deux d'une manière absolue à l'indométacine [1] (IMC), un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien.

Comme Bordini et al l'ont résumé [13], l'indométacine est un puissant inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, elle inhibe également sélectivement le récepteur de la prostaglandine couplé à l'adényl-cyclase dans le muscle lisse des vaisseaux cérébraux, elle inhibe ainsi la vasodilatation médiée par le monoxyde d'azote. En plus de ses propriétés anti-inflammatoires, l'indométacine peut provoquer une vasoconstriction, diminuer la pression du liquide céphalo-rachidien, diminuer la vitesse d'écoulement du sang, inhiber l'activation du système trigémino-vasculaire et abaisser les niveaux de CGRP et VIP dans les veines jugulaires.

Si on compare son mode d'action à la physiopathologie de l'AVF précédemment décrite, l'indométacine pourrait avoir un rôle dans la prévention des crises d'AVF par son action sur le système trigémino-vasculaire et sur la vasodilatation.

Or, l'indométacine est considérée comme inefficace chez les patients AVF chroniques, malgré son manque d'évaluation comme traitement de fond. Cette hypothèse n'est fondée que sur quelques rapports dans la littérature [13,14], alors qu'il y a plusieurs cas rapportés où l'indométacine a été efficace dans les algies vasculaires de la face chroniques [13,14]. Il faut ajouter qu'il n'y a jamais eu d'observations sur une cohorte de patients.

L'objectif de ce travail est donc de décrire, dans une cohorte de patients suivis dans le centre de la douleur de l'hôpital de la Timone, Marseille en France, les caractéristiques cliniques des algies vasculaires de la face chroniques répondant à l'indométacine.

Article en anglais. Clinical features of chronic cluster headache responding to Indomethacin: a cross-sectional study.

Abstract

BACKGROUND: Indomethacin (IMC) as a prophylactic treatment is considered to be ineffective in Cluster headache (CH). However, small series suggested the interest of IMC in CH. Some authors support that an IMC test is useful in all trigeminal autonomic cephalalgias. We described the clinical features of IMC responders in a retrospective cohort of chronic cluster headache (CCH).

METHODS: This study was conducted in a tertiary care specialist headache center in France. Patients were selected between January 2007 and December 2018. We included all patients fulfilling CCH criteria (ICHD-3-beta). We excluded patients with misclassification. Data were collected from medical records. We recorded all the prescriptions of IMC as a prophylactic treatment. We reported the clinical features of responders. Responders were defined by 50% reduction in attack frequency, complete response was defined by the disappearance of the attacks. The non-responders must have received at least 100 mg daily during 7 days.

RESULTS: The study consisted of 324 CCH, 121 female (37%) and 203 males (63 %) with an average age at onset of 33.93 (\pm 14.71) years. 105 patients were treated with IMC. 30 (29%) were responders: 12 (11%) had a complete response. Responders were composed by 18 women (60%) and 12 men (40%) and had on average 44.89 (\pm 12.88) years. The minimal effective dose was 86.11mg daily (\pm 48.72). 34 (32 %) patients were non-responders.

DISCUSSION: This study shows the interest of IMC in CCH patients. We recommend IMC as a third line alternative treatment.

Introduction

Cluster headache (CH) is a primary headache syndrome characterized by strictly unilateral severe pain, accompanied by ipsilateral cranial autonomic features and/or restlessness [1]. CH is the most common of the trigeminal-autonomic cephalalgias (TACs) at a prevalence of 1 in 1000 [2]. The two forms of cluster headache are an episodic form (ECH) and a chronic form (CCH). The chronic form is defined by a lack of remission or remissions lasting less than 1 month (ICHD-3 Beta edition criteria) [3]. Ten to fifteen per cent of patients suffer from the chronic variety [2].

According to the American Headache society guidelines [7], only a few prophylactics drugs received a good grade of recommendations in CH. Grades are based on the level of evidence showed by trials results. Even Verapamil, which is the mainstay of prophylactic treatment as per the European guidelines [8] only obtained a C grade (possibly effective) due to insufficient double-blind, randomized control trials [9,10]. Also, because most of the trials were done for the more common episodic form, making recommendations for the treatment of CCH is far from easy. CCH is a disabling disease with a major impact on patients' quality of life. The non-invasive treatments are often insufficient to manage CCH[11].

The clinical features and pathophysiology of both chronic paroxysmal hemicrania (CPH) and Hemicrania Continua (HC) markedly overlap with those of CCH [1,12]. CPH and HC both respond in an absolute way to indomethacin [1](IMC), a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). As Bordini et al [15] summarized, IMC is a potent inhibitor of prostaglandin synthesis, and also selectively inhibits the prostaglandin receptor coupled to adenyl cyclase in cerebral vascular smooth muscle reducing the NO (nitric oxide) mediated vasodilator.

In addition to its anti-inflammatory properties, IMC may provoke vasoconstriction, decrease cerebro-spinal fluid pressure, decrease blood flow velocity, and inhibit neuronal trigemino vascular responses and lower levels of CGRP and VIP in the jugular veins. IMC shows a great passage through the blood brain barrier [16]. IMC could prevent CH's attacks by inhibiting the trigemino-vascular response and the vasodilatation.

Despite lack of systematic evaluation for CH prophylaxis, IMC is largely considered to be ineffective in patients with CH. This assumption is based only on few reports in the literature [14,15]. However, there were many cases reports/series of CH in the literature where IMC was effective [14,15] Large cohort and comparative studies are not provided.

The headache center in La Timone hospital (Marseille) follows a large number of CCH patients, some of them have been treated with IMC as prophylactic treatment. The objective of this study was to describe the clinical features of chronic cluster headache responding to IMC.

Patients and methods

Patients

Patients from the headache center of La Timone hospital (Marseille) were included based on the ICHD-3 Beta codes from the consultation database. We selected all patients with a record of « chronic cluster headache » from their physician during a consultation between January 2007 and December 2018. We included all patients with CCH or probable CCH according to ICHD-3 Beta edition criteria [3] at the first consultation or during follow-up. We excluded patients with misclassification and/or missing medical records.

Among the cohort of CCH, we systematically recorded all the prescriptions of IMC as a prophylactic treatment during the follow up, and even before when possible. The response to IMC was defined by a 50% or higher reduction in attack frequency as it was done in other studies in CH [10]. No minimal dosage was required. We observed the initial effectiveness. We didn't report the delay to the response nor its duration in time. The complete response was defined by the disappearance of the attacks. The non-responder patients must have received 100 mg or more per day during at least 7 days and show no reduction up to 50% of the attack frequency. The treated patients who did not meet these definitions were classified "undefined status".

Because this was deemed meaningful in line with the *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials guidelines* [17], we also decided to describe the reduction by 30% of the attacks frequency or pain intensity during attacks. For the patient suffering from interictal dull pain[18], its improvement more than 30% was also described.

Methods

Data has been collected from medical records (paper files and computerized records). For each patient, the physician filled a questionnaire reporting clinical, paraclinical and therapeutic data during the first consultation. For patients who had an IMC prescription during the follow-up, we also noted clinical data they presented at that time. Most patients were then followed at least annually. Each consultation or phone call was reported in the medical file. The failure to follow up was defined by the absence of consultation for more than one year, or if it was mentioned that the patient decided to stop the follow-up.

All prophylactic CCH [4,7,8] treatments the patients received, before and during their follow up, were documented. We also reported the other nonspecific drugs prescribed for CCH patients outside the guidelines [4,7,8] such as carbamazepine, amitriptyline etc. Concomitant specific prophylactic treatments prescribed with IMC have been noted. The response to attack treatment as sub-cutaneous sumatriptan was defined by its ability to stop the attack.

Because IMC is not given to all CCH patient, we tried to identify which patients received this treatment by comparing the clinical characteristics of treated patients (at the time of prescription) with those of untreated patient (at the time of the first consultation). In the untreated population we exclude the patients who have a contraindication of IMC.

Data Security

The legal approval for the registry has been obtained from the CNIL as an internal study (French National Committee for Informatics and Liberty) under authorization No RGPD/AP-HM 2019-67.

Statistical analysis

Results were presented in means (\pm SD) for quantitative variables and numbers (percentages) for categorical variables. Categorical variables were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test (as appropriate), and quantitative variables were compared using Student t-test or Mann-Whitney U test (as appropriate). RStudio for Windows, version 1.1.463, was used for statistical analyses. All p-values < 0.05 were considered significant. The missing data was mentioned NS for Not Specified.

Results

The study consisted of 324 CCH patients. The clinical characteristics are displayed in Table 1 (*Clinical features of CCH*). The flow-chart of the study is shown in Figure 1. The population consisted of 121 females (37 %) and 203 males (63 %), the average age of onset was 33.92 years (± 14.71). About half of the patients had a chronic onset (48 %). The majority of patients were active smokers (64 %). All patients fulfilled the ICHD-3 Beta edition criteria, 77 % the certain form and 23 % the probable form. The average duration of follow-up was 1644.32 days (± 1688.98) i.e. about 4.5 years. Prophylactic CCH treatments received were: verapamil, lithium, IMC, topiramate, gabapentin, methysergide, steroids, sphenopalatine ganglion block, ipsi lateral greater occipital nerve block with steroids, occipital nerve stimulation, hypothalamic deep brain stimulation, CGRP anti bodies. No patient has been treated with valproic acid, baclofen, sphenopalatine ganglion stimulation, melatonin, warfarin, non-invasive vagus nerve stimulation or botulinum toxin. 105 (32 %) patients received IMC as a prophylactic treatment.

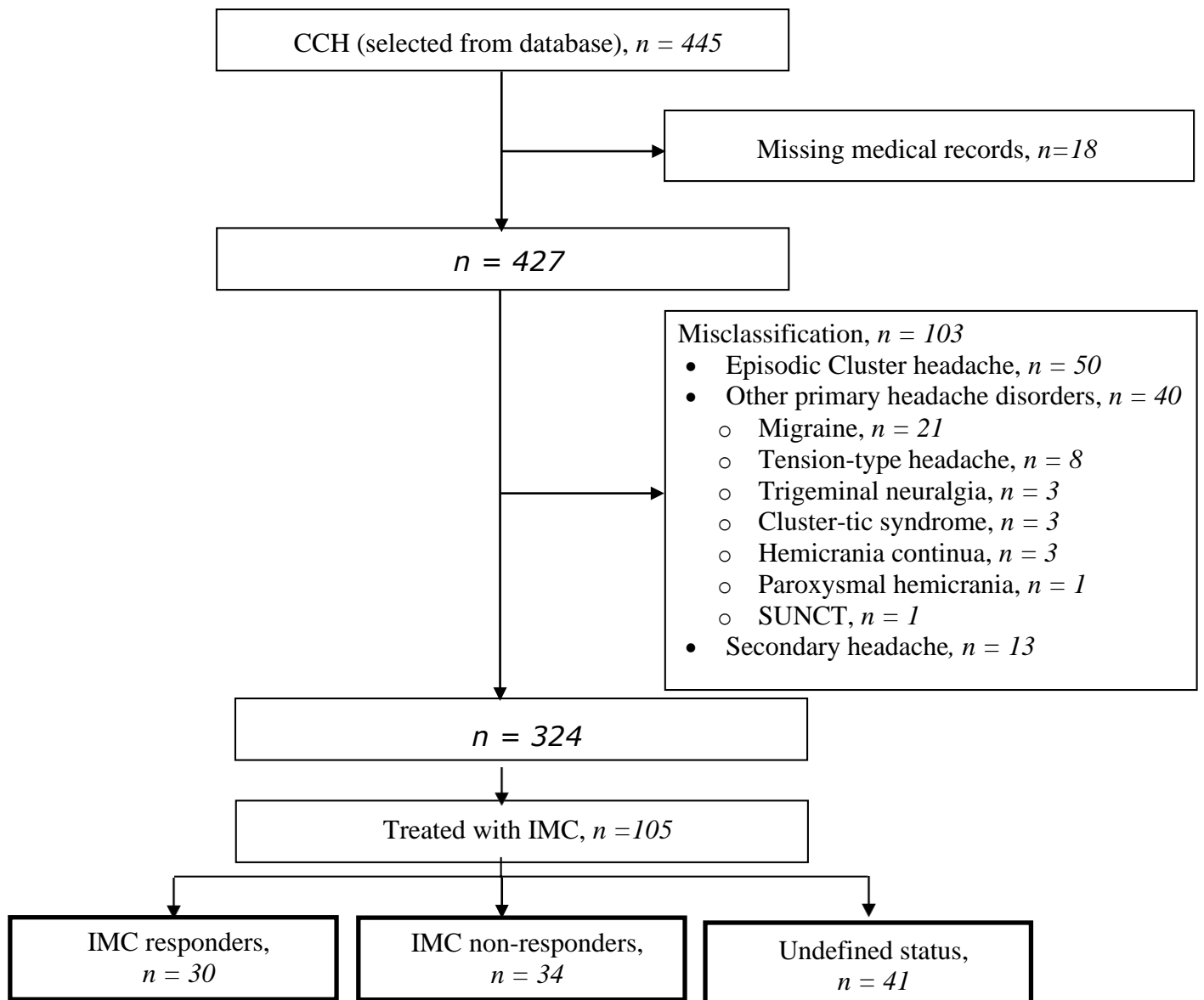


Figure 1 Flow Chart

CCH: Chronic cluster headache

SUNCT: Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing

IMC: Indomethacin

| Patient/headache characteristics | n (patients) or mean \pm SD (range) |
|---|---|
| Gender: male/female | 203/121 |
| Age at onset (years) | 33.92 (\pm 14.71) |
| Age at first consultation in headache department (years) | 42.54 (\pm 13.95) |
| Smoking | |
| Active | 208 |
| weaned | 30 |
| Passive | 10 |
| None | 48 |
| NS | 28 |
| Onset | |
| Chronic onset | 156 |
| Initial episodic form | 145 |
| NS | 23 |
| Duration between first consultation in headache department and CH onset (years) | 3.58 (\pm 5.56) |
| Ipsilateral | |
| Number of cranial autonomic symptoms | 2.10 (\pm 0.95) |
| conjunctival injection and/or lacrimation | 273 |
| nasal congestion and/or rhinorrhea | 245 |
| Eyelid edema | 42 |
| forehead and facial sweating | 14 |
| Miosis and/or ptosis | 97 |
| CH attacks frequency (N per day) | |
| Average | 2.64 (\pm 1.8) |
| Maximum | 3.73 (\pm 2.37) |
| Minimum | 1.56 (\pm 1.60) |
| Mean headache duration (minutes) | 135.25 (\pm 352.07) |
| Restlessness or agitation | 152 |
| Circadian pattern | 145 |
| Presence of interictal dull pain | 82 |
| Indomethacin Contraindications | |
| At least 1 contraindication | 21 |
| Absence of contraindication | 303 |

Table 1 Clinical Features of CCH (n=324)

NS: Not specified.

Among the treated patients (105), 34 (32 %) patients were non-responders, responding status was undefined for 41 patients (39 %). 30 patients were responders (29 %): 12 patients (11 %) had an initial complete response and 18 patients (17%) had a reduction of attack frequency by more than 50%.

The responders (30) comprised 18 women (60 %) and 12 men (40%), they had on average 44.89 years (± 12.88) at the IMC prescription. They all fulfilled the ICHD-3 Beta criteria, 22 with certain CCH (73 %) and 8 with probable CCH (27 %). About half of them suffered from interictal dull pain: 14 patients (47%). At the time of prescription, patients presented on average 3.13(± 1.99) attacks per day. They received on average 1.9 (± 1.66) specific CH drugs before IMC. Most of them had received verapamil (73 %) and topiramate (43 %) before IMC, and in fewer cases lithium (30%) and oral steroids (23 %). Other treatments had been rarer: gabapentine 10%, methysergide 6%, sphenopalatine ganglion block 3%, lateral greater occipital nerve block with steroids 17%. Only 3 patients (10 %) had an IMC prescription in the past (as a prophylactic or attack treatment). The minimal effective dose was, on average, 86.11 mg per day (± 48.72). Most of the patients had a co-prescription with specific's CCH drugs (53%). 87 % received a co- prescription by Proton pump inhibitor (PPI) prophylaxis. 16 (53%) patients presented adverse effects including 14 patients (87%) concerning the digestive system. We observed treatment discontinuation in 19 responders. Several reasons are possible: loss of effectiveness (27 %), side effects (27%), prescription of incompatible treatment or appearance of a contraindication (13%), and improvement of the condition (10%). Regarding the latter reason, the improvement allowed the treatment to be stopped because patients had very few attacks or were ironed in episodic form. Treatment was ongoing at the last follow-up for 11 patients (37%). Clinical features of the responders are reported in Table 2.

Regarding the 34 non-responders, they received on average 124.75 mg (± 51.06) IMC per day during on average 98.71 days (± 222.83).

| | Complete responders (12) <i>n or mean ± SD</i> | 50% reduction of attacks frequency (18) <i>n or mean ± SD</i> |
|---|---|--|
| Gender male/ female | 3/9 | 9/9 |
| Age at onset (year) | 38.22 (± 12.98) | 38.89 (± 14.02) |
| Age at first consultation in headache department (year) | 41.73(± 11.51) | 46.94(± 13.62) |
| Smoking | | |
| Active | 5 | 11 |
| weaned | 2 | 2 |
| Passive | 2 | 1 |
| None | 2 | 2 |
| NS | 1 | 0 |
| Onset | | |
| Chronic onset | 8 | 9 |
| Initial episodic form | 4 | 7 |
| NS | 0 | 2 |
| Duration between first consultation in headache department and CH onset (years) | 3.54 (± 3.48) | 8.08 (± 6.45) |
| Number of ispi lateral cranial autonomic features | 2.16 (± 1.27) | 2 (± 1.12) |
| Conjunctival injection and/or lacrimation | 8 | 14 |
| nasal congestion and/or rhinorrhea | 9 | 12 |
| Eyelid edema | 2 | 2 |
| Forehead and facial sweating | 1 | 1 |
| Miosis and/or ptosis | 6 | 5 |
| CH attacks frequency (N per day) | | |
| Average | 3.09 (± 2) | 3.12 (± 2) |
| Maximum | 4.14 (± 2.57) | 4.13 (± 2.58) |
| Minimum | 2.21 (± 2.14) | 2.27(± 2.13) |
| Mean Headache duration (minutes) | 201.38 (± 555.38) | 205.75 (± 563.83) |
| Restlessness or agitation | 7 | 6 |
| Presence of Interictal dull pain | 5 | 9 |
| ICHD-3 beta criteria: certain/ probable | 9/3 | 13/5 |
| Number of specific CCH prophylactic drugs the patient received before the indomethacin prescription: | 1.87 (± 1.70) | 2.14 (± 1.82) |
| Verapamil | 6 | 16 |
| Lithium | 2 | 7 |
| Topiramate | 4 | 9 |
| The initial prescription dose (mg) | 114.58 (± 50.51) | 101.39 (± 39.73) |
| The Maximal prescription dose (mg) | 137.5 (± 73.46) | 119.44 (± 46.62) |
| The minimal effective dose (mg) | 93.75 (± 65.82) | 81.94 (± 39.11) |
| Minimal Prescription duration (days) | 600.27(± 1064.43) | 452.94 (± 356.98) |
| Co-prescription of CCH specific treatment | 6 | 10 |
| Side effects of Indomethacin | 6 | 10 |
| Digestive | 6 | 8 |
| Others (visual symptoms, headache) | 0 | 2 |

Table 2: Clinical features of IMC-responders (30 patients) NS: Not Specified

Regarding to the 30 % improvement, reduction of the attack frequency by more than 30 % was seen in 5 patients (4%). Reduction of pain attack intensity was described by 12 patients (11%). The improvement of the interictal dull pain for those who were suffering from it was observed in 6 patients (5%). 8 patients (7 %) showed an improvement of the intensity of the pain (attack or interictal dull) without any reduction of the attack frequency. In total 47 (45 %) patients showed an improvement of at least 30%.

There was statistical significant results ($p < 0.05$) between patients treated with IMC (IMC group: 105 patients) and untreated population without contraindication to IMC (control group: 200 patients). IMC was prescribed more among women, with 29 % of women in the control group compared to 54 % women in the IMC group. IMC group was less likely to smoke: 77 % of the control group were active smokers compared to 55 % for the IMC group, and conversely no tobacco consumption was observed in 10 % of the control group compared to 29 % for the IMC group. IMC group was more likely to have a chronic onset, 64 % for 44 % in the control group, and a later onset, on average at 36.44 years (± 12.95) for 32.40 years (± 14.83) in the control group. Interictal pain was more often reported by the IMC group: 40 % for 16 % in the control group. The IMC group had on average more attacks per day: 2.97 attacks per day (± 1.91) than the control group: 2.51 attacks per day (± 1.74). The IMC group received in total, at the last follow-up, more prophylactic treatments (specifics and nonspecific) than the control group: on average the IMC group received in total 6.75 (± 3.12) for only 3.30 (± 2.70) in the control group. We observed that the IMC group has been more treated with lithium (19 % VS 47%) and with topiramate (27 % VS 49 %). No patient has been treated beforehand with surgery or CGRP antibodies. The IMC group responded less to subcutaneous sumatriptan (81% VS 93 %) as an attack treatment.

The majority of patients in our population was treated with IMC capsule 25 mg (77%). The sustained release form was prescribed to fewer patients (13 %), and 2 patients received both. Even rarer, the suppository has been prescribed to 4 patients only. The prescription of IMC was done on average 7.18 year (\pm 7.53) after the onset (CH). The average maximum dosage prescribed was 125 mg (\pm 50.87) daily. No patient received more than 200 mg daily.

On the 105 treated patients we could describe 5 mains reasons why IMC was chosen as a prophylactic treatment: as a diagnostic test (26%), because of the lack of other therapeutics left (47%), because of the knowledge of previous effectiveness of IMC (6%), because of the presence of an interictal dull pain (20%), because the patients should receive NSAID for others reasons (6%). In this last case, it was the presence of another pathology sensitive to NSAIDs, such as inflammatory rheumatic diseases, that motivated the choice of this molecule, without necessarily having any notion of efficacy beforehand on CH.

Discussion

The epidemiology of our CCH population corresponds to that described in literature, more prevalent in men and in smokers and typically beginning around 30 years of age [1,2,18,19]. In our study we followed the French guidelines for diagnosis and treatment of CH (French Headache society [4]), as we can see by the prescription of Verapamil and then Lithium in first line treatment.

Regarding the scientific literature about CH and IMC, Prakash et al [14], in a review, reported 13 articles [12,20–22] describing 24 CH patients responding to IMC and added 4 new cases. The initial response were in most cases reported complete. Since, Bordini et al [15] in 2016, have not reported any new published article. An oral presentation by Lisotto in 2015 [23] reported one new case of a CCH patient responding absolutely to IMC. In total, only 13 CCH responding to IMC were reported in literature in 2019. On the other hand, IMC's presumption of inefficiency was also poorly documented, Prakash [14] and Bordini [15] in their reviews only mention 2 articles. The first one, written by Sjaastad and Dale in 1974 [24] was about chronic paroxysmic hemicrania and mentioned 10 cases of CH unresponsive to IMC, but without any details of IMC use in the CH patients. The second one, by Antonaci et al [25] published in 2003 was an open label study in 18 patients with ECH treated with 100 mg intra-muscular twice a day during 48 hours and reported a negative response. In this situation, the fact that we showed in our IMC group that 29 % patients were responders and 11 % had a complete initial response (11%), could affirm the role of IMC as a therapeutics option for the management of CCH. It should also be noted, although this is not our primary endpoint, that 47 % of treated patients showed an improvement of at least 30% (decreased pain and / or attack frequency).

In this study, we obtained an IMC group statistically different from non-treated CCH population. This selection bias strongly impacts the clinical features we observed in IMC-responders. Because of this bias, we probably underestimated the number of potential responders by treating the more severe, more refractory patients as we could see in the results: higher attack frequency, chronic onset, more previous treatment, interictal dull pain. This is characteristic of the local practice, and we observed that IMC is usually used as the last chance treatment before surgery in severe patients or if the patient has an interictal dull pain. In front of this interictal dull pain, although common in CCH [18], the clinician could evoke the diagnosis of hemicrania continua, especially in women, and prescribed IMC as diagnosis test.

We observed a majority of women in the IMC group (54 %), in disconnect with their frequency in the CCH population (37 %). It is possible that clinicians more easily question the diagnosis of CCH in these patients in favor of another TACs. The epidemiology of TACs indeed describe a gender ratio in favor of women for HPC and HC [26,27] while this is not the case for CCH [14].

As Matharu et al [28] and Prakash et al [14] argued, paroxysmic hemicrania and CH can be clinically indistinguishable; and because some clues suggest that cluster headache, PH and hemicrania continua might share a common pathophysiology, they recommended that all patients with TACs should have a trial of IMC at the start of the treatment to detect the IMC sensitive group, or in all cases before CH surgery. We agree with this point. We add that CCH patients without any diagnosis doubt should also have a trial because they could respond, some are their clinical features. Furthermore, a complete response to IMC is not an exclusion criterion for CCH [1,29].

Prakash et al[14], according to the observation of 28 cases CH responding to IMC, affirm its efficiency in CH at high dose (≥ 300 mg daily) and would need a delay between 1 and 2 weeks. We cannot discuss the delay mentioned by Prakash because we did not report it. Regarding the dosage, however, we observed that the effective dose in responder patients is much lower: on average 86 mg per day. As Prakash suggests, maybe higher doses are needed for the non-responder patients to show an improvement. In our treated CCH patients, the non-responder patients received only on average 125 mg daily during on average 3 months, which could lead to an underestimation of the response.

The effect of the co prescription of IMC with other specific prophylactic treatments observed in our population could not be studied, so we ignored its effect on its effectiveness, its tolerance and its effective dosage.

Tolerability remains one of the major concerns with IMC. Adverse effects were one of the first cause of treatment discontinuation in the responders (27%). The main adverse effects of IMC are gastrointestinal symptoms [15]. More than half of the responders had adverse effects (53%), mostly digestive despite the prophylactic prescription of a PPI to 87 % of patients. This prescription in primary prevention in our treated population has been wider than what The French national authority for Health recommends: to prescribe PPI with NSAIDs only in high risk patients (over 65, with a history of gastric ulcer or duodenal, when combined with anti-aggregant or steroids). But smoking is also known as a risk factor for gastrointestinal ulcer [30–32]. In our treated population, 55% of patients were smokers. Given these observations, we support a broad prophylactic prescription of PPI with IMC [32,33].

Because most of our patients received the capsule form (25 mg), we cannot judge differences in effectiveness between galenics. Also, we can only make recommendation on this form.

At the sight of the results, we recommend an IMC test in CCH patients regardless of their clinical features. The resort to IMC should be considered earlier in the patient care and not only reserved to refractory patients. In the CCH prophylactic treatment management, French guidelines[4] recommend Verapamil as first line therapeutic, then Lithium in second line treatment. Other treatments can be tried then in third line (low level of evidence). IMC comes to broaden the spectrum of third line treatment in CCH. IMC could also be useful as an alternative treatment in case of contraindications to Verapamil or Lithium. The short time of action (1 to 2 weeks) allows rapid testing, for example, while waiting for the pretherapeutic assessment for lithium. Because the responders group needs on average less than 100 mg daily and because chronic disease means a long-term prophylactic treatment and the treatment toxicity increases with the dose, we suggest not to use higher dosage than 150 mg / day. However, studies would be needed to define the optimal dosage.

This is the largest cohort of the chronic form of CH responding to IMC until this day. This retrospective observational cohort study helps to understand the interest of IMC in the management of CCH patients. Extensive pharmacological controlled trials should provide data on a large population of patients to identify responder and non-responder patients with CCH.

Conclusion

Chronic cluster headache as an IMC -resistant headache disorder is not true anymore. Chronic Cluster Headache can respond to IMC even at lower doses than previously reported. IMC comes to broaden the spectrum of CCH third line treatments and can also be useful in alternative to Verapamil or lithium in case of contraindications. Because there are borders forms in TACs, IMC finds its interest as a diagnostic test. We recommend that all patients with CCH should have a trial of IMC before CH neurosurgery. Studies would be needed to define the optimal IMC dosage, we hope that our study will act as catalyst for pharmacological research.

Clinical implications

- In this observational study, conducted in a tertiary care specialist headache center in France, 29 % of Chronic Cluster Headache (CCH) responded to Indomethacin (IMC), including 11 % of complete responders.
- CCH respond to IMC even at lower doses than previously reported (on average 86 mg/day).
- Adverse effects were mostly digestive (87 %). They were one of the first cause of treatment discontinuation in the responders (27%). We highly recommend PPI prophylaxis for patient at risk for gastro-intestinal complications.
- We recommend IMC as a third line alternative treatment, last chance treatment or for borders forms.

Article en français. Caractéristiques cliniques des algies vasculaires de la face chronique répondant à l'indométacine.

Résumé

CONTEXTE : L'indométacine en tant que traitement de fond est considérée comme inefficace dans les algies vasculaires de la face (AVF) chroniques, alors qu'il y a plusieurs cas rapportés dans la littérature dans lesquels l'indométacine a été efficace. L'objectif de cette étude est de décrire, dans une cohorte de patients, les caractéristiques cliniques des AVF chroniques répondant à l'indométacine.

METHODE : Il s'agit d'une étude menée dans un centre de soins tertiaires spécialisé dans les céphalées en France. Les patients sélectionnés ont consulté entre janvier 2007 et décembre 2018. Nous avons inclus ceux qui remplissaient les critères ICHD-3-beta pour l'AVF chronique et exclu ceux présentant une erreur de classification. Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux. Nous avons relevé toutes les prescriptions d'indométacine en tant que traitement de fond. Nous avons décrit les caractéristiques cliniques des patients présentées lors de la première consultation dans le service et lors de la prescription de l'indométacine. Les répondeurs sont définis par une réduction de plus de 50 % de la fréquence des crises. La réponse complète est définie par la disparition des crises. Les non répondeurs devaient avoir reçu au moins 100 mg par jour pendant une semaine.

RESULTATS : L'étude a porté sur 324 patients AVF chroniques ; 121 femmes (37 %) et 203 hommes (63 %) avec un âge de début moyen à 33.93 (\pm 14.71) ans. 105 patients ont été traités par l'indométacine. 30 (29 %) ont été répondeurs : 12 (11 %) ont eu une réponse complète. Les répondeurs sont composés de 18 femmes (60 %) et de 12 hommes (40%) et ont en moyenne 44.89 (\pm 12.88) ans. La dose minimale efficace a été de 86.11 (\pm 48.72) mg par jour. 34 (32 %) patients ont été non répondeurs.

CONCLUSION : Cette étude montre l'intérêt de l'indométacine chez les patients AVF chroniques. Nous recommandons l'indométacine en traitement de troisième ligne.

Introduction

L'algie vasculaire de la face (AVF) est une céphalée primaire caractérisée par une douleur sévère strictement unilatérale, accompagnée de signes autonomiques parasympathiques crâniens ipsilatéraux et/ou d'une agitation motrice[1]. L'AVF est la plus commune des céphalées trigémino-autonomiques (CTA) avec un taux de prévalence estimé à 1 sur 1000 [2]. Elle se présente sous une forme épisodique et sous une forme chronique. La forme chronique est définie par l'absence de rémission ou par des rémissions durant moins d'1 mois par an (critères d'édition ICHD-3 beta)[3]. Dix à quinze pour cent des patients souffrent de la forme chronique [2].

Si on examine les recommandations américaines « American Headache society guidelines » [7] pour le traitement de l'algie vasculaire, on se rend compte qu'il y a très peu de médicaments prophylactiques qui obtiennent de bons grades de recommandations . Ces grades sont fondés sur le niveau de preuve démontré par les résultats des essais cliniques. Même le vérapamil qui est le pilier du traitement prophylactique selon les recommandations européennes [8] n'a obtenu que le niveau C (éventuellement efficace), parce qu'il manque des essais randomisés contrôlés en double aveugle [9,10]. De plus, comme la plupart des essais ont été effectués pour la forme épisodique plus commune, formuler des recommandations pour le traitement des AVF chroniques est loin d'être facile. L'AVF chronique est une maladie handicapante ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients [5,6]. Les traitements non invasifs sont souvent insuffisants dans la gestion des AVF chroniques [11].

Les caractéristiques cliniques et la pathophysiologie des hémicrâniées paroxystiques chroniques (CPH) et des hémicrâniées continues (HC) chevauchent celles de l'AVF chronique [1,12]. CPH et HC répondent tous deux d'une manière absolue à l'indométacine [1] (IMC), un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien.

Comme Bordini et al l'ont résumé [13], l'indométacine est un puissant inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, elle inhibe également sélectivement le récepteur de la prostaglandine couplé à l'adényl-cyclase dans le muscle lisse des vaisseaux cérébraux, elle inhibe ainsi la vasodilatation médiée par le monoxyde d'azote. En plus de ses propriétés anti-inflammatoires, l'indométacine peut provoquer une vasoconstriction, diminuer la pression du liquide céphalo-rachidien, diminuer la vitesse d'écoulement du sang, inhiber l'activation du système trigémino-vasculaire et abaisser les niveaux de CGRP et VIP dans les veines jugulaires. L'indométacine est connue pour avoir un bon passage hémato-méningé [16]. Ce traitement pourrait avoir un rôle dans la prévention des crises d'AVF par son action sur le système trigémino-vasculaire et sur la vasodilatation.

Or, l'indométacine est considérée comme inefficace chez les patients AVF chroniques, malgré son manque d'évaluation comme traitement de fond. Cette hypothèse n'est fondée que sur quelques rapports dans la littérature [13,14], alors qu'il y a plusieurs cas rapportés où l'indométacine a été efficace dans les algies vasculaires de la face chroniques [13,14]. Il faut ajouter qu'il n'y a jamais eu d'observations sur une cohorte de patients ni d'étude comparative.

L'objectif de ce travail est donc de décrire, dans une cohorte de patients suivis dans le centre de la douleur de l'hôpital de la Timone, Marseille en France, les caractéristiques cliniques des algies vasculaires de la face chroniques répondant à l'indométacine.

Patients et méthodes

Patients

Les patients inclus dans l'étude ont été les patients consultant au centre de la douleur à l'hôpital de la Timone à Marseille. L'inclusion a été faite sur la base du codage de la maladie rentré lors d'une consultation médicale dans la base de données de l'hôpital : nous avons sélectionné tous les patients avec le codage « Algie vasculaire de la face chronique » défini par leur neurologue, lors d'une consultation dans le centre entre janvier 2007 et décembre 2018. Nous avons inclus tous les patients souffrant d'AVF chronique, certaine ou probable selon les critères ICHD-3 beta édition [3] à la première consultation ou pendant le suivi. Nous avons exclu les patients présentant une erreur de classification et/ou ceux dont le dossier médical manquait.

Parmi la cohorte de patients AVF chronique, nous avons enregistré durant le suivi systématiquement toutes les prescriptions de l'indométacine et avant le suivi, lorsque cela était possible. La réponse à l'indométacine a été définie par une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises, comme cela a été fait dans d'autres études concernant les AVF[10]. Aucun dosage minimal n'était nécessaire. Nous avons observé l'efficacité initiale. Nous n'avons pas documenté le délai de réponse ni son maintien dans le temps. La réponse complète est définie par la disparition des crises.

Les patients non répondeurs ont dû recevoir au moins 100 mg d'indométacine par jour pendant au moins 7 jours et ne pas montrer d'amélioration de plus de 50 % de la fréquence des crises. Les patients traités qui ne correspondent pas aux définitions « répondeurs » ou « non répondeurs » sont nommés « au statut indéfini ».

En cohérence avec la ligne de conduite des recommandations pour les essais cliniques traitant de la prise en charge de la douleur *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials guidelines* [17], nous avons décidé de décrire aussi les réductions égales ou supérieures à 30 % de la fréquence des crises ou de leur intensité. Pour les patients souffrant d'un fond douloureux entre les crises [18], l'amélioration de plus de 30 % a été décrite aussi.

Méthodes

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux (dossiers papiers et informatisés). Pour tous les patients qui consultent au centre de la douleur, leur neurologue remplit à la première consultation un questionnaire comprenant les données cliniques, paracliniques et thérapeutiques. La plupart des patients sont ensuite suivis au moins annuellement. Chaque consultation ou contact téléphonique est mentionné dans le dossier médical. Pour tous les patients AVF chroniques, nous avons décrit les caractéristiques cliniques qu'ils présentaient lors de la première consultation. Pour les patients ayant une prescription d'indométacine pendant le suivi, nous avons noté aussi les caractéristiques cliniques qu'ils présentaient lors de la prescription.

Les patients perdus de vue ont été définis par l'absence de consultation depuis plus d'un an ou s'il est mentionné dans le dossier que le patient a décidé d'arrêter son suivi dans le centre.

Les traitements prophylactiques spécifiques pour l'AVF [4,7,8] chronique que les patients ont reçus avant et pendant leur suivi ont été recueillis. Nous avons aussi relevé les autres traitements non spécifiques prescrits en prophylaxie pour l'AVF chronique en dehors des recommandations [4,7,8] comme la carbamazépine, l'amitriptyline, etc.

Les prescriptions de traitements prophylactiques spécifiques concomitantes avec celle de l'indométacine ont été notées. La réponse au traitement de crise par le sumatriptan sous cutané a été définie par sa capacité à faire céder la crise.

Parce que l'indométacine n'a pas été prescrite à tous les patients AVF chroniques, nous avons identifié la population traitée, en comparant avec celle non traitée. Dans cette dernière, nous avons exclu de l'analyse les patients présentant une contre-indication à l'indométacine. Nous avons comparé les caractéristiques cliniques des patients traités lors de la prescription avec les caractéristiques relevées pendant la première consultation des patients non traités.

Sécurité des données

L'enregistrement légal du travail a été obtenu par le CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) en tant qu'étude interne et enregistrée sous l'autorisation No RGPD/AP-HM 2019-67.

Analyse statistique :

Les résultats ont été présentés en moyennes (\pm écart type standard) pour les variables quantitatives et en nombres (pourcentages) pour les variables qualitatives.

Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test Chi2 ou le test de Fischer (le plus approprié) et les variables quantitatives ont été comparées en utilisant le test de Student -t ou le Mann-Whitney U test (le plus approprié). RStudio pour Windows, version 1.1.463, a été utilisé pour les analyses statistiques. Toutes les valeurs de $p < 0.05$ ont été considérées comme significatives. Les données manquantes sont mentionnées NS pour non spécifiées.

Résultats

L'étude a porté sur 324 patients AVF chroniques. Les caractéristiques cliniques de la population sont indiquées dans le tableau 3 (*Caractéristiques cliniques de la population AVF chronique*). Le diagramme de flux de l'étude est présenté en Figure 2. La population est composée de 121 femmes (37 %) et de 203 hommes (63 %) ; l'âge moyen du début de l'AVF est en moyenne de 33.92 années (± 14.71). Environ la moitié des patients ont présenté un début en forme chronique (48 %). La majorité des patients étaient des fumeurs actifs (64 %). Tous les patients remplissaient les critères ICHD-3 beta édition, 77 % en forme AVF certaine et 23 % en forme AVF probable. La durée moyenne du suivi a été de 1644.32 jours (± 1688.98) soit environ 4,5 ans. Les traitements de fond spécifiques de l'AVF chronique reçus par les patients ont été les suivants : vérapamil, lithium, indométacine, topiramate, gabapentine, méthysergide, corticoïdes oraux, attouchement du ganglion sphéno-palatinal, infiltration ipsilatérale du nerf grand occipital, stimulation du nerf occipital ipsilatéral, stimulation cérébrale profonde hypothalamique, anticorps anti -CGRP. Aucun patient n'a été traité par acide valproïque, baclofène, stimulation du ganglion sphéno-palatinal, mélatonine, warfarine, stimulation non invasive du nerf vague, toxine botulique. 105 (32 %) patients ont reçu une prescription d'indométacine en traitement prophylactique.

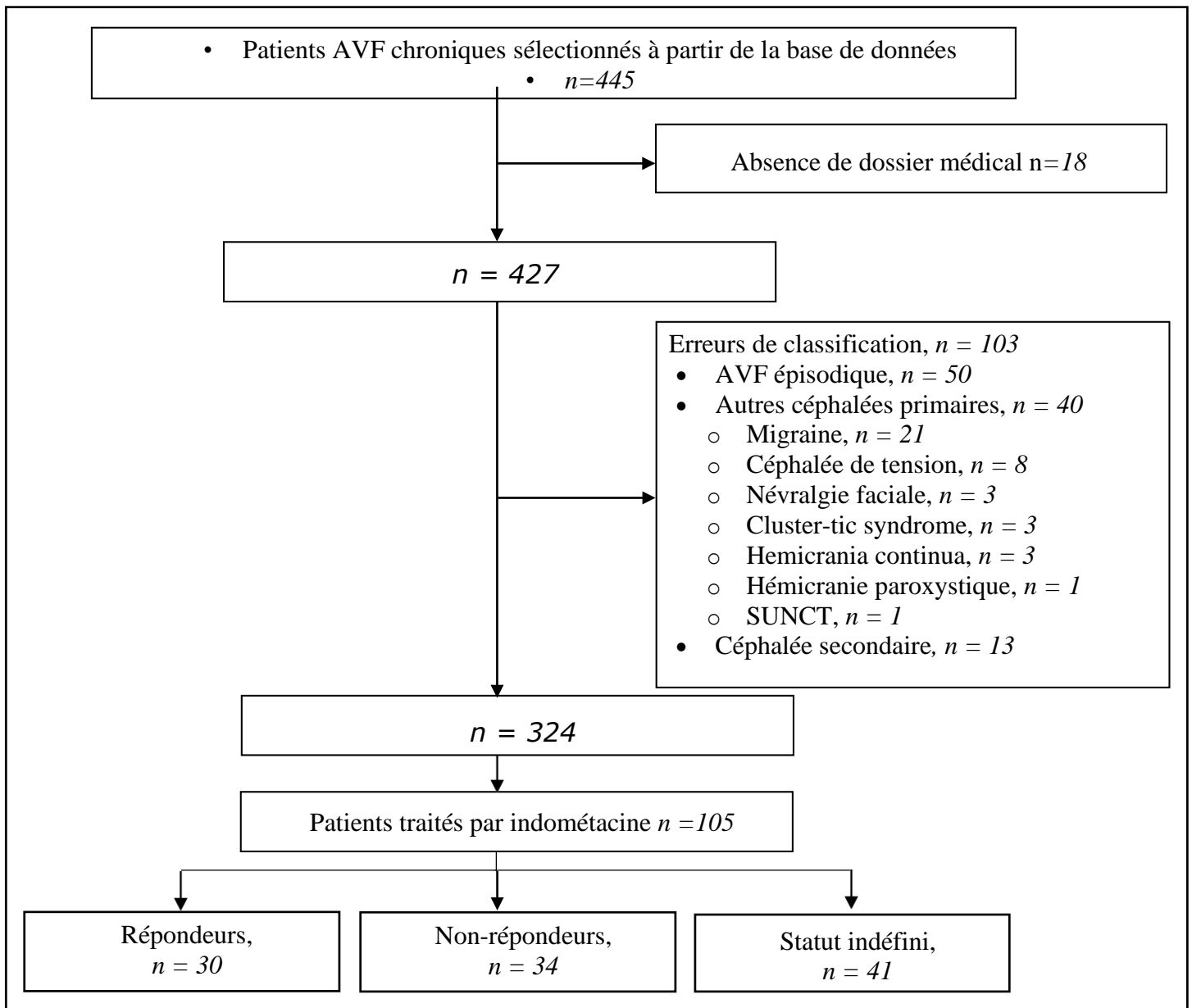


Figure 2 Diagramme de flux

AVF: Algie vasculaire de la face

SUNCT: Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing

| Patients / Caractéristiques des céphalées | N (patients) ou Moyenne ± écart type standard |
|---|--|
| Genre : Homme/Femme | 203/121 |
| Age de début (années) | 33.92 (± 14.71) |
| Age à la première consultation dans le centre de la douleur (années) | 42.54 (± 13.95) |
| Tabagisme | |
| Actif | 208 |
| Sevré | 30 |
| Passif | 10 |
| Aucun | 48 |
| NS | 28 |
| Début de l'AVF | |
| Forme chronique d'emblée | 156 |
| Forme épisodique initiale | 145 |
| NS | 23 |
| Durée entre la première consultation et le début de l'AVF (années) | 3.58 (± 5.56) |
| Signes autonomiques crâniens ipsilatéraux | |
| Nombre | 2.10 (± 0.95) |
| Injection conjonctivale et/ou larmolement | 273 |
| Congestion nasale et/ou rhinorrhée | 245 |
| Œdème de paupière | 42 |
| Sudation du front et de la face | 14 |
| Myosis et/ou ptosis | 97 |
| Fréquence des crises d'AVF (N par jour) | |
| Moyenne | 2.64 (± 1.8) |
| Maximum | 3.73 (± 2.37) |
| Minimum | 1.56 (± 1.60) |
| Durée moyenne des crises (minutes) | 135.25 (± 352.07) |
| Agitation ou sensation d'impatience | 152 |
| Horaires fixes quotidiens | 145 |
| Présence d'un fond douloureux entre les crises | 82 |
| Contre-indications à l'Indométacine | |
| Au moins une contre-indication | 21 |
| Absence de contre-indication | 303 |

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques de la population d'AVF chronique (n=324)

NS: Non spécifié

Parmi les patients traités (105), 34 (32 %) des patients ont été non répondeurs, le statut a été « non défini » pour 41 patients (39 %). Trente patients ont été répondeurs (29 %) parmi lesquels 12 patients (11 %) ont présenté une réponse complète initiale et 18 patients (17%) ont présenté une diminution de plus de 50 % de la fréquence des crises.

Les répondeurs (30) sont composés de 18 femmes (60%) et de 12 hommes (40%), ils avaient en moyenne 44,89 ans (± 12.88) à la prescription d'indométacine.

Ils remplissaient tous les critères ICHD-3 beta, 22 étaient en forme certaine (73 %) et 8 étaient en forme probable (27 %). Environ la moitié d'entre eux avaient un fond douloureux persistant entre les crises : 14 patients (47 %). Au moment de la prescription, les patients présentaient en moyenne 3.13 (± 1.99) crises par jour. Ils avaient reçu en moyenne 1,9 (± 1.66) traitements spécifiques de l'AVF avant l'indométacine. La plupart d'entre eux ont reçu le vérapamil (73 %) et le topiramate (43 %) avant l'indométacine, ils sont moins susceptibles d'avoir reçu du lithium (30 %) ou des corticoïdes oraux (23 %). Les autres traitements ont été plus rares : gabapentine 10 %, méthysergide 6 %, attouchement du ganglion sphéno-palatin 3 %, infiltration du nerf grand occipital homolatéral par corticoïdes 17 %. Seulement 3 patients (10 %) avaient eu une prescription d'indométacine dans le passé (en traitement de fond ou de crise). La dose efficace minimale de l'indométacine a été, en moyenne, 86,11 mg par jour ($\pm 48,72$). La plupart des patients ont reçu une co-prescription avec des médicaments spécifiques de l'AVF chronique (53 %). 87 % ont reçu une co-prescription prophylactique par inhibiteur de la pompe à protons. 16 (53 %) patients ont présenté des effets indésirables, touchant le système digestif pour 14 d'entre eux (87 %).

Nous avons observé un arrêt du traitement chez 19 répondeurs. Plusieurs raisons sont possibles : perte d'efficacité du traitement (27 %), effets indésirables (27 %), prescription d'un traitement incompatible ou apparition d'une contre-indication (13 %), amélioration clinique (10%). Pour cette dernière raison, l'amélioration a permis l'arrêt du traitement car les patients ne faisaient presque plus de crise ou alors ils étaient passés en forme épisodique. Le traitement était toujours en cours lors de la dernière consultation de suivi pour 11 patients (37%). Les caractéristiques cliniques des répondeurs sont rapportées sur le tableau 4. Les 34 non-répondeurs ont reçu en moyenne 124.75 mg (\pm 51.06) d'indométacine par jour pendant une durée en moyenne d'environ 98.71 jours (\pm 222.83).

| | Réponse complète (12) <i>N (patients) ou moyenne ± écart type.</i> | Réduction de plus de 50% des crises (18) <i>N (patients) ou moyenne ± écart type.</i> |
|---|--|---|
| Genre : Homme/Femme | 3/9 | 9/9 |
| Age de début (années) | 38.22 (± 12.98) | 38.89 (± 14.02) |
| Age à la première consultation dans le centre de la douleur (années) | 41.73(± 11.51) | 46.94(± 13.62) |
| Tabagisme | | |
| Actif | 5 | 11 |
| Sevré | 2 | 2 |
| Passif | 2 | 1 |
| Aucun | 2 | 2 |
| NS | 1 | 0 |
| Début de l'AVF | | |
| Forme chronique d'emblée | 8 | 9 |
| Forme épisodique initiale | 4 | 7 |
| NS | 0 | 2 |
| Durée entre la première consultation et le début de l'AVF (années) | 3.54 (± 3.48) | 8.08 (± 6.45) |
| Signes autonomiques crâniens ipsilatéraux | | |
| Nombre | 2.16 (± 1.27) | 2 (± 1.12) |
| Injection conjonctivale et/ou larmoiement | 8 | 14 |
| Congestion nasale et/ou rhinorrhée | 9 | 12 |
| Œdème de paupière | 2 | 2 |
| Sudation du front et de la face | 1 | 1 |
| Myosis et/ou ptosis | 6 | 5 |
| Fréquence des crises d'AVF (N par jour) | | |
| Moyenne | 3.09 (± 2) | 3.12 (± 2) |
| Maximum | 4.14 (± 2.57) | 4.13 (± 2.58) |
| Minimum | 2.21 (± 2.14) | 2.27(± 2.13) |
| Durée moyenne des crises (minutes) | 201.38 (± 555.38) | 205.75 (± 563.83) |
| Agitation et sensation d'impatience | 7 | 6 |
| Présence d'un fond douloureux entre les crises | 5 | 9 |
| Critères ICHD-3 beta : certain/ probable | 9 /3 | 13/5 |
| Nombre de traitements de fond spécifiques reçus avant la prescription d'Indométacine : | 1.87 (± 1.70) | 2.14(± 1.82) |
| vérapamil | 6 | 16 |
| lithium | 2 | 7 |
| topiramate | 4 | 9 |
| Posologie initiale (mg) | 114.58 (± 50.51) | 101.39 (± 39.73) |
| Posologie maximale prescrite (mg) | 137.5 (± 73.46) | 119.44 (± 46.62) |
| Posologie minimale efficace (mg) | 93.75 (± 65.82) | 81.94 (± 39.11) |
| Durée minimale de prescription (jours) | 600.27(± 1064.43) | 452.94 (± 356.98) |
| Co-prescription de traitements de fond spécifiques | 6 | 10 |
| Présence d'effets indésirables | 6 | 10 |
| Digestifs | 6 | 8 |
| Autres (symptômes visuels, céphalées) | 0 | 2 |

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des patients répondeurs (30) NS: Non spécifié

Quand nous observons l'amélioration de 30%, la réduction de la fréquence des crises a été observée pour plus de 30% chez 5 patients (4%). La baisse de l'intensité de la douleur des crises a été décrite chez 12 patients (11%). L'amélioration d'au moins 30 % du fond douloureux persistant entre les crises a été observée pour 6 patients (5 %). 8 patients (7 %) ont montré une amélioration seulement de l'intensité de leur douleur (fond douloureux ou crises) sans baisse de la fréquence des crises. Au total, 47 patients (45 %) ont montré une amélioration d'au moins 30%.

La comparaison entre la population traitée par indométacine (105 patients) et la population non traitée sans contre-indication à l'IMC (200 patients) a montré des différences statistiquement significatives ($p < 0.05$) :

- L'indométacine a été davantage prescrite aux femmes : nous avons observé 29 % de femmes dans la population non traitée contre 54 % dans le groupe traité.

- Il y avait moins de fumeurs chez les patients traités : le tabagisme actif était de 77 % dans la population non traitée contre 55 % dans le groupe traité et inversement, l'absence de tabagisme est observée pour 10% de la population non traitée pour 29% des patients traités.

- Les patients traités étaient plus nombreux à présenter d'emblée un début en forme chronique : 64 % pour 44 % dans la population non traitée et un début plus tardif, en moyenne à 36.44 ans (± 12.95) pour 32.40 ans pour les non traités.

- La présence d'un fond douloureux persistant entre les crises a été plus souvent rapportée par les patients traités : 40 % pour seulement 16 % dans la population non traitée. Et les patients traités présentaient en moyenne plus de crises par jour : 2,97 crises par jour (± 1.91) pour 2,51 crises par jour (± 1.74) pour les patients non traités.

- La population traitée a reçu au total à la date de la dernière consultation de suivi davantage de traitements de fond (spécifiques et non spécifiques) que la population non traitée : en moyenne les patients du groupe traité ont reçu un total de 6.75 traitements (± 3.12) pour seulement 3.30 (± 2.70) pour les patients du groupe non traité. Si nous regardons les résultats de plus près, nous observons que les patients ayant reçu l'indométacine ont été davantage traités au préalable par lithium (47 % contre 19 %) et par topiramate (49 % contre 27%). Aucun patient n'a été traité avant la prescription d'indométacine par une intervention chirurgicale ou par des anticorps CGRP.

Les patients traités répondent moins au traitement de crise par sumatriptan sous-cutané (81 % contre 93 %).

La majorité de nos patients a été traitée par la forme capsule 25 mg de l'indométacine (77 %), la forme à libération prolongée a été moins prescrite (13 %), 2 patients recevaient les 2 formes simultanément. La forme suppositoire plus rare a été prescrite seulement à 4 patients. La prescription d'indométacine a été donnée 7.18 ans (± 7.53) en moyenne, après le début de la maladie. La posologie maximale moyenne prescrite a été de 125 mg (± 50.87). Aucun patient n'a reçu plus de 200 mg par jour.

Sur les 105 patients traités par indométacine, nous avons pu remarquer 5 grandes raisons quant au choix de cet antiinflammatoire en tant que traitement de fond : comme test diagnostique (26 %), à cause de l'absence d'autre traitement de fond prescriptible (47 %), à cause de la présence d'un fond douloureux persistant entre les crises (20%), à cause d'une indication d'AINS pour une autre raison (6 %). Dans ce dernier cas, on ne connaissait pas l'efficacité préalable de cette classe de molécule sur l'AVF. C'est la présence d'une autre pathologie sensible aux AINS comme les pathologies inflammatoires rhumatismales qui a motivé le choix de l'indométacine.

Discussion

L'épidémiologie de notre population d'AVF chronique correspond à ce qui a été décrit dans la littérature à ce sujet : plus fréquente chez les hommes et chez les fumeurs avec, typiquement, un âge de début se situant autour de 30 ans. [1,2,18,19]. Dans notre étude, nous avons observé que les recommandations françaises [4] de traitement des AVF ont été suivies dans le choix du vérapamil puis du lithium comme traitements de première ligne.

En ce qui concerne la littérature scientifique au sujet des AVF et de l'indométacine, Prakash, dans sa revue de la littérature, a rapporté 13 articles [12,20–22] décrivant 24 patients AVF qui répondaient à l'indométacine et il a ajouté 4 nouveaux cas. La réponse initiale était dans la plupart des cas rapportés, complète. Depuis, Bordini [13], en 2016, ne rapporte pas de nouveaux cas. Lisotto [23] dans une présentation orale en 2015 a décrit un nouveau cas d'un patient AVF chronique présentant une réponse complète. Au total, en 2019, seulement 13 cas d'AVF chroniques répondant à l'indométacine ont été rapportés. Mais la présomption d'inefficacité de l'indométacine est pauvrement documentée. Prakash [14] et Bordini [13] dans leurs revues n'ont mentionné que deux articles. Le premier écrit par Sjaastad et Dale [24] en 1974 au sujet des hémicrânes paroxystiques chroniques mentionnait 10 cas d'AVF non répondeurs à l'indométacine, sans détailler son utilisation chez ces patients. Le second, publié en 2013 par Antonaci et al [25] est une étude ouverte portant sur 18 patients AVF en forme épisodique, traités par 100 mg d'indométacine en intramusculaire 2 fois par jour pendant 48 heures sans réponse. Par rapport à l'état actuel de la littérature, dans l'étude de notre cohorte d'AVF chroniques, si 29 % des patients traités ont répondu à l'indométacine en traitement de fond et ont pu avoir pour 11 % une réponse initiale complète, nous pouvons affirmer que l'indométacine a sa place en tant que traitement de fond dans la prise en charge des patients AVF chroniques.

Il faut noter aussi, bien que ce ne soit pas notre critère de jugement principal, que 47% des patients traités ont montré une amélioration d'au moins 30% (diminution de la douleur et/ou de la fréquence des crises).

Dans cette étude, nous avons obtenu une population de patients traités par l'indométacine significativement différente de la population non traitée d'AVF chroniques. Ce biais de sélection influence fortement les caractéristiques cliniques observées chez les répondeurs. A cause de ce biais, nous avons probablement sous-estimé les répondeurs potentiels en traitant seulement les cas les plus sévères et les plus réfractaires aux traitements de fond comme nous avons pu le voir dans les résultats : fréquence des crises, nombre de traitements antérieurs, début en forme chronique d'emblée, douleur entre les crises. Cela permet d'éclairer la pratique locale qui consiste à utiliser l'indométacine, soit comme le « traitement de la dernière chance » pour les patients sévères avant la chirurgie, soit pour les patients qui présentent un fond douloureux persistant entre les crises. Devant la présence de ce fond douloureux bien que commun dans les AVF chroniques[18], le clinicien a pu évoquer un diagnostic d'hémicrania continua, notamment chez les femmes et prescrire l'indométacine en tant que test diagnostique. On observe une majorité de femmes dans le groupe traité (54%), à l'inverse de leur fréquence dans la population globale des AVF chroniques (37 %). Il est possible que le clinicien remette plus facilement en question le diagnostic d'AVF chronique chez les femmes en faveur d'une autre céphalée trigémino autonome (CTA) car l'épidémiologie des CTA décrit un sexe ratio en faveur des femmes pour les hémicrânies paroxystiques et les hemicrania continua[26,27], ce qui n'est pas le cas pour ces algies vasculaires chroniques de la face[18].

Comme Matharu et al [28] et Prakash et al [14] le soutiennent, l'hémicrânie paroxystique et l'AVF sont parfois difficiles à distinguer; les AVF, les hémicrânies paroxystiques et l'hemicrania continua pourraient partager la même physiopathologie, ils recommandent donc de donner en essai à tous les patients présentant une céphalée trigémino-autonomique de l'indométacine dans les débuts de leur prise en charge ou dans tous les cas avant la chirurgie, de façon à identifier le groupe sensible à l'indométacine. Nous sommes d'accord sur ce point. Nous ajouterons qu'il faudrait faire un essai, sans remettre en cause le diagnostic, sur toutes les AVF chroniques car elles peuvent y répondre. De plus, une réponse complète à l'indométacine n'est pas un critère d'exclusion pour le diagnostic d'une AVF chronique [1,29].

Prakash et al [14], suite à l'observation des 28 cas d'AVF répondant à l'indométacine affirment son efficacité dans l'AVF à forte dose (≥ 300 mg par jour) avec un délai de réponse de 1 à 2 semaines. Au sujet du dosage, nous observons que la dose efficace chez nos répondeurs est bien plus basse : en moyenne 86 mg par jour. Comme le défend Prakash, pour obtenir une amélioration, une dose plus importante est peut-être nécessaire chez les non répondeurs. Dans notre population traitée, les patients non répondeurs n'ont reçu en moyenne que 125 mg par jour pendant environ 3 mois, ce qui a pu entraîner une sous-estimation des réponses. Quant au délai d'action de l'indométacine mentionné par Prakash et al, nous ne pouvons pas en discuter car nous ne l'avons pas décrit dans notre étude.

L'effet de la co-prescription d'autres traitements de fond spécifiques avec l'indométacine observée dans notre cohorte n'a pas pu être étudié. Ainsi ignorons-nous son effet sur son efficacité, sa tolérance et sa dose efficace.

La tolérance reste une des préoccupations majeures avec l'indométacine. Les effets indésirables sont une des premières causes d'arrêt de traitement chez les réponders (27 %). Les principaux effets indésirables sont gastro-intestinaux [13]. Plus de la moitié des réponders ont eu des effets secondaires (53 %) la plupart digestifs, malgré la prescription préventive d'un IPP (inhibiteur de la pompe à protons) à 87 % des patients. La prescription d'IPP en prévention primaire dans notre population traitée est plus large que ce que recommande la haute autorité de santé (HAS) (une prescription d'IPP avec les AINS seulement aux patients avec un risque élevé : plus de 65 ans, antécédents d'ulcères gastriques ou duodéal, en cas de co-prescription d'une anti-agrégant ou corticoïdes). Mais le tabac est aussi connu comme un facteur de risque d'ulcère gastro-intestinal[30,31]. Dans notre population traitée, 55% des patients étaient fumeurs. Devant ces informations, nous supportons une prescription large des IPP avec l'indométacine.

Parce que la majorité des patients traités (77%) ont reçu la forme à libération immédiate (25 mg), nous ne pouvons juger des différences d'efficacité entre les galéniques. Nous ne pouvons donc émettre des recommandations que sur la forme à libération immédiate.

A la vue des résultats, nous recommandons d'essayer l'indométacine chez les patients AVF chroniques, quelles que soient leurs caractéristiques cliniques. La place de l'indométacine devrait être plus précoce dans la prise en charge des patients et elle ne devrait pas seulement être prescrite à des patients réfractaires. En terme de stratégie des traitements de fond dans l'AVF chronique , les recommandations françaises[4] recommandent en première ligne le vérapamil puis en seconde ligne le lithium. Les autres traitements peuvent ensuite être essayés en troisième ligne (faible niveau de preuves). L'indométacine vient élargir le spectre des traitements de troisième ligne.

L'indométacine peut aussi être utile en tant que traitement alternatif au vérapamil ou au lithium en cas de contre-indications. Son court délai d'action (1 à 2 semaines) permet de réaliser l'essai rapidement, par exemple, pendant l'attente du bilan pré thérapeutique du lithium. Parce que le groupe des répondeurs a besoin en moyenne de moins de 100 mg par jour, parce qu'une maladie chronique signifie des traitements de fond prolongés et parce que la toxicité du traitement augmente avec les doses, nous suggérons de ne pas utiliser des doses supérieures à 150 mg par jour. Cependant, des études sont nécessaires pour définir la posologie optimale.

La force de cette étude est d'avoir la plus grande cohorte d'AVF chroniques répondant à l'indométacine jusqu'à ce jour. Même si ce n'est pas un essai randomisé, cette étude de cohorte observationnelle rétrospective permet de comprendre l'intérêt de l'indométacine dans le traitement des patients AVF chroniques.

Des essais cliniques contrôlés et randomisés devraient fournir des données sur une large population, pour pouvoir identifier les patients AVF chroniques répondeurs ou non-répondeurs.

Conclusion

Grâce à cette étude, nous pouvons affirmer que l'AVF chronique n'est plus une céphalée résistante à l'indométacine, puisqu'elle répond à cet anti-inflammatoire même à des doses plus basses que celles précédemment rapportées dans la littérature. L'indométacine vient élargir le spectre des traitements de fond de troisième ligne de l'AVF chronique. L'indométacine peut aussi être utile comme alternative au vérapamil ou au lithium en cas de contre-indications. Parce qu'il existe des formes frontières de CTA, l'indométacine trouve son intérêt en tant que test diagnostique. Nous recommandons que tous les patients AVF chronique bénéficient d'un essai de l'indométacine avant le recours à une chirurgie de l'AVF. Des études seraient nécessaires pour définir la posologie optimale de l'indométacine dans l'AVF chronique, nous espérons donc que notre étude agira comme un catalyseur pour la recherche pharmaceutique.

Implications cliniques

- Dans cette étude observationnelle, menée dans un centre de soins tertiaires spécialisé dans les céphalées en France, 29 % des AVF chroniques ont répondu à l'indométacine en traitement de fond, incluant 11 % de réponses complète.
- Les AVF chroniques répondent à l'indométacine même à des doses plus basses que celles précédemment rapportées (en moyenne 86 mg / jour).
- Les effets indésirables ont été principalement digestifs (87%). Ils ont été une des premières causes d'arrêt du traitement chez les répondeurs (27 %). Nous recommandons vivement une couverture par IPP pour les patients à risques de complications gastro-intestinales.
- Nous recommandons l'indométacine comme traitement de troisième ligne dans l'AVF chronique et rappelons son intérêt dans les formes frontières de CTA et encourageons son essai avant toute chirurgie de l'AVF.

Discussion complémentaire

Cette étude porte sur une grande cohorte d'AVF chroniques : 324 patients, ce qui est honorable pour une maladie rare. Il faut ici souligner l'intérêt des cliniciens marseillais pour ce traitement, pourtant réputé comme inefficace.

Ce travail a permis d'affirmer que les AVF chroniques peuvent répondre à l'indométacine. Nous avons observé en effet que 29 % des patients traités présentent une amélioration de plus de 50 % de la fréquence des crises et ont une réponse complète pour 11 % d'entre eux. Ils sont aussi 47 % à montrer une amélioration de plus de 30 % (intensité de la douleur ou fréquence des crises). Même si l'on reste dans une étude observationnelle, ces chiffres sont encourageants.

Comme nous l'avons mentionné dans l'article, la dose moyenne quotidienne efficace minimale pour nos patients répondeurs est de 86.11 mg, dose plus faible que celles rapportées dans la littérature (Pour rappel, Prakash et al recommandaient des doses égales ou supérieures à 300 mg. Leur affirmation ne reposait que sur l'observation d'une série de cas, les uns publiés auparavant, les 4 autres personnels, dans lesquels se mélangeaient forme chronique et épisodique.) Chez les patients qui présentent une réponse complète, la dose moyenne minimale efficace est de 93.75 mg par jour. Aucun patient n'a reçu plus de 200 mg par jour. Des études sont nécessaires pour définir la dose optimale d'indométacine à utiliser dans l'AVF chronique mais nous pouvons affirmer que des fortes doses ne sont pas obligatoires pour obtenir une réponse chez les patients AVF chroniques.

La tolérance du traitement, notamment sur le plan digestif, est problématique comme nous l'avons présenté dans l'article. La co-prescription d'un IPP avec l'indométacine est primordiale pour les patients à risque de complications gastro-intestinales.

Conclusion

Même si nous avons été limités pour préciser la sémiologie des AVF chroniques répondant à l'indométacine par le biais de prescription important, nous pouvons affirmer que cette entité clinique existe. Ces patients qui souffrent au quotidien doivent bénéficier de toutes les options thérapeutiques possibles et l'indométacine en fait partie. Ce traitement vient élargir le spectre des traitements de fond de troisième ligne dans l'AVF chronique. Nous rappelons aussi son intérêt dans les formes frontières de CTA et encourageons son essai avant toute chirurgie de l'AVF.

Bibliographies

- [1] Headache **Classification** Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38:1-211.
- [2] Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008;28:614–8.
- [3] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629–808.
- [4] Donnet A, Demarquay G, Ducros A, Geraud G, Giraud P, Guegan-Massardier E, et al. [French guidelines for diagnosis and treatment of cluster headache (French Headache Society)]. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170:653–70.
- [5] D’Amico D, Rigamonti A, Solari A, Leone M, Usai S, Grazi L, et al. Health-related quality of life in patients with cluster headache during active periods. *Cephalalgia* 2002;22:818–21.
- [6] Jürgens TP, Gaul C, Lindwurm A, Dresler T, Paelecke-Habermann Y, Schmidt-Wilcke T, et al. Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2011;31:671–82.
- [7] Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache* 2016;56:1093–106.
- [8] May A, Leone M, Áfra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066–77.
- [9] Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989;29:167–8.
- [10] Leone M, D’Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000;54:1382–5.
- [11] Capobianco DJ, Dodick DW. Diagnosis and treatment of cluster headache. *Semin Neurol* 2006;26:242–59.
- [12] Buzzi M, Formisano R. A Patient with Cluster Headache Responsive To Indomethacin: Any Relationship with Chronic Paroxysmal Hemicrania? *Cephalalgia* 2003;23:401–4.

- [13] Bordini EC, Bordini CA, Woldeamanuel YW, Rapoport AM. Indomethacin Responsive Headaches: Exhaustive Systematic Review With Pooled Analysis and Critical Appraisal of 81 Published Clinical Studies: Headache Currents. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2016;56:422–35.
- [14] Prakash S, Shah ND, Chavda BV. Cluster headache responsive to indomethacin: Case reports and a critical review of the literature. *Cephalalgia* 2010;30:975–82.
- [15] Bordini EC, Bordini CA, Woldeamanuel YW, Rapoport AM. Indomethacin Responsive Headaches: Exhaustive Systematic Review with Pooled Analysis and Critical Appraisal of 81 Published Clinical Studies. *Headache* 2016;56:422–35.
- [16] DosSantos MF, Holanda-Afonso RC, Lima RL, DaSilva AF, Moura-Neto V. The role of the blood–brain barrier in the development and treatment of migraine and other pain disorders. *Front Cell Neurosci* 2014;8.
- [17] Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008;9:105–21.
- [18] Donnet A, Lanteri-Minet M, Guegan-Massardier E et al. Chronic cluster headache: a French clinical descriptive study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1354-1358.
- [19] Manzoni GC. Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. *Cephalalgia* 1999;19:88–94.
- [20] Geaney DP. Indomethacin-responsive episodic cluster headache. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1983;46:860–1.
- [21] Klimek A. Indomethacin-responsive episodic cluster headache. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1984;47:1058–9.
- [22] Prakash S, Dholakia S, Shah K. A Patient With Chronic Cluster Headache Responsive to High-Dose Indomethacin: Is There an Overlap With Chronic Paroxysmal Hemicrania? *Cephalalgia* 2008;28:778–81.
- [23] Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. O004. Refractory chronic cluster headache responding absolutely to indomethacin. *J Headache Pain* 2015;16:A96.
- [24] Sjaastad O, Dale I. Evidence for a new (?), treatable headache entity. *Headache* 1974;14:105–8.
- [25] Antonaci F, Costa A, Ghirmai S, Sances G, Sjaastad O, Nappi G. Parenteral Indomethacin (The Indotest) in Cluster Headache. *Cephalalgia* 2003;23:193–6.
- [26] Prakash S, Bansi Adroja. Hemicrania Continua. *Ann Indian Acad Neurol* 2018; 21: S23–S30.
- [27] Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. *Headache* 1989; 29:648-656.

- [28] Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalgias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72 Suppl 2:ii19–26.
- [29] Wang S-J, Fuh J-L. Can response to indomethacin exclude the diagnosis of cluster headache? *Cephalalgia* 2010;30:902–3.
- [30] Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Vieth M, Engstrand L, Johansson S-E, et al. Use of tobacco products and gastrointestinal morbidity: an endoscopic population-based study (the Kalixanda study). *Eur J Epidemiol* 2010;25:741–50.
- [31] Garrow D, Delegge MH. Risk factors for gastrointestinal ulcer disease in the US population. *Dig Dis Sci* 2010;55:66–72.
- [32] Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res* 2018;11:361–74.
- [33] Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 2017 Mar; 152(4):706-715

Annexes

Critères diagnostiques de l'Algie vasculaire de la Face

Diagnostic criteria:

- A. At least five attacks fulfilling criteria B-D
- B. Severe or very severe unilateral orbital, supraorbital and/or temporal pain lasting 15-180 minutes (when untreated)¹
- C. Either or both of the following:
 - 1. at least one of the following symptoms or signs, ipsilateral to the headache:
 - conjunctival injection and/or lacrimation
 - nasal congestion and/or rhinorrhoea
 - eyelid oedema
 - forehead and facial sweating
 - miosis and/or ptosis
 - 2. a sense of restlessness or agitation
- D. Occurring with a frequency between one every other day and 8 per day²
- E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

Figure 3: CH diagnostic criteria- IHS Classification ICHD-3

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Clinical features of chronic cluster headache responding to indomethacin: a cross-sectional study.

Abstract

BACKGROUND: Indomethacin (IMC) as a prophylactic treatment is considered to be ineffective in Cluster headache (CH). However, small series suggested the interest of IMC in CH. Some authors support that an IMC test is useful in all trigeminal autonomic cephalalgias. We described the clinical features of IMC responders in a retrospective cohort of chronic cluster headache (CCH).

METHODS: This study was conducted in a tertiary care specialist headache center in France. Patients were selected between January 2007 and December 2018. We included all patients fulfilling CCH criteria (ICHD-3-beta). We excluded patients with misclassification. Data were collected from medical records. We recorded all the prescriptions of IMC as a prophylactic treatment. We reported the clinical features of responders. Responders were defined by 50% reduction in attack frequency, complete response was defined by the disappearance of the attacks. The non-responders must have received at least 100 mg daily during 7 days.

RESULTS: The study consisted of 324 CCH, 121 female (37%) and 203 males (63 %) with an average age at onset of 33.93 (\pm 14.71) years. 105 patients were treated with IMC. 30 (29%) were responders: 12 (11%) had a complete response. Responders were composed by 18 women (60%) and 12 men (40%) and had on average 44.89 (\pm 12.88) years. The minimal effective dose was 86.11mg daily (\pm 48.72). 34 (32 %) patients were non-responders.

DISCUSSION: This study shows the interest of IMC in CCH patients. We recommend IMC as a third line alternative treatment.

KEYWORDS: Cluster headache, NSAID, Prophylactic treatment, trigeminal autonomic cephalalgia, Primary headache

Caractéristiques cliniques des algies vasculaires de la face chronique répondant à l'indométacine.

Résumé

CONTEXTE : L'indométacine en tant que traitement de fond est considérée comme inefficace dans les algies vasculaires de la face (AVF) chroniques, alors qu'il y a plusieurs cas rapportés dans la littérature dans lesquels l'indométacine a été efficace. L'objectif de cette étude est de décrire, dans une cohorte de patients, les caractéristiques cliniques des AVF chroniques répondant à l'indométacine.

METHODE : Il s'agit d'une étude menée dans un centre de soins tertiaires spécialisé dans les céphalées en France. Les patients sélectionnés ont consulté entre janvier 2007 et décembre 2018. Nous avons inclus ceux qui remplissaient les critères ICHD-3-beta pour l'AVF chronique et exclu ceux présentant une erreur de classification. Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux. Nous avons relevé toutes les prescriptions d'indométacine en tant que traitement de fond. Nous avons décrit les caractéristiques cliniques des patients présentées lors de la première consultation dans le service et lors de la prescription de l'indométacine. Les répondeurs sont définis par une réduction de plus de 50 % de la fréquence des crises. La réponse complète est définie par la disparition des crises. Les non répondeurs devaient avoir reçu au moins 100 mg par jour pendant une semaine.

RESULTATS : L'étude a porté sur 324 patients AVF chroniques ; 121 femmes (37 %) et 203 hommes (63 %) avec un âge de début moyen à 33.93 (\pm 14.71) ans. 105 patients ont été traités par l'indométacine. 30 (29 %) ont été répondeurs : 12 (11 %) ont eu une réponse complète. Les répondeurs sont composés de 18 femmes (60 %) et de 12 hommes (40%) et ont en moyenne 44.89 (\pm 12.88) ans. La dose minimale efficace a été de 86.11 (\pm 48.72) mg par jour. 34 (32 %) patients ont été non répondeurs.

CONCLUSION : Cette étude montre l'intérêt de l'indométacine chez les patients AVF chroniques. Nous recommandons l'indométacine en traitement de troisième ligne.

MOTS-CLES : Algie vasculaire de la face, AINS, traitement de fond, traitement symptomatique, céphalée primaire, Céphalée trigémino-autonomique.