

# Neurologies

REVUE PLURIDISCIPLINAIRE EN NEUROLOGIE

➤ [www.neurologies.fr](http://www.neurologies.fr)

95 %

des neurologues lisent  
**Neurologies**  
(CESSIM  
printemps 2014)

**RECOMMANDATIONS**

## CÉPHALÉES CHRONIQUES QUOTIDIENNES

Recommandations de :

- la Société Française d'Etude des Migraines et des Céphalées (SFEMC)
- la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD)
- l'Association des Neurologues Libéraux de Langue Française (ANLLF)



**LA PRATIQUE SPORTIVE  
CHEZ L'ENFANT  
ÉPILEPTIQUE**

**Que conseiller ?**

*Stéphane Auvin*

**TOXINE BOTULIQUE,  
PATHOLOGIES ORL  
ET CERVICO-FACIALES**

**Quelles indications ?**

*Marie Mailly et al.*

**INDEX 2014**

**Tous les dossiers et articles**



Décembre 2014 • Volume 17 • n°173 • 9 € • Cahier 1

Directeur de la publication : Dr Antoine Lollivier  
• Chef du Service Rédaction : Odile Mathieu  
• Relectrice : Fanny Lentz • Chef de Fabrication  
et de Production : Gracia Bejjani • Assistante de  
Production : Cécile Jeannin • Chef de publicité :  
Emmanuelle Anasse • Service Abonnements :  
Claire Lesaint • Impression : Imprimerie de  
Compiègne, 2 Av Berthelot, ZAC de Mercières  
BP60524 - 60205 Compiègne Cedex

## RÉDACTEUR EN CHEF

Pr Franck Semah (Lille).

## COMITÉ DE RÉDACTION

Pr Stéphane Auvin (Paris), Dr Yannick Béjot  
(Dijon), Dr Stéphanie Bombois (Lille), Dr Mikael  
Cohen (Nice), Dr Benjamin Cretin (Strasbourg),  
Dr Michel Dib (Paris), Dr Antoine Gueguen  
(Paris), Dr Gilles Huberfeld (Paris), Dr David  
Laplaud (Nantes), Dr Christine Lebrun-Fréney  
(Nice), Pr Florence Le Jeune (Rennes), Dr  
Christian Lucas (Lille), Dr Christelle Monaca  
Charley (Lille), Pr Yann Péréon (Nantes), Dr  
Sylvain Rheims (Lyon), Dr Catherine Thomas-  
Antérion (Lyon), Pr Emmanuel Touzé (Caen).

## COMITÉ DE LECTURE

Dr Caroline Arquizan (Montpellier), Dr Nadine  
Attal (Boulogne), Pr Franck Baylé (Paris), Dr  
Nadia Bahi-Buisson (Paris), Dr Catherine  
Belin (Bobigny), Dr Florent Borgel (Grenoble),  
Pr Emmanuel Broussolle (Lyon), Dr Catherine  
Chiron (Paris), Pr Christophe Cognard (Toulouse),  
Dr Bernard Croisile (Lyon), Pr Philippe Decq  
(Clichy), Pr Philippe Derambure (Lille), Dr  
David Devos (Lille), Dr Valérie Domigo (Paris),  
Dr Thierry Dubard (Reims), Pr Franck Durif  
(Clermont-Ferrand), Dr Marie Girot (Lille), Dr  
Olivier Gout (Paris), Dr Laurent Laloum (Paris),  
Dr Michel Lantéri-Minet (Nice), Dr Dominique  
Mazevet (Paris), Dr Caroline Papeix (Paris), Pr  
Pascale Pradat-Diehl (Paris), Pr Bruno Stankoff  
(Paris), Dr Tatiana Witjas (Marseille), Pr Mathieu  
Zuber (Paris).

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr David Adams (Le Kremlin-Bicêtre),  
Pr Jean-Philippe Azulay (Marseille), Pr  
Philippe Azouvi (Garches), Dr Gérard Besson  
(Grenoble), Dr Arnaud Biraben (Rennes),  
Pr William Camu (Montpellier), Pr Mathieu  
Ceccaldi (Marseille), Pr Patrick Chauvel  
(Marseille), Pr François Chollet (Toulouse),  
Pr Michel Clanet (Toulouse), Pr Philippe  
Damier (Nantes), Dr Hubert Déchy (Versailles),  
Pr Didier Dormont (Paris), Pr Gilles Edan  
(Rennes), Dr Marie-Odile Habert (Paris),  
Pr Jean-Jacques Hauw (Paris), Dr Lucie Hertz-  
Panier (Paris), Dr Pierre Hinault (Rennes),  
Dr Gilles Lavernhe (Gap), Dr Denis le Bihan  
(Saclay), Pr Olivier Lyon-Caen (Paris), Pr Jean-  
Louis Mas (Paris), Pr Vincent Meininger (Paris),  
Dr Patrick Metais (Metz), Pr Jean-Philippe  
Neau (Poitiers), Pr Jean-Pierre Olié (Paris), Pr  
Jean Pelletier (Marseille), Dr Danièle Ranoux  
(Limoges), Pr Jean Régis (Marseille), Dr Pascal  
Rémy (Corbeil-Essonnes), Pr Yves Samson (Paris),  
Pr Pierre Thomas (Nice), Pr Pierre Vera (Rouen),  
Pr Marc Verny (Paris), Pr Hervé Vespignani  
(Nancy), Dr France Woimant (Paris)

Neurologies est une publication

©Expressions Santé SAS

2, rue de la Roquette, Passage du Cheval Blanc,  
Cour de Mai 75011 Paris - Tél. : 01 49 29 29 29 -  
Fax : 01 49 29 29 19

E-mail : neurologies@expressiongroupe.fr  
RCS Paris B 394 829 543

N° de Commission paritaire : 0117778155  
ISSN : 1287-9118

Mensuel : 10 numéros par an  
Prix de l'abonnement : 75 €

Les articles de "Neurologies" sont publiés sous la  
responsabilité de leurs auteurs. Toute reproduction,  
même partielle, sans le consentement de l'auteur et  
de la revue, est illicite et constituerait une contrefaçon  
sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.



Toute l'équipe de **Neurologies**  
vous souhaite de  
**bonnes fêtes de fin d'année !**



## ■ EN PRATIQUE ..... P. 372

**Epilepsie chez l'enfant et pratique sportive :  
que conseiller ?**  
Stéphane Auvin (Paris)

## ■ RECOMMANDATIONS ..... P. 376

### DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE GÉNÉRALE DEVANT UNE CÉPHALÉE CHRONIQUE QUOTIDIENNE (CCQ)

**PRISE EN CHARGE D'UNE CCQ CHEZ LE MIGRAINEUX :  
CÉPHALÉE PAR ABUS MÉDICAMENTEUX  
ET MIGRAINE CHRONIQUE**

*Recommandations de la Société Française d'Etude des Migraines et des Céphalées  
(SFEMC), de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD)  
et de l'Association des Neurologues Libéraux de Langue Française (ANLLF)*

## ■ INTERSPÉCIALITÉ ..... P. 393

**Toxine botulique :**  
**quelles indications en ORL et pathologie cervico-faciale ?**  
Marie Mailly, Alain Perrin, Patrick Klap et Myriam Cohen (Paris)

## ■ ACTUALITÉS / NEUROAGENDA ..... P. 370

## ■ BULLETIN D'ABONNEMENT ..... P. 373

## ■ RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE ..... P. 398

## ■ INDEX 2014 ..... P. 400

Retrouvez-nous sur  
**www.neurologies.fr**



## NEUROAGENDA

10<sup>th</sup> Annual MRI Workshop  
Fondation ARSEP - 6 février, Paris  
Site : [www.arsep.org](http://www.arsep.org)

Journées de la Fondation motrice  
13-14 mars, Paris  
Site : [www.lafondationmotrice.org/](http://www.lafondationmotrice.org/)

12<sup>th</sup> International conference  
on Alzheimer's and Parkinson's  
diseases - 18-22 mars, Nice  
Site : [www2.kenes.com/adpd](http://www2.kenes.com/adpd)

The European Stroke  
Organization Conference 2015  
17-19 avril, Glasgow  
Site : <http://eso.kenes.com>

5<sup>th</sup> international congress on  
neuropathic pain (NeuPSIG)  
14-17 mai, Nice  
Site : <http://neupsig.kenes.com>

17<sup>th</sup> Congress of the international  
headache Society (IHC)  
14-17 mai, Valence (Espagne)  
Site : [www.ihc2015.com/](http://www.ihc2015.com/)

## Médicament

## Prescription en dénomination commune : bientôt obligatoire

L'utilisation de la dénomination commune (DC) devient obligatoire au 1<sup>er</sup> janvier pour toutes les prescriptions effectuées par des professionnels de santé, quel que soit leur mode d'exercice. Cela concerne aussi bien la prescription manuelle que sur logiciel de prescription. Celle-ci doit comporter la ou les DC des principes actifs, leur forme et dosage. La mention du nom de marque est possible, mais non

obligatoire. Pour plusieurs DC associées, indiquez-les avec le signe "+". Par exemple : « 1<sup>ère</sup> DC .... mg + 2<sup>e</sup> DC .... mg - forme/mode d'administration (nom commercial) ». Cette règle n'est pas applicable à certaines catégories de médicaments, en particulier, ceux ayant plus de 3 principes actifs, ceux dont le RCP indique une difficulté en cas de prescription en DC, les radiopharmaceutiques... ❏

## Recherche

## Myopathie de Duchenne : une avancée française

L'Institut Atlantic Gene Therapies constitué de l'UMR 1089 INSERM et de l'UMR 703 INRA/Oniris (Angers/Nantes), le Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Rares, les CHU de Nantes et Angers et l'AFM ont annoncé les bons résultats d'une thérapie génique, AAV-U7, mise au point grâce à la technique du "saut d'exon", dans un modèle de myopathie de Duchenne chez le chien. Un "gène médicament" injecté dans la patte a permis l'expression de la

quasi-dystrophine par 80 % des fibres musculaires et a stoppé la dégénérescence musculaire après 3 mois et demi de traitement. Des essais chez quelques patients, avec injection au niveau du bras, sont envisagés pour fin 2015-début 2016. *Pour en savoir plus : Le Guiner C et al. Forelimb treatment in a large cohort of dystrophic dogs supports delivery of a recombinant AAV for exon skipping in Duchenne patients. Molecular Therapy : DOI: 10.1038/mt.2014.151.* ❏

EPILEPSIE  
WEB TV

Inspired by patients.  
Driven by science.

Inspirés par les patients. Guidés par la science.

JEUDI 22 JANVIER 2015  
DE 13H00 À 13H30



## ÉPILEPSIE ET TUMEURS CÉRÉBRALES L'ÉVOLUTION DES PRATIQUES THÉRAPEUTIQUES

Coordonnée et animée par :



**Dr Laurent  
Vercueil**  
(Grenoble)  
Epileptologue



**Dr Christine  
Lebrun-Frény**  
(Nice)  
Neuro-oncologue



INSCRIVEZ-VOUS À PARTIR DU 10 NOVEMBRE 2014 SUR : [www.epilepsie-webtv.fr](http://www.epilepsie-webtv.fr)

# Epilepsie chez l'enfant et pratique sportive

## Que conseiller ?

■ Les restrictions d'accès au sport existent trop fréquemment chez les enfants et adolescents avec épilepsie. Il est plutôt habituel de recommander la pratique sportive. Il ne faut surtout pas recommander une éviction ou une contre-indication systématiquement ; d'autant plus que certains états suggèrent l'effet bénéfique du sport sur l'épilepsie ou sur les comorbidités associées aux épilepsies, telle que l'anxiété [1, 2]. L'activité sportive est également importante pour la minéralisation osseuse, alors que le risque de déminéralisation à long terme est souvent un problème négligé chez l'adolescent avec épilepsie [3].

Stéphane Auvin\*

Il existe très peu de données cliniques pour définir les risques de la pratique sportive. De plus, ces rares études ont souvent des limitations méthodologiques.

Il faut donc mener une réflexion pour identifier les situations qui pourraient poser problème : les éléments qui permettent de déconseiller ou de recommander la pratique sportive dépendant du sport en question et de facteurs liés à l'épilepsie.

**A savoir :** la Ligue internationale contre l'épilepsie a mis en place une commission sur "Sport et épilepsie" qui devrait fournir un document avec une évaluation des risques par type de sport.

### QUELS SPORTS ?

En pratique, ce sont souvent les mêmes types d'activités qui posent problème. Les questions récurrentes en consultation portent sur :

- la piscine et les sports aquatiques ;
- le grimpe de corde ;
- la pratique de l'escalade ;
- l'utilisation du trampoline.

Une consultation peut aider à faire le point sur les activités possibles ou non.

Un grand nombre de sports ne sont pas liés à une augmentation du risque d'accident, comme les **sports collectifs** ou les **sports de raquette**. Les circonstances de la pratique sportive doivent être évaluées.

**L'équitation** peut être problématique, surtout chez les patients qui ne sont pas libres de crise.

La survenue de crises épileptiques, ainsi que les circonstances de la pratique sportive, seront évaluées en détail pour statuer sur la possibilité de pratiquer un sport donné. Par exemple, des sports tels que l'escalade sur **mur d'escalade** ne doivent quasiment pas être interdits, mais menés avec des précautions. La pratique de cette activité est constamment sécurisée. Le risque d'accident est faible. Il faut

prévenir les encadrants de l'activité. Une surveillance plus attentive peut se mettre en place. Elle ne doit pas concerner uniquement le moment où le patient grimpe. Il faut aussi penser au moment où le patient joue le rôle de celui qui sécurise le grimper d'un camarade.

### UNE QUESTION FRÉQUENTE : LA PISCINE

La fréquentation de la piscine avec l'école ou en dehors des activités scolaires est souvent un point de discussion avec l'enfant et sa famille. Il est difficile de donner une réponse simple et unique.

#### En pratique :

Il faut avant tout retenir qu'il n'y a pas lieu d'interdire a priori l'accès à la piscine.

Mais un certain nombre de facteurs sont des éléments qui vont peser sur la décision :

- Quel âge a l'enfant ?
- Sait-il déjà nager ou non ?
- De quel type d'épilepsie s'agit-il ?
- Quelle est l'heure de survenue habituelle de ses crises épileptiques ?

\*Neurologie Pédiatrique & INSERM U1141, CHU Robert-Debré, Paris



# Démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique quotidienne (CCQ)

## Prise en charge d'une CCQ chez le migraineux : céphalée par abus médicamenteux et migraine chronique

M. Lantéri-Minet<sup>a,b</sup>, G. Demarquay<sup>c</sup>, H. Alchaar<sup>d</sup>, J. Bonnin<sup>e</sup>, P. Cornet<sup>f</sup>, X. Douay<sup>g</sup>, V. Dousset<sup>h</sup>, G. Géraud<sup>i</sup>, V. Guillouf<sup>j</sup>, M. Navez<sup>k</sup>, F. Radat<sup>h</sup>, S. Radenne<sup>l</sup>, A. Revol<sup>m</sup>, D. Valade<sup>n</sup>, A. Donnet<sup>b,o,\*</sup>

### RECOMMANDATIONS DE LA SFEMC, ANLLF ET SFETD

Nous reproduisons ici les recommandations sur la prise en charge d'une céphalée chronique quotidienne parues dans la *Revue Neurologique* sous la référence : Lantéri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H, Bonnin J, Cornet P, Douay X, et al. Démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique quotidienne (CCQ). Prise en charge d'une CCQ chez le migraineux : céphalée

par abus médicamenteux et migraine chronique / Recommandations de la SFEMC, ANLLF et SFETD. *Revue Neurologique* 2014 ; 170 (3) : doi : 10.1016/j.neurol.2013.09.006. La référence princeps doit être utilisée pour toute citation de cet article.

Nous remercions les éditions Elsevier Masson de nous avoir donné leur autorisation.

## 1. PRÉAMBULE

### 1.1. DEMANDEURS DES RECOMMANDATIONS

Ces recommandations ont été demandées par la Société française d'étude des migraines et des céphalées (SFEMC), la Société

française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) et l'Association des neurologues libéraux de langue française (ANLLF).

### 1.2. THÈME DES RECOMMANDATIONS

Ces recommandations concernent les céphalées chroniques quotidiennes (CCQ). Elles sont le fruit de l'actualisation des recommandations sur les CCQ publiées par la Haute Autorité de santé (HAS) en 2004<sup>1</sup>. Considérant les données factuelles accumulées depuis 2004, cette actualisation a conduit à proposer de nouvelles recommandations sur la démarche diagnostique générale

devant une CCQ et la prise en charge d'une CCQ survenant chez un patient migraineux en considérant plus particulièrement la céphalée par abus médicamenteux et la migraine chronique qui sont les deux situations cliniques les plus fréquentes en pratique. Ces recommandations viennent ainsi compléter les recommandations professionnelles sur la « Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques » publiées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé en 2002<sup>2</sup> et révisées par la SFEMC en 2013 [1].

<sup>a</sup>Département d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital Cimiez, bâtiment Massa, 4 avenue Reine-Victoria, 06000 Nice

<sup>b</sup>Inserm/UdA, U1107, Neuro-Dol Clermont-Ferrand, faculté de médecine, BP 38, 28 place Henri-Dunant, 63001 Clermont-Ferrand

<sup>c</sup>Service de neurologie, hôpital de la Croix-Rousse, hospices Civils de Lyon, 103 grande rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon

<sup>d</sup>Cabinet privé, 73 boulevard de Cimiez, 06000 Nice

<sup>e</sup>Cabinet privé, 3 rue Henri Matisse, 91100 Corbeil Essonnes

<sup>f</sup>Cabinet privé, 90 rue Jean-Pierre-Timbaud, 75011 Paris

<sup>g</sup>Cabinet privé, 3 avenue Henri-Delecaux, 59130 Lambersart

<sup>h</sup>Unité de traitement de la douleur chronique, CHU de Bordeaux,

1 place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux

<sup>i</sup>Service de neurologie, hôpital Rangueil, 1 avenue du Pr-Jean-

Pouilhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex

<sup>j</sup>Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, CHRU,

avenue Georges-Clemenceau, 14033 Caen cedex 9

<sup>k</sup>Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital

Bellevue, CHU, pavillon 50, 42055 Saint-Etienne

<sup>l</sup>Cabinet privé, 13 place d'Aligre, 75012 Paris

<sup>m</sup>Cabinet privé, 1 chemin du Penthod, 69300 Caluire

<sup>n</sup>Centre urgence céphalées, hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise-Paré, 75010 Paris

<sup>o</sup>Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital de la Timone, boulevard Jean-Moulin, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille

\*Auteur correspondant : A. Donnet. E-mail : adonnet@ap-hm.fr

1. Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques. Prise en charge des céphalées chroniques quotidiennes. 2004. www.has.fr.

2. Agence nationale d'accréditation et évaluation en santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. 2002. www.has.fr.

### 1.3. PATIENTS CONCERNÉS

Ces recommandations concernent essentiellement la démarche diagnostique générale devant une CCQ de l'adulte, et lorsque la CCQ survient chez un migraineux la prise en charge des céphalées par abus médicamenteux ainsi que celle de la migraine chronique. La littérature sur les CCQ de l'enfant est plus pauvre. Le groupe de travail a cependant dégagé quelques particularités concernant la démarche diagnostique devant une CCQ de l'enfant et l'adolescent.

### 1.4. PROFESSIONNELS CONCERNÉS

Les cibles professionnelles des recommandations sont tous les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de santé.

### 1.5. GRADES DES RECOMMANDATIONS ET MÉTHODOLOGIE DE TRAVAIL

Les recommandations proposées ont été classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve comme des essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur et/ou méta-analyses d'essais comparatifs randomisés, analyses de décision basées sur des études bien menées ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins, des séries de cas.

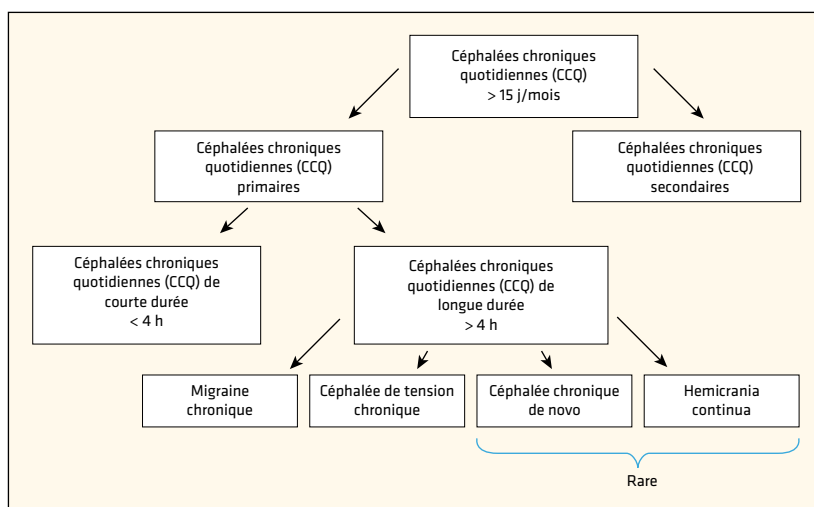


Figure 1 - Arbre décisionnel des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ).

En l'absence de précisions, les recommandations proposées sont fondées sur un accord professionnel (AP) entre les membres du groupe de travail. L'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles. L'absence de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

La méthodologie utilisée par la SFEMC, la SFETD et l'ANLLF a été la méthodologie AGREE II [2, 3]. Un groupe de travail composé de membres de la SFEMC, SFETD, de l'ANLLF et de professionnels de santé indépendants de ces sociétés a été constitué (Annexe 1). Les recommandations rédigées par ce groupe de travail ont été évaluées par un groupe de lecture composé de membres de la SFEMC, SFETD, de l'ANLLF et de professionnels de santé indépendants de ces sociétés ainsi que par des représentants d'association de patients (AFVD) (Annexe 2). Initialement, ce projet a été soumis à la HAS, mais cette dernière a récusé la majorité des membres du groupe de travail au motif de leurs liens d'intérêt qui, conformément à la méthodologie utilisée, ont été déclarés. La

SFEMC, la SFETD et l'ANLLF ont décidé de produire en leurs noms propres cette révision des recommandations.

## 2. CÉPHALÉES CHRONIQUES QUOTIDIENNES

### 2.1. DÉFINITIONS ET ÉPIDÉMIOLOGIE

#### 2.1.1. Définition des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ)

Les céphalées chroniques quotidiennes (CCQ) se définissent par la présence d'une céphalée survenant au moins 15 jours par mois depuis au moins trois mois (AP). Le consensus retient le seuil de 15 jours avec céphalée par mois, le terme « quotidien » étant un terme d'usage.

Les CCQ n'ont pas été individualisées en tant qu'entité nosographique dans les trois éditions successives de la classification internationale des céphalées (Headache Classification Committee, 1988) [4-7] car il s'agit de l'expression clinique que peuvent prendre diverses céphalées.

Les CCQ sont habituellement

assimilées aux CCQ primaires et doivent être différenciées des CCQ secondaires (Fig. 1) qui peuvent être causées par de nombreuses étiologies. La prise en charge des CCQ secondaires est différente de celles des CCQ primaires et, hormis pour celle secondaire à un abus médicamenteux survenant chez le migraineux, elle ne fait pas l'objet des présentes recommandations. De même, ces recommandations ne concernent pas les CCQ primaires de courte durée dont la principale est l'algie vasculaire de la face chronique. Les CCQ primaires sont dans la pratique assimilées aux CCQ de longue durée, qui sont définies comme des CCQ primaires dont les épisodes céphalalgiques sont d'une durée supérieure à 4 heures sans traitement. Les CCQ primaires sont représentées par la migraine chronique (Encadré 1), les céphalées de tension chronique (Encadré 2), l'hémicrania continua (Encadré 3) et la CCQ de novo (Encadré 4). Le diagnostic de ces entités repose sur les critères diagnostiques de la version bêta de la troisième édition de la classification internationale des céphalées que vient de publier l'IHS en juillet 2013 (ICHD-III bêta) [7].

## ■ 2.1.2. Épidémiologie des CCQ

L'épidémiologie des CCQ concerne leur prévalence et incidence, leur retentissement à l'échelle individuelle et leur retentissement à l'échelle sociétale.

### 2.1.2.1. Prévalence et incidence

La prévalence de l'ensemble des CCQ est comprise entre 2,5 et 4 % de la population [8-10]. En France, celle-ci a été estimée à 3 % de la population âgée de plus de 15 ans [11]. L'incidence des CCQ n'est pas connue, mais une étude nord-américaine a démontré que 2,5 % des sujets souffrant de migraine

## ENCADRÉ 1 CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MIGRAINE CHRONIQUE DÉFINIS PAR L'INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY [7].

- A.** Céphalée présente au moins 15 jours par mois depuis au moins 3 mois.
- B.** Céphalée survenant chez un patient ayant présenté au préalable au moins 5 crises de migraine sans aura et/ou 2 crises de migraine avec aura.
- C.** Céphalée présente au moins 8 jours par mois et répondant aux critères C et D de la migraine sans aura, et/ou aux critères B et C de la migraine avec aura et/ou répondant à un traitement par triptan ou ergotamine.
- D.** Céphalée non attribuable à une autre cause.

NB : critères C et D de la migraine sans aura :

- C. Céphalée ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :
  - unilatérale,
  - pulsatile,
  - modérée ou sévère,
  - aggravée par les activités physiques de routine, telle que la montée ou la descente d'escaliers.
- D. Associé à la céphalée, présence d'au moins l'un des caractères suivants :
  - nausées et/ou vomissements,
  - photophobie et phonophobie.

NB : critères B et C de la migraine avec aura :

- B. Au moins une des expressions cliniques de l'aura (totalement réversibles) suivantes :
  - visuelle,
  - sensorielle,
  - phasique et/ou dysarthrique,
  - motrice,
  - tronc cérébral,
  - rétinienne.
- C. Au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
  - au moins une des expressions cliniques apparaissant progressivement en au moins 5 minutes et/ou au moins deux des expressions cliniques se succédant,
  - chaque expression clinique durant de 5 à 60 minutes,
  - au moins une des expressions unilatérale,
  - céphalée survenant pendant l'aura ou la suivant dans les 60 minutes.

épisode développent une CCQ en une année [12].

La prévalence de la migraine chronique est plus difficile à estimer en raison des modifications récentes des critères diagnostiques de cette pathologie [5-7]. Une analyse de la littérature publiée en 2010 mon-

trait des chiffres de prévalence globale compris entre 1,4 et 2,2 % [13]. En France, 1,7 % des adultes présenteraient une migraine chronique sans abus médicamenteux et 0,8 % une migraine chronique associée à un abus médicamenteux [14, 15].



La céphalée de tension chronique a une prévalence estimée entre 0,6 % [8] et 3,3 % [9]. La CCQ de novo et l'hémicrania continua sont des céphalées rares en population générale dont la prévalence exacte est inconnue.

### 2.1.2.2. Retentissement individuel des CCQ

Les CCQ représentent une pathologie handicapante avec un retentissement important sur la vie quotidienne. Le retentissement fonctionnel décrit par les patients souffrant de CCQ est plus important que celui des sujets souffrant d'une céphalée épisodique [16]. Ce retentissement est encore plus marqué si un abus médicamenteux existe et si la CCQ a des caractéristiques sémiologiques migraineuses. Le retentissement fonctionnel de la CCQ peut être appréhendé au moyen de questions simples (portant sur le handicap induit dans les activités des sphères familiale, sociale et professionnelle) et de l'agenda des céphalées tenu par le patient. Ce retentissement fonctionnel peut être quantifié au moyen d'échelles de handicap dont les plus utilisées, parmi celles dont on dispose d'une traduction française validée, sont les échelles HIT-6 et MIDAS dont l'usage est déjà recommandé pour l'évaluation de la migraine épisodique [1]. Le retentissement fonctionnel des CCQ est très fréquemment associé à un retentissement émotionnel qui est également plus important chez les patients souffrant d'une CCQ que chez les patients souffrant d'une céphalée épisodique, particulièrement chez ceux dont la CCQ s'associe à un abus médicamenteux et/ou s'exprime avec une sémiologie migraineuse. Les dimensions de ce retentissement émotionnel peuvent être anxieuse et/ou dépressive. Il doit être appréhendé par des ques-

#### ENCADRÉ 2

##### Critères diagnostiques de la céphalée de tension chronique définis par l'*International Headache Society* en 2013 [7]

- A.** Céphalée présente au moins 15 jours par mois depuis au moins 3 mois et répondant aux critères B, C et D.
- B.** Céphalée durant des heures ou pouvant être continue.
- C.** Céphalée ayant au moins deux caractéristiques suivantes :
  - localisation bilatérale ;
  - à type de pression ou de serrement (non pulsatile) ;
  - d'intensité légère à modérée ;
  - non aggravée par les activités physiques de routine comme la marche ou la montée d'escaliers.
- D.** Présence des deux éléments suivants :
  - pas plus d'un élément suivant : photophobie, phonophobie ou nausées légères ;
  - ni nausées modérées ou sévères ni vomissements.
- E.** Céphalée non attribuable à une autre cause.

#### ENCADRÉ 3

##### Critères diagnostiques de l'hémicrania continua définis par l'*International Headache Society* en 2013 [7].

- A.** Céphalée unilatérale répondant aux critères B-D.
- B.** Céphalée présente depuis plus de 3 mois avec des exacerbations d'intensité modérée ou sévère.
- C.** Présence d'au moins un des deux critères suivants :
  - au moins un des signes suivants ipsilatéraux à la céphalée :
    - injection conjonctivale et/ou larmolement,
    - congestion nasale et/ou rhinorrhée,
    - œdème palpébral,
    - sueur du front et du visage,
    - rougeur du front ou du visage,
    - sensation de plénitude de l'oreille,
    - myosis et/ou ptosis ;
  - agitation motrice ou aggravation de la douleur avec les mouvements.
- D.** Réponse complète à des doses thérapeutiques d'indométacine.
- E.** Céphalée non attribuable à une autre cause.

#### ENCADRÉ 4

##### Critères diagnostiques de la céphalée chronique quotidienne de novo définis par l'*International Headache Society* en 2013 [7].

- A.** Céphalée persistante, répondant aux critères B-D.
- B.** Début précisément daté par le patient et caractère continu et sans rémission de la douleur apparaissant en moins de 24 heures.
- C.** Céphalée présente depuis plus de 3 mois.
- D.** Céphalée non attribuable à une autre cause.

tions simples et être idéalement quantifié au moyen d'échelles. L'échelle de retentissement émotionnel la plus adaptée à la pratique courante est l'échelle HAD qui est validée en langue française et qui est déjà recommandée pour l'évaluation de la douleur chronique en ambulatoire<sup>3</sup> et celle de la migraine épisodique [1]. La conséquence du retentissement fonctionnel et/ou émotionnel est une réduction de la qualité de vie. Cette altération de la qualité de vie doit être appréhendée globalement lors de la consultation mais elle est rarement quantifiée en pratique, l'utilisation d'échelles telle l'échelle SF-36 étant réservée à la recherche clinique.

### 2.1.2.3. Retentissement sociétal des CCQ

L'impact économique des CCQ est important en raison de coûts directs induits par la consommation des ressources de soins (consultations, hospitalisations, examens para-cliniques et consommation médicamenteuse) et de coûts indirects secondaires à la baisse de productivité professionnelle. En France, les coûts directs induits par les CCQ ont été estimés à 1900 millions d'euros [17]. Peu de données précises sont disponibles quant aux coûts indirects générés par les CCQ mais la perte de productivité induite par les CCQ est significativement supérieure à celle des céphalées épisodiques, notamment en cas de migraine chronique et/ou d'abus médicamenteux [16].

## 2.2. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Chez un patient souffrant de CCQ, la démarche diagnostique comprend plusieurs étapes successives.

3. Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. 2008. www.has.fr.

## ENCADRÉ 5

### Éléments devant faire suspecter une céphalée chronique quotidienne (CCQ) secondaire [18]

#### • Terrain et antécédents médicaux :

- apparition de la CCQ chez un sujet de plus de 50 ans ;
- absence de céphalée primaire préalable à l'apparition de la CCQ ;
- apparition de la CCQ dans un contexte pathologique (néoplasie, maladie systémique...);
- apparition de la CCQ pendant la grossesse ou le post-partum ;
- apparition de la CCQ depuis la prise d'un médicament.

#### • Caractéristiques de la céphalée :

- début récent de la CCQ (moins d'un an) ;
- déclenchement des céphalées par la toux, un effort physique ou une manœuvre de Valsalva ;
- caractère postural (présente en orthostatisme, disparaissant en décubitus) ;
- association à des symptômes neurologiques (hormis ceux de l'aura).

#### • Données de l'examen clinique :

- anomalies à l'examen clinique, œdème papillaire au FO.

### 2.2.1. Diagnostic positif de la CCQ

La première étape est de poser le diagnostic de CCQ qui correspond à une céphalée présente depuis au moins 15 jours par mois depuis au moins trois mois. Lors de la première consultation, le nombre exact de jours avec céphalée peut être difficile à préciser si le patient n'a pas tenu un agenda au préalable car il peut alors sous-estimer ou surestimer ce nombre. Dans ce cas, après avoir éliminé une céphalée secondaire, il est recommandé de demander au patient de tenir un agenda afin de préciser ce nombre (AP). Cet agenda, rapporté lors de la consultation suivante, permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de CCQ (Annexe 3).

### 2.2.2. Élimination d'une CCQ secondaire

Les éléments cliniques devant faire suspecter une CCQ secondaire sont résumés dans l'Encadré 5

[18]. La suspicion de CCQ secondaire doit amener à la réalisation d'examen complémentaires comprenant une imagerie cérébrale (idéalement imagerie par résonance magnétique [IRM] encéphalique, ou par défaut scanner cérébral avec injection) et selon l'âge et les données de l'examen clinique, un bilan biologique comprenant un bilan inflammatoire sanguin et/ou une analyse du liquide céphalo-rachidien après une ponction lombaire (AP).

### 2.2.3. Détermination de la nature de la céphalée sous-jacente

Les CCQ primaires compliquent dans la majorité des cas une céphalée primaire épisodique. L'interrogatoire doit déterminer la nature de la céphalée primaire sous-jacente qui correspond le plus souvent à une migraine ou une céphalée de tension (ou à l'intrication de ces deux céphalées).

Cette étape repose sur l'anamnèse, le diagnostic s'appuyant sur les critères de l'ICHD-III bêta [7] de la migraine et de la céphalée de tension (AP). Cette étape peut être difficile et ce n'est parfois que l'évolution qui permet d'identifier la nature de la céphalée initiale.

#### ■ 2.2.4. Recherche d'un abus médicamenteux et de son origine

La définition de l'abus médicamenteux repose sur le nombre mensuel de jours avec une prise d'antalgiques ou d'antimigraigneux de crise, évalué sur une période de 3 mois. Comme pour le nombre de jours avec céphalée, l'utilisation d'un agenda sur lequel le patient note ses prises médicamenteuses est nécessaire pour confirmer l'abus médicamenteux (AP). L'abus médicamenteux est défini par une prise régulière et fréquente : au moins 15 jours par mois pour une prise d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non-stéroïdiens) et au moins 10 jours par mois pour une prise d'opioïdes, d'ergotés, de triptans, d'antalgiques associant plusieurs principes actifs et/ou en cas d'utilisation combinée de plusieurs médicaments par le patient [7] (AP).

Le motif de la prise médicamenteuse doit être pris en compte. Une surconsommation médicamenteuse peut être secondaire à des épisodes céphalalgiques fréquents, ou à l'intrication de céphalée avec d'autres phénomènes douloureux (par exemple une pathologie musculo-squelettique) (AP). Il est également important de rechercher si l'abus médicamenteux est supporté par une prise anticipatoire des médicaments liée à l'anxiété, voire à des phénomènes de dépendance (AP).

#### ■ 2.2.5. Recherche des autres facteurs de risque de CCQ

L'interrogatoire doit rechercher indépendamment de l'abus médicamenteux, les facteurs de risque de CCQ qui ont été identifiés lors des études épidémiologiques : anxiété généralisée, épisode dépressif avéré, événements biographiques stressants, douleurs musculo-squelettiques, troubles ventilatoires du sommeil et excès pondéral (AP). Bien qu'il ne soit pas démontré que la prise en charge de ces facteurs de risque modifie l'évolution des CCQ, la prise en charge de ces facteurs doit être réalisée (AP).

#### ■ 2.2.6. Synthèse diagnostique d'une CCQ chez un migraineux

La migraine étant la céphalée primaire sous-jacente le plus souvent associée à une CCQ, la suite de cette démarche ne concernera que la synthèse diagnostique d'une CCQ chez un migraineux. Deux situations peuvent se rencontrer :

- de manière rare, le patient n'a pas d'abus médicamenteux quand il se présente à la consultation ; il s'agit d'un patient présentant une migraine chronique sous réserve que les critères diagnostiques de l'ICHD-III bêta soient présents ;
- dans le cas le plus courant, il s'agit d'un patient migraineux en CCQ se présentant avec un abus médicamenteux. En dépit de l'absence de données factuelles démontrant sa pertinence, il existe un consensus faisant de la réalisation du sevrage<sup>4</sup> en antalgiques et/ou en antimigraigneux spécifiques un préalable incontournable à la prise en charge d'un patient migraineux en CCQ se présentant avec un abus médicamenteux (AP). Ce sevrage permettra de déterminer le dia-

gnostic final, à savoir : migraine chronique en cas de persistance de la CCQ deux mois après le sevrage ou céphalée par abus médicamenteux si la CCQ a disparu deux mois après le sevrage (AP). Le sevrage est également utile car il permet de retrouver une meilleure efficacité du traitement de crise et du traitement prophylactique [19] (grade C).

### 2.3. SEVRAGE MÉDICAMENTEUX

Les données factuelles sont insuffisantes pour recommander un protocole de sevrage particulier (AP). Aucune étude n'a comparé un sevrage brutal à un sevrage progressif. Aucune différence n'a été mise en évidence entre un sevrage réalisé avec une approche non pharmacologique et un sevrage réalisé avec une approche pharmacologique [20] mais des données non contrôlées plaident pour une supériorité de l'association de ces deux approches [21] (grade C). De même, la comparaison du sevrage réalisé en ambulatoire et de celui réalisé en milieu hospitalier a montré une efficacité similaire [22, 23] (grade B). Aucune étude n'a évalué spécifiquement un traitement prophylactique lors du sevrage médicamenteux [24]. Enfin, concernant le traitement de la céphalée de rebond, l'évaluation de l'efficacité de la prednisolone a donné des résultats tantôt négatifs [25] (grade B) tantôt positifs [26, 27] (grade B) et aucun autre traitement n'a été évalué dans des conditions contrôlées [24]. C'est notamment le cas de traitements par voie parentérale qui ont été proposés en association au sevrage, en particulier aux Etats-Unis, et qui concernent la dihydroergotamine [28, 29] et le valproate de sodium [30].

En pratique le sevrage est le plus souvent réalisé en ambulatoire, sachant que dans certaines situa-

4. Le terme « sevrage » sera utilisé dans ces recommandations pour définir l'arrêt de la surconsommation médicamenteuse qu'il y ait ou non une dépendance médicamenteuse.

tions il peut être réalisé lors d'une hospitalisation en première intention (AP).

### ■ 2.3.1. *Sevrage médicamenteux en ambulatoire*

Actuellement, une majorité de patients souffrant de CCQ associée à un abus médicamenteux bénéficie d'un sevrage médicamenteux en ambulatoire.

Le sevrage ambulatoire peut être brutal ou progressif (AP), ses modalités devant être adaptées individuellement en fonction du patient, de son mode de vie et du (ou des) médicament(s) utilisé(s) en excès (AP).

Le sevrage ambulatoire doit être associé à un traitement prophylactique antimigraineux (AP). Les précédentes recommandations françaises positionnaient l'amitriptyline comme le traitement de référence dans cette situation (HAS 2004). Cette recommandation reposait sur un consensus professionnel considérant l'absence de données factuelles. Depuis, des données contrôlées ont montré une efficacité prophylactique dans cette situation pour le topiramate [31, 32] (grade B) et, considérant ces données, le topiramate devrait être le traitement pharmacologique à proposer en première intention. Néanmoins, la robustesse de ces données peut être discutée car elles ont été obtenues dans des études qui avaient inclus des patients souffrant de migraine chronique associée ou non à un abus médicamenteux et il existe un consensus faisant que tout traitement de fond antimigraineux validé dans la migraine épisodique peut être proposé (AP). Comme dans le traitement de la migraine épisodique, le choix du traitement prophylactique repose sur les comorbidités, les traitements antérieurement utilisés et les effets indésirables potentiels [1].

### ■ 2.3.2. *Sevrage médicamenteux hospitalier*

Le sevrage médicamenteux hospitalier est une modalité plus rare. Ses indications sont : l'impossibilité pour le patient à effectuer le sevrage en ambulatoire, l'ancienneté de l'abus, l'abus impliquant plusieurs classes pharmacologiques, une dépendance comportementale et/ou une comorbidité psychiatrique et la iatrogénie de l'abus (AP).

Le sevrage médicamenteux hospitalier est brutal dès le premier jour de l'hospitalisation (AP). Du fait de sa brutalité, le sevrage hospitalier s'accompagne d'une céphalée de rebond qui peut durer entre 2 et 10 jours mais dont les caractéristiques (délai d'apparition, sévérité et durée) dépendent de la nature du (ou des) médicament(s) impliqués dans l'abus (précoce et peu sévère pour les triptans, tardif et plus sévère pour les opioïdes) [33] (grade C). Cette céphalée de rebond peut s'associer à une symptomatologie digestive (nausées et/ou vomissements) et une hyperesthésie sensorielle importantes témoignant de sa nature migraineuse. Cette céphalée de rebond peut également s'associer à une exacerbation de l'anxiété avec irritabilité. Aucune donnée factuelle n'est disponible quant à la manière de prendre en charge cette céphalée de rebond (cf. supra) et, dans la pratique, les attitudes diffèrent d'une équipe à l'autre sachant que le principe général est dans la mesure du possible de ne pas proposer de traitement pharmacologique [24] afin de respecter le principe du sevrage médicamenteux. Les précédentes recommandations françaises proposaient l'amitriptyline par voie parentale comme traitement devant être associé au sevrage hospitalier. Bien que son niveau de preuve soit faible, cette

recommandation reste majoritairement appliquée en France, sachant que ses modalités de mise en place (posologie et durée) sont adaptées individuellement (AP).

### ■ 2.3.3. *Accompagnement non pharmacologique du sevrage médicamenteux*

Qu'il soit réalisé en ambulatoire ou en milieu hospitalier, le sevrage médicamenteux doit être accompagné d'une démarche éducative qui a trois objectifs principaux (AP). Elle doit permettre au patient de comprendre la relation entre la prise excessive de médicament de crise et l'entretien de la CCQ. Elle doit également permettre au patient de contrôler une éventuelle prise anticipatoire de ces médicaments. Enfin, si le patient présente des céphalées de tension entre ses crises migraineuses, elle doit lui permettre de mieux distinguer la nature de la céphalée lorsqu'elle débute afin de ne traiter que les crises migraineuses.

En référence aux recommandations de la prise en charge de la migraine épisodique [1], la relaxation-gestion du stress, le rétrocontrôle biologique et la thérapie cognitivo-comportementale ont leur place dans le cadre d'une prise en charge psycho-comportementale (AP). Dans le cas particulier d'une authentique dépendance, notamment aux opioïdes, un avis voire une prise en charge addictologique peut être nécessaire (AP).

### ■ 2.3.4. *Synthèse à l'issue du sevrage*

La réalisation d'un sevrage médicamenteux montre que la moitié des patients migraineux souffrant d'une CCQ associée à un abus médicamenteux voit l'expression de la céphalée redevenir épisodique deux mois après un sevrage effectif faisant considérer l'abus médi-

camenteux comme la cause de la CCQ alors que l'autre moitié voit la CCQ persister faisant envisager cet abus comme une conséquence [19] (grade C).

Quelles que soient ses modalités de réalisation, le sevrage médicamenteux, quand il est effectif, permet ainsi de confirmer le diagnostic a posteriori :

- si la CCQ a disparu deux mois après un tel sevrage et que la migraine est revenue à une expression épisodique (< 15 jours avec céphalée/mois) le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux est confirmé (AP) ;
- a contrario, si la CCQ persiste deux mois après la réalisation d'un sevrage bien conduit, le diagnostic de migraine chronique est posé (AP).

Outre sa valeur diagnostique, le sevrage permet probablement de rendre le traitement prophylactique de la migraine plus efficient [34].

Cependant, dans certains cas, ce sevrage n'est pas effectif (impossibilité complète du sevrage ou réapparition de l'abus médicamenteux avant les deux mois requis). Dans cette situation, il est recommandé de refaire un sevrage avec d'autres modalités (notamment mise en place d'un sevrage hospitalier si le premier a été réalisé en ambulatoire). Si plusieurs sevrages restent non effectifs, il est recommandé de considérer le patient comme souffrant d'une migraine chronique (AP).

### 3. CÉPHALÉES PAR ABUS MÉDICAMENTEUX

#### 3.1. DÉFINITION DE LA CÉPHALÉE PAR ABUS MÉDICAMENTEUX

La céphalée par abus médicamenteux est une CCQ qui affecte

#### ENCADRÉ 6

#### Céphalée par abus médicamenteux selon l'IHCD-III bêta [7].

- A. Céphalée présente au moins 15 jours par mois chez un patient ayant une céphalée préexistante.  
 B. Abus\* régulier depuis plus de 3 mois d'un ou de plusieurs médicaments pouvant être utilisé(s) comme traitement des céphalées.  
 C. Non attribuable à une autre cause.

\*L'abus médicamenteux est défini par le nombre de jours avec consommation d'un traitement de crise quelle que soit sa quantité journalière, ce nombre étant évalué sur trois mois consécutifs. En fonction des classes médicamenteuses, différents seuils sont considérés : au moins 15 jours par mois pour une prise d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non-stéroïdiens) et au moins 10 jours par mois pour une prise d'opioïdes, d'ergotés, de triptans, d'antalgiques associant plusieurs principes actifs et/ou en cas d'utilisation combinée de plusieurs médicaments par le patient.

des sujets souffrant préalablement d'une céphalée primaire d'expression épisodique chez qui l'usage excessif du traitement de crise induit la transformation de l'expression épisodique vers une expression chronique et entretient ensuite la CCQ. La céphalée primaire sous-jacente est dans la grande majorité des cas une migraine, plus rarement une migraine associée à une céphalée de tension ou une céphalée de tension isolée. Il est important de rappeler que les patients douloureux chroniques et qui consomment quotidiennement des antalgiques ne développent pas de céphalées par abus médicamenteux s'ils ne souffrent pas d'une céphalée primaire alors que cela peut-être le cas s'ils sont préalablement céphalalgiques [35–37] (grade C).

Dans la deuxième édition de la classification internationale des céphalées [5] révisée en 2006 [6] qui a individualisé cette entité, l'abus médicamenteux est défini par le nombre de jours avec consommation d'un traite-

ment de crise, quelle que soit sa quantité journalière (Encadré 6), ce nombre étant évalué sur trois mois consécutifs. En fonction des classes médicamenteuses, différents seuils ont été proposés : au moins 15 jours par mois pour une prise d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non-stéroïdiens) et au moins 10 jours par mois pour une prise d'opioïdes, d'ergotés, de triptans, d'antalgiques associant plusieurs principes actifs et/ou en cas d'utilisation combinée de plusieurs médicaments par le patient (AP). La présence d'une céphalée par abus médicamenteux ne peut être évoquée que si la surconsommation médicamenteuse est régulière (Fig. 2) (AP). Ces seuils n'ont pas été modifiés dans la version bêta de la 3<sup>e</sup> édition de la classification internationale des céphalées [7].

Chaque ligne horizontale représente un agenda sur un mois et chaque trait vertical un jour avec consommation d'un traitement de crise. Dans les deux cas, le patient

présente un abus médicamenteux avec une consommation de traitement de crise 15 jours dans le mois. Dans le premier cas, la céphalée par abus médicamenteux est suspectée du fait de la régularité des prises. Dans le second cas, la céphalée par abus médicamenteux est peu probable du fait de l'intervalle prolongé entre les périodes avec prises médicamenteuses et au cours duquel le patient ne présente aucune céphalée de rebond. Ce schéma a une visée didactique ; la consommation médicamenteuse pouvant être très fluctuante, il convient en pratique de raisonner si possible sur une période de trois mois.

En dépit de sa survenue chez des sujets souffrant de céphalée primaire, la céphalée par abus médicamenteux est par définition une céphalée secondaire. Comme toute céphalée secondaire, son traitement est la suppression de sa cause faisant qu'elle doit conduire à un sevrage médicamenteux qui seul permet la confirmation du diagnostic par le retour à une expression céphalalgique épisodique (AP). L'efficacité de ce sevrage faisait partie intégrante des critères diagnostiques de la céphalée par abus médicamenteux de la deuxième édition de la classification internationale des céphalées [5]. L'efficacité du sevrage médicamenteux en tant que critère diagnostique de la céphalée par abus médicamenteux a été supprimée dans la révision de cette 2<sup>e</sup> édition [6], cette suppression ayant été confirmée dans la version bêta de la 3<sup>e</sup> édition de la classification internationale des céphalées [7] (Encadré 6). Cependant, en pratique quotidienne, face à un patient souffrant de CCQ associée à un abus médicamenteux, la réalisation du sevrage est nécessaire (AP).

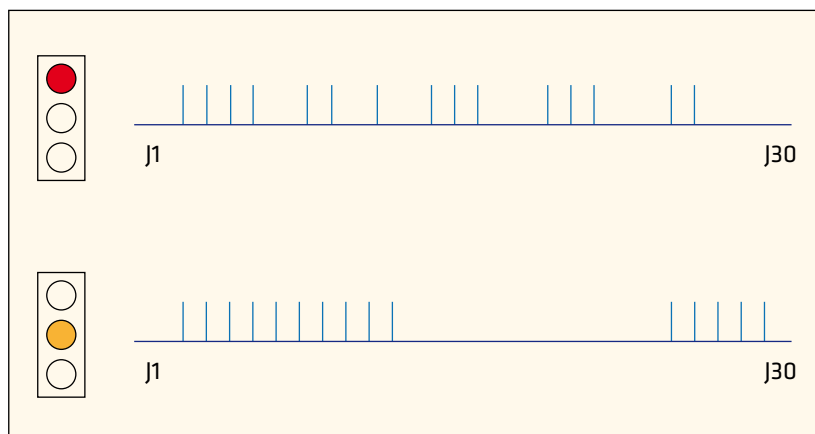


Figure 2 - Modalités de prise médicamenteuse et céphalée par abus médicamenteux.

### 3.2. EPIDÉMIOLOGIE DE LA CÉPHALÉE PAR ABUS MÉDICAMENTEUX

La céphalée par abus médicamenteux est difficile à appréhender sur le plan épidémiologique du fait des modifications successives des critères diagnostiques et de la nécessité d'un sevrage médicamenteux pour affirmer sa présence, la réalisation tel sevrage étant difficilement vérifiable dans les études en population générale.

#### ■ 3.2.1. Prévalence et incidence de la céphalée par abus médicamenteux

La prévalence de la céphalée par abus médicamenteux est estimée à 1 % de la population générale adulte [38]. En France, une étude en population générale adulte a estimé 0,8 % la prévalence des migraineux souffrant de CCQ associée à un abus médicamenteux [15, 16]. L'incidence de la céphalée par abus médicamenteux n'est pas connue en population générale.

#### ■ 3.2.2. Facteurs de risque de la céphalée par abus médicamenteux

Sur le plan sociodémographique, les céphalées par abus médicamenteux sont plus fréquentes chez les femmes et dans les milieux

socio-économiques défavorisés [38].

L'abus médicamenteux caractérisant la céphalée par abus médicamenteux peut concerner tous les traitements de crise utilisés par les migraineux. Néanmoins, une large étude épidémiologique longitudinale conduite en population générale nord-américaine a montré que les migraineux présentaient un risque globalement plus élevé de développer une CCQ si leur traitement de crise était constitué de médicaments non recommandés (opioïdes, barbituriques) [12]. Cette étude a également montré qu'il existait un lien plus complexe entre le risque de développer une CCQ et la nature pharmacologique du traitement de crise utilisé par les migraineux dès lors qu'était considérée la fréquence des crises. Ainsi, les triptans et les AINS ne sont pas associés à un risque accru de développer une CCQ lorsque le migraineux qui les utilise souffre d'une migraine épisodique à basse fréquence (< 10 j/ mois). Ce risque augmente significativement (sans toutefois atteindre celui des opioïdes et des barbituriques) lorsque la migraine épisodique s'exprime à haute fréquence (10-14 j/ mois) [12] (grade B). Il serait important qu'une telle étude

soit reproduite afin de confirmer les résultats et il convient d'être prudent quant à la généralisation des résultats dans la mesure où la pharmacopée antimigraineuse nord-américaine est particulière (présence de barbituriques dans de nombreuses spécialités antalgiques ce qui n'est pas le cas en Europe et notamment en France). Les comorbidités psychiatriques sont des facteurs de risque de la céphalée par abus médicamenteux. Ainsi, il a été démontré que la fréquence des troubles anxieux, des troubles de l'humeur et de la consommation de substances psychoactives autres qu'antalgiques, était significativement plus importante chez les migraineux souffrant d'une céphalée par abus médicamenteux, que chez les migraineux ayant une expression épisodique de leur maladie [39, 40] (grade B). Les patients souffrant d'une céphalée par abus médicamenteux qui consultent en structure spécialisée de prise en charge présentent dans deux tiers des cas une dépendance selon les critères du DSM-IV [41, 42] (grade B). De plus, il a été démontré en population générale, que l'existence d'un comportement de dépendance était prédictive de la présence d'un abus médicamenteux chez les sujets souffrant de CCQ [43] (grade B). Le rôle de la dépendance dans la céphalée par abus médicamenteux est supporté par un dysfonctionnement du cortex frontal [44] qui a été confirmé par des études en neuro-imagerie [45, 46] et de neuropsychologie [47] (grade B).

L'interaction entre la nature des classes pharmacologiques impliquées dans l'abus et les facteurs de risque psychopathologiques a conduit Saper et Lake à proposer deux types de céphalée par abus médicamenteux [48]. Le type I correspondrait à des sujets ne

présentant pas de troubles comportementaux, ayant une faible comorbidité anxio-dépressive et utilisant des médicaments non psychoactifs alors que le type II correspondrait à des sujets présentant une dépendance associée à une importante comorbidité anxio-dépressive et/ou utilisant des médicaments psychoactifs.

### ■ 3.2.3. Retentissement individuel de la céphalée par abus médicamenteux

Toutes les études épidémiologiques ont montré que l'abus médicamenteux est un des déterminants important du retentissement individuel des CCQ [16].

Peu de données sont disponibles pour préciser, au-delà de l'induction et de l'entretien de la CCQ la iatrogénie de l'abus médicamenteux au cours des céphalées par abus médicamenteux sauf en ce qui concerne les triptans dont la pharmacovigilance est rassurante avec deux études cas-témoins [49, 50] ayant montré que l'abus de triptans n'était pas associé à une augmentation du risque de survenue d'événements indésirables cardio-vasculaires (grade C). Malgré la pauvreté de ces données factuelles, il est recommandé d'évaluer la iatrogénie éventuelle (en particulier digestive, rénale et hépatique) de l'abus médicamenteux, notamment si l'abus concerne des antalgiques non spécifiques souvent disponibles sans prescription (AP).

### ■ 3.2.4. Retentissement sociétal de la céphalée par abus médicamenteux

A l'instar du retentissement individuel, toutes les études épidémiologiques ont montré que l'abus médicamenteux est un des déterminants importants du retentissement sociétal des CCQ [16].

## 3.3. TRAITEMENT DE LA CÉPHALÉE PAR ABUS MÉDICAMENTEUX

### ■ 3.3.1. Données factuelles

Les données factuelles sont insuffisantes pour recommander un protocole de sevrage particulier (Section 2.3) (AP).

### ■ 3.3.2. Stratégie thérapeutique

En dépit de l'absence de données factuelles démontrant sa pertinence, il existe un consensus faisant de la réalisation du sevrage en antalgiques et/ou en antimigraineux spécifiques un préalable incontournable (Section 2.3) à la prise en charge d'un patient migraineux en CCQ se présentant avec un abus médicamenteux (AP). Ce sevrage, qu'il soit réalisé en ambulatoire ou en milieu hospitalier, permettra de déterminer le diagnostic final, à savoir : migraine chronique en cas de persistance de la CCQ deux mois après le sevrage ou céphalée par abus médicamenteux si la CCQ a disparu deux mois après le sevrage. Le sevrage est également utile car il permet de retrouver une meilleure efficacité du traitement de crise et du traitement prophylactique [34] (grade C).

Dans le cas d'un sevrage médicamenteux non efficace avec persistance de la CCQ deux mois après un sevrage médicamenteux bien conduit, le patient doit être considéré comme souffrant d'une migraine chronique sous réserve que les critères ICHD-III bêta soient présents et le patient traité comme tel (Section 4).

Dans le cas d'un sevrage médicamenteux efficace avec le retour à une expression épisodique de la migraine, confirmant donc la céphalée par abus médicamenteux, l'étape ultérieure est le suivi du patient en vue de prévenir la rechute qui est une réapparition de la CCQ

avec abus médicamenteux. Le taux de rechute varie de 0 à 49 % selon les études et ne dépend pas des modalités de sevrage [38]. Les facteurs de bon pronostic sont un abus initial en AINS et/ou triptans [51] et l'absence de comorbidité anxieuse et/ou dépressive [52] correspondant au type I défini par Saper et Lake (AP). Les facteurs de mauvais pronostic sont à l'inverse un abus médicamenteux initial important et concernant les opioïdes, ainsi qu'une consommation associée de substances psychoactives non antalgiques (tabac, alcool, benzodiazépines) [53], et l'existence de troubles du sommeil [54], l'ensemble de ces éléments correspondant au type II de Saper et Lake (AP).

Les rechutes surviennent majoritairement dans la première année faisant suite au sevrage [38] (grade C) imposant un suivi régulier pendant cette période (AP). Le traitement prophylactique choisi pour accompagner le sevrage doit être maintenu sous réserve qu'il soit bien toléré (AP). En cas de mauvaise tolérance, le choix du nouveau traitement prophylactique repose sur les recommandations de prise en charge de la migraine épisodique [1] (AP). Lors de ce suivi, il est essentiel de rappeler à tous les patients la nécessité de tenir un agenda prospectif (permettant le recueil de toutes les céphalées et de tous les médicaments antalgiques et antimigraineux spécifiques) et de ne pas utiliser le traitement de crise plus de deux jours par semaine de façon régulière [1] (AP). Ces consignes peuvent être enseignées au patient dans le cadre de programmes d'éducation thérapeutique qui ont été développées par certaines équipes (AP). Pour les patients présentant une comorbidité anxieuse et/ou dépressive

et, a fortiori, chez ceux ayant des troubles comportementaux, une prise en charge non pharmacologique est indispensable (AP). En fonction de la sévérité de ces éléments, cette prise en charge peut aller de la simple relaxation à une prise en charge cognitivo-comportementale (AP).

### 3.4. PRÉVENTION DE LA CÉPHALÉE PAR ABUS MÉDICAMENTEUX

La prévention de la céphalée par abus médicamenteux chez les migraineux repose sur la prise en charge de la migraine épisodique selon les recommandations de bonnes pratiques [1] (AP).

Il est tout particulièrement important d'insister sur :

- la tenue d'un agenda ;
- la nécessité pour le patient de connaître la notion de pré-abus définie par la prise d'un traitement de crise au moins deux jours par semaine depuis plus de trois mois ;
- l'importance de la recherche d'une comorbidité anxieuse pouvant conduire à des prises médicamenteuses anticipatoires ;
- l'importance d'apprendre au patient à distinguer d'éventuelles céphalées tensives s'intercalant entre ses crises migraineuses afin de ne pas traiter systématiquement tout épisode céphalalgique dès son début.

Il est par ailleurs important de sensibiliser le migraineux au risque de consommation de substances psychoactives (tabac, café, thé, coca-cola), ainsi qu'au risque de prise d'antalgiques pour un problème douloureux chronique, en particulier musculo-squelettique, autre que la migraine ; cette prise d'antalgiques pouvant être le facteur inducteur de la céphalée par abus médicamenteux (AP).

Enfin, les troubles du sommeil

devront être dépistés afin de prévenir une automédication par des benzodiazépines et/ou hypnotiques (AP).

A l'instar des programmes d'éducation thérapeutique proposés pour prévenir la rechute de la céphalée par abus médicamenteux (cf. supra), des équipes ont également développé des programmes d'éducation thérapeutique qui peuvent être proposés aux patients souffrant de migraine épisodique afin de prévenir le développement d'une céphalée par abus médicamenteux (AP).

## 4. MIGRAINE CHRONIQUE

### 4.1. DÉFINITION DE LA MIGRAINE CHRONIQUE

La migraine chronique est une entité d'individualisation récente. Depuis cette individualisation en 2004 [5], les critères diagnostiques ont été plusieurs fois modifiés, aboutissant aux critères de référence qui sont ceux de la version bêta de la troisième édition de la classification internationale des céphalées [7] (Encadré 1).

La version bêta de troisième édition de la classification internationale des céphalées a individualisé la migraine chronique en tant que forme clinique de la migraine et non comme une complication de la migraine épisodique. Elle a également modifié les critères de la migraine chronique afin d'introduire le fait que la migraine chronique peut également s'exprimer par des auras. Ainsi, cette version propose que la CCQ survienne chez un migraineux dont la maladie était antérieurement épisodique avec une expression sans et/ou avec aura (critère B). De même, dans cette version, la sémiologie migraineuse de la CCQ peut-être celle de la migraine sans aura et/ou



celle de la migraine avec aura (critère C). Par ailleurs, cette version a supprimé l'abus médicamenteux du critère D (ce critère indiquant simplement qu'une autre cause de CCQ a été écartée), le comité en charge de cette nouvelle version de la classification proposant qu'un patient migraineux souffrant de CCQ associée à un abus médicamenteux soit diagnostiqué avec les deux diagnostics : migraine chronique et céphalées par abus médicamenteux. Cette version de la classification confirme donc la nécessité d'envisager un sevrage en première intention devant cette situation clinique.

#### **4.2. EPIDÉMIOLOGIE DE LA MIGRAINE CHRONIQUE**

A l'instar de la céphalée par abus médicamenteux, l'épidémiologie de la migraine chronique est difficile à étudier pour deux raisons principales. La première résulte des modifications successives des critères diagnostiques faisant que peu de données ont été établies avec pour référence les derniers critères. La seconde découle de la difficulté à appréhender sur le plan épidémiologique la situation d'une CCQ associée à un abus médicamenteux qui impose le sevrage médicamenteux pour pouvoir éventuellement confirmer le diagnostic de migraine chronique. Cette dernière difficulté concerne particulièrement les études réalisées en population générale.

##### **■ 4.2.1. Prévalence et incidence de la migraine chronique**

Selon une revue récente de la littérature, la prévalence de la migraine chronique varie de 1,4 % à 2,2 % [13]. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7 % [15]. L'incidence de la migraine chronique n'est

pas connue, mais une étude nord-américaine a démontré que 2,5 % des patients souffrant de migraine épisodique développaient une CCQ lors d'une année de suivi longitudinal [18].

##### **■ 4.2.2. Facteurs de risque de la migraine chronique**

L'épidémiologie analytique a permis d'identifier des facteurs de risque de la transformation d'une migraine épisodique vers une migraine chronique [55, 56]. Certains de ces facteurs sont non modifiables : la race caucasienne, le sexe féminin, l'âge, le faible niveau socio-économique, la séparation conjugale et les antécédents de traumatismes crâniens. D'autres sont modifiables : la fréquence des crises migraineuses (avec une relation entre la fréquence des crises et la probabilité de développer une migraine chronique qui n'est pas linéaire et un seuil de majoration du risque à partir de 3 crises par mois), l'augmentation de l'index de masse corporelle, l'abus médicamenteux en traitement de crise, l'abus en caféine, les événements biographiques stressants et le ronflement nocturne. D'autres facteurs de risque potentiels sont également discutés : l'existence d'une allodynie cutanée, les comorbidités avec un état pro-inflammatoire et un autre syndrome douloureux chronique notamment d'origine musculo-squelettique.

##### **■ 4.2.3. Retentissement individuel de la migraine chronique**

Les études épidémiologiques consacrées au retentissement individuel de la migraine chronique ont été réalisées dans les suites de celles consacrées aux CCQ et elles ont toutes confirmés que le retentissement fonctionnel, le retentissement émotionnel, et l'altération de la qualité de vie associés à la

migraine chronique sont significativement supérieurs à ceux associés à la migraine épisodique [16, 57, 58].

##### **■ 4.2.4. Retentissement sociétal de la migraine chronique**

Comme pour le retentissement individuel, les études épidémiologiques consacrées au retentissement sociétal de la migraine chronique ont confirmé un impact économique significativement plus important de la migraine chronique par rapport à la migraine épisodique [15]. Une étude récente visant à évaluer l'impact économique de la migraine chronique dans cinq pays européens dont la France a montré que les coûts directs annuels pour un migraineux chronique sont 2 à 4 fois supérieurs à ceux induits par un migraineux épisodique [59]. Il a également été démontré que la perte de productivité induite par la migraine chronique est supérieure à celle de la migraine épisodique [58].

#### **4.3. TRAITEMENT MIGRAINE CHRONIQUE**

##### **■ 4.3.1. Données factuelles**

L'approche thérapeutique de la migraine chronique repose sur un traitement prophylactique et il existe un consensus d'experts suggérant que les traitements prophylactiques de la migraine épisodique peuvent être utilisés pour traiter la migraine chronique [60]. Néanmoins, il n'existe aucune donnée factuelle démontrant leur efficacité. De plus, depuis une dizaine d'années, des développements cliniques ont été réalisés spécifiquement dans l'indication du traitement prophylactique de la migraine chronique, s'appuyant plus ou moins sur les recommandations méthodologiques spéci-

fiques proposées par l'*International Headache Society* [61]. Au-delà de ces particularités méthodologiques, il est important d'insister sur le biais d'interprétation que peut induire l'histoire naturelle de la migraine chronique telle qu'elle a été démontrée par l'approche épidémiologique. Ainsi, une étude épidémiologique nord-américaine réalisée en population générale a montré que 26 % des sujets souffrant de migraine chronique évoluent spontanément vers une expression épisodique de leur migraine sur deux années de suivi longitudinal [62].

La prégabaline, la zonisamide et la mémantine ont été rapportées comme possiblement efficaces mais dans des études ouvertes [63-66]. Le valproate de sodium, la gabapentine, la tinazidine, la fluoxétine, l'amitriptyline et le levetiracetam ont été évalués dans des études contrôlées ayant inclus des patients souffrant de migraine chronique mais également des patients souffrant de céphalée de tension chronique sans permettre de confirmer leur potentiel thérapeutique respectif [67-72].

Les développements cliniques ayant conduit à des études contrôlées dédiées spécifiquement à la migraine chronique concernent : le topiramate, la toxine botulinique de type A et la stimulation du nerf grand occipital.

#### 4.3.1.1. Topiramate

Deux études thérapeutiques contrôlées [31, 32] ont montré une efficacité du topiramate significativement supérieure au placebo (grade A), cette efficacité étant similaire que les sujets présentent ou pas un abus médicamenteux associé [73] (grade B). La taille de l'effet thérapeutique restait modeste (topiramate vs placebo :  $6,4 \pm 5,8$  jours/mois vs  $4,7 \pm 6,1$  jours/mois

[31] ;  $3,5 \pm 6,3$  jours/mois vs  $0,2 \pm 4,7$  jours/mois [32]). Par ailleurs, le profil de tolérance observé dans ces deux études était comparable à celui observé dans les études ayant validé l'utilisation du topiramate dans la prophylaxie de la migraine épisodique. Cependant, le topiramate présente des effets secondaires non négligeables, en particulier au niveau central, pouvant limiter l'utilisation de cette molécule. Enfin, l'association du propranolol au topiramate ne s'est pas révélée significativement plus efficace que le topiramate seul [74] (grade A) sachant qu'il existe un consensus pour envisager un avenir possible à d'autres prophylaxies pharmacologiques combinées dans la migraine chronique [75] (AP).

#### 4.3.1.2. Toxine botulinique de type A

Ilya une dizaine d'années, plusieurs études thérapeutiques contrôlées consacrées à la prévention de la migraine épisodique n'ont pas permis de démontrer un effet antimigraineux de la toxine botulinique de type A [76-80] (grade A). Une analyse a posteriori de certaines des données ainsi colligées rapportait que les sujets souffrant de migraine épisodique à haute fréquence pouvaient bénéficier de ce traitement [80]. Ces données ont suggéré une efficacité potentielle de la toxine botulinique de type A dans la migraine chronique et a conduit à un développement clinique spécifique dans cette indication. Ce développement, intitulé PREEMPT, a reposé sur deux études de phase III [81, 82] dans lesquelles ont été inclus 1384 patients randomisés pour recevoir soit 155 U de toxine botulinique de type A, soit un placebo administrés en intramusculaire dans 31 sites céphaliques et cervicaux. Dans la première étude réa-

lisée uniquement aux Etats-Unis, le critère principal d'évaluation initialement choisi était le nombre d'épisodes céphalalgiques et il n'a pas permis de différencier la toxine botulinique de type A du placebo [81]. Après information des autorités (Food and Drug Administration), le nombre de jours avec céphalées a été substitué au nombre d'épisodes céphalalgiques et, sur ce critère, la toxine botulinique de type A s'est avérée significativement supérieure au placebo [81] (grade B). Dans la seconde étude réalisée aux Etats-Unis et en Europe, le nombre de jours avec céphalée, utilisé comme critère principal d'évaluation, a permis de montrer que la toxine botulinique de type A était supérieure au placebo [82] (grade A). Par ailleurs, une analyse combinée des résultats de ces deux études a démontré une supériorité significative de la toxine botulinique de type A qui a concerné les différents critères d'évaluation portant sur la céphalée, mais également des critères globaux portant sur l'impact de la migraine chronique [83] (grade A).

Néanmoins, la magnitude de l'effet thérapeutique était modeste [84] et le maintien de l'aveugle n'a pas été vérifié à l'issue de ces études. L'analyse combinée des résultats de ces deux études ne portant que sur les sujets qui présentaient un abus médicamenteux à l'inclusion (65,3 % des sujets) a mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur de la toxine botulinique de type A sachant que cette analyse n'a à ce jour été présentée que sous la forme d'une communication [85]. Par ailleurs, les deux études n'ont étonnement pas objectivé de réduction significative de la consommation en traitement de crise.

En dépit de difficultés méthodologiques liées à des critères d'éva-

luation principaux non similaires, la comparaison indirecte de l'effet thérapeutique de la toxine botulinique de type A et du topiramate, n'a pas mis en évidence de différence significative (réduction du nombre de jours mensuels avec probable migraine ou avec migraine de 8,8 pour la toxine botulinique de type A et 6,4 pour le topiramate) [60] (grade C). Cette comparaison indirecte a montré une incidence moindre d'effets indésirables avec la toxine botulinique de type A (29,4 % versus 12,7 % placebo) qu'avec le topiramate (65,0 % versus 42,9 % placebo) [60] (grade C).

#### 4.3.1.3. Stimulation du nerf grand occipital

A ce jour, les observations de 500 patients souffrant de migraine chronique et ayant été traités par stimulation du nerf grand occipital ont été rapportées dans la littérature avec une amélioration pour 56 % d'entre eux [86]. Trois cent quarante-huit d'entre eux ont été traités dans le cadre de trois études contrôlées. La première, dénommée PRISM et qui n'a été rapportée que sous la forme d'une communication [87], concernait des patients souffrant de migraine chronique mais également de migraine épisodique à haute fréquence et a été négative sur le critère d'évaluation principal qui était la réduction du nombre mensuel de jours avec migraine (grade C). La deuxième, dénommée ONSTIM et concernant uniquement des patients souffrant de migraine chronique, a également été négative sur le critère d'évaluation principal composite qui était une réduction de 50 % du nombre mensuel de jours avec céphalée ou une réduction de l'intensité douloureuse d'au moins 3 points sur une échelle de Lickert en 11 points [88] (grade C). La troisième étude,

ne concernant que des patients souffrant de migraine chronique, n'a pas permis de différencier la stimulation active de la stimulation sham sur le critère d'évaluation principal qui était le pourcentage de sujets avec une réduction d'au moins 50 % de l'intensité douloureuse moyenne mesurée sur une échelle visuelle analogique [89]. Néanmoins, dans cette dernière étude, la stimulation active était significativement supérieure à la stimulation sham en termes de pourcentage de répondeurs définis par une réduction de 30 % de cette intensité sachant que tous les autres critères d'évaluation secondaires (en particulier nombre mensuel de jours avec céphalée, retentissement fonctionnel sur l'échelle MIDAS et qualité de vie) étaient en faveur de la stimulation du nerf grand occipital (grade B). En termes de tolérance, la stimulation du nerf grand occipital reste invasive notamment du fait de la nécessité d'une anesthésie générale pour réaliser l'implantation de l'électrode et du stimulateur. Elle expose également au risque de migration de l'électrode (6,8 à 24 % dans les études contrôlées). Enfin, à ce jour, l'efficacité et la sécurité d'emploi de la stimulation du nerf grand occipital n'ont pas été évaluées au-delà de 3 mois.

#### ■ 4.3.2. Stratégie thérapeutique

Un consensus d'experts suggère que les traitements prophylactiques pharmacologiques et non pharmacologiques validés dans la migraine épisodique peuvent être utilisés dans la migraine chronique [60]. Néanmoins, considérant les données factuelles, le traitement prophylactique de première intention de la migraine chronique devrait être le topiramate (AP) qui dispose en France d'une AMM dans la prophylaxie de

la migraine sans considération de sa forme clinique.

En l'absence d'efficacité, d'intolérance ou de contre-indication de ces traitements, il est recommandé de réaliser une évaluation au sein d'une équipe spécialisée (AP). Ce n'est qu'à l'issue de cette évaluation, que peut être éventuellement discutée l'indication d'un traitement par toxine botulinique de type A et/ou par stimulation du nerf grand occipital (AP). Cependant il convient d'insister sur le fait que la toxine botulinique de type A ne dispose pas en France d'une AMM spécifique dans cette indication et qu'une demande de recommandation temporaire d'utilisation proposée par la SFEMC a été refusée par l'ANSM. De plus, le coût-efficacité de cette approche est toujours discutée et aucun critère prédictif de réponse n'a pu être identifié. Ces dernières limites sont encore plus importantes pour la stimulation du nerf grand occipital du fait de son coût et de son caractère invasif, sachant que sur le plan réglementaire cette approche dispose d'un marquage CE.

#### 4.4. PRÉVENTION DE LA MIGRAINE CHRONIQUE

L'épidémiologie analytique a permis d'identifier des facteurs de risque modifiables de la transformation d'une migraine épisodique vers une migraine chronique [55, 56]. Ces facteurs sont : la fréquence des crises migraineuses (avec une relation entre la fréquence des crises et la probabilité de développer une migraine chronique qui n'est pas linéaire et un seuil de majoration du risque à partir de 3 crises par mois), l'augmentation de l'index de masse corporelle, l'abus médicamenteux en traitement de crise, l'abus en caféine, les événements biographiques stressants et le ronflement nocturne.

D'autres facteurs de risque modifiables potentiels sont également discutés : l'existence d'une allodynie cutanée, les comorbidités avec un état pro-inflammatoire et un autre syndrome douloureux chronique notamment d'origine musculo-squelettique.

L'identification de tels facteurs conduit intuitivement à envisager une possible prévention de la migraine chronique par leur contrôle (AP). Néanmoins, il n'existe pas de donnée factuelle robuste recueillie dans des études contrôlées qui attestent de l'efficacité d'un tel contrôle.

## 5. PARTICULARITÉ DES CCQ CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS

La définition des CCQ chez l'enfant et l'adolescent, de même

que l'épidémiologie [90], sont les mêmes que chez l'adulte (AP). L'épidémiologie, la démarche diagnostique est également similaire à celle proposée à l'adulte, mais il est important d'insister sur les particularités observées chez l'enfant et l'adolescent :

- la durée de la phase de transformation de la céphalée primaire épisodique en CCQ qui est plus courte que chez l'adulte (entre 17 et 23 mois) voire être absente. Dans ce dernier cas, le diagnostic différentiel avec les céphalées chroniques secondaires ou la céphalée chronique quotidienne de novo peut être difficile [91] ;
- l'importance des événements biographiques stressants et sévères (abus sexuels dans l'enfance, conflits familiaux, problèmes de santé ou décès d'un des parents, difficultés dans la scolarité) ;

- l'abus médicamenteux qui porte le plus souvent sur des antalgiques non spécifiques : paracétamol et AINS de façon préférentielle ; sachant qu'il existe souvent un abus en caféine couplé sous la forme d'une consommation excessive de soda ;
- l'importance lors de la prise en charge prophylactique des traitements non médicamenteux couplés à l'approche pharmacologique ; cette prise en charge s'adressant à la fois à l'enfant, aux parents, mais également à l'institution scolaire (AP). ■

### Mots-clés :

Céphalée chronique quotidienne,  
Migraine chronique,  
Recommandation

## Annexes 1–3. Matériels complémentaires

Les matériels complémentaires (Annexes 1–3) accompagnant la version en ligne de cet article sont disponibles sur <http://www.sciencedirect.com> et doi:10.1016/j.neurol.2013.09.006.

### Déclaration d'intérêts

- Le Dr Michel Lanteri-Minet déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, Almirall SAS, Astellas, AstraZeneca Pharmaceuticals, ATI, BMS, Boehringer, Boston Scientific, CoLucid, Glaxo-SmithKline Inc, Grunenthal, Eli Lilly & Company, Johnson & Johnson, Medtronic, Menarini, Merck, Pierre Fabre, Pfizer Inc, Saint-Jude, Sanofi-Aventis, UCB, Zambon.
- Le Dr Geneviève Demarquay déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, Almirall, Menarini, MSD, Pfizer.
- Le Dr Hael Alchaar Hael déclare avoir des liens d'intérêts avec Pfizer, MundiPharma, Novartis, Astellas, Grunenthal, Sanofi, MSD, Merck Serono, Archimed, Janssen.
- Le Dr Jacques Bonnin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.
- Le Dr Philippe Cornet déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.
- Le Dr Xavier Douay déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis.
- Le Dr Virginie Dousset déclare avoir des liens d'intérêts avec MSD, Orkyn, Pfizer, Lilly, Grunenthal, Genzyme, Astra-Zeneca, BMS.
- Le Dr Gilles Géraud déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, AstraZeneca Pharmaceuticals, Menarini, Merck, Pfizer Inc, Zambon.
- Le Dr Valérie Guillouf déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.
- Le Dr Malou Navez déclare avoir des liens d'intérêts avec Astellas, BMS, Grunenthal, Janssen, Mundipharma, Nycomed et Pfizer.
- Le Dr Françoise Radat déclare avoir des liens d'intérêts avec Lilly, Pfizer, UPSA.
- Le Dr Simone Radenne déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.
- Le Dr Anne Revol déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, Almirall SAS, Biogen, Eisai, MSD, Novartis, UCB.
- Le Dr Dominique Valade déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, Almirall, BMS, MSD, GSK, Janssen Cilag, Menarini, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis, UCB, AstraZeneca, Zambon.
- Le Dr Anne Donnet déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, Almirall SAS, Astellas, AstraZeneca Pharmaceuticals, Grunenthal, Lilly, Medtronic, Merck, Orkyn, Pfizer Inc, Saint-Jude, Sanofi-Aventis, Zambon.

## ■ RÉFÉRENCES

- Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol* 2013 ; 169 : 14-29.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and area of improvement. *CMAJ* 2010 ; 182 : 1045-52.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Advancing guideline development reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010 ; 182 : E839-42.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1998 ; 8 (S7) : 19-28.
- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. The International Classification of Headache Disorders: 2<sup>nd</sup> edition. *Cephalalgia* 2004 ; 24 (Suppl. 1) : 9-160.
- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006 ; 26 : 742-6.
- Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders: 3<sup>rd</sup> edition beta version. *Cephalalgia* 2013 ; 33 : 629-808.
- Linde M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Time trends in the prevalence of headache disorders. The Nord-Trøndelag Health Studies (HUNT 2 and HUNT 3). *Cephalalgia* 2011 ; 31 : 585-96.
- Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the EuroLight project. *J Headache Pain* 2010 ; 11 : 289-99.
- Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Ozyurt M, Kaeswinkel K, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012 ; 13 : 215-23.
- Lantéri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, et al. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003 ; 102 : 143-9.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008 ; 48 : 1157-68.
- Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010 ; 30 : 599-609.
- Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine: results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Cephalalgia* 2005 ; 25 : 1146-58.
- Lantéri-Minet M, Chautard MH, Lucas C. Chronic migraine and medication overuse: results of Framig 3, a French population-based survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Neurology* 2005 ; 664 (Suppl. 1) : A133.
- Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia* 2011 ; 31 : 837-50.
- Pradalier A, Auray JP, El Hasnaoui A, Alzahouri K, Dartigues JF, Duru G, et al. Economic impact of migraine and other episodic headaches in France: data from the GRIM2000 study. *Pharmacoeconomics* 2004 ; 22 : 985-99.
- Bigal ME, Lipton RB. The differential diagnosis of chronic daily headaches: an algorithm-based approach. *J Headache Pain* 2007 ; 8 : 263-72.
- Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006 ; 66 : 1894-8.
- Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia* 2006 ; 26 : 1097-105.
- Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, Fagiolo D, Tarolla E, Mercurio A, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. *Cephalalgia* 2009 ; 29 : 293-9.
- Grazzi K, Andrasik F, Usai S, Bussone G. In-patient vs. day-hospital withdrawal treatment for chronic migraine with medication overuse and disability assessment: results at one-year follow-up. *Neurol Sci* 2008 ; 29 (Suppl. 1) : 161-3.
- Creac'h C, Frappe P, Cancade M, Laurent B, Peyron R, Demarquay G, et al. In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: a 2-year randomized trial. *Cephalalgia* 2011 ; 31 : 1189-98.
- Evers S, Jensen R, European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache: guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011 ; 18 : 1115.
- Bøe MG, Myglund A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007 ; 69 : 26-31.
- Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia* 2008 ; 28 : 152-6.
- Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2013 ; 33 : 202-7.
- Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology* 1986 ; 36 : 995-7.
- Nagy AJ, Gandhi S, Bhola R, Goadsby PJ. Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches. *Neurology* 2011 ; 77 : 1827-32.
- Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache* 2002 ; 42 : 519-22.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized double-blind-controlled trial. *Headache* 2007 ; 47 : 170-80.
- Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007 ; 27 : 814-23.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001 ; 57 : 1694-8.
- Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 2006 ; 26 : 1192-8.
- Lance F, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache* 1988 ; 28 : 61-2.
- Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA. Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. *Headache* 2001 ; 41 : 303-9.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003 ; 43 : 179-90.
- Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 391-401.
- Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia* 2005 ; 25 : 519-22.
- Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia* 2005 ; 25 : 165-78.
- Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E, Mick G, Guy N, Fabre N, et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache* 2008 ; 48 : 1026-36.
- Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain* 2005 ; 119 : 49-55.
- Grande RB, Aaseth K, Saltyte Benth J, Gulbrandsen P, Russell MB, Lundqvist C. The Severity of Dependence Scale detects people with medication overuse: the Akershus study of chronic headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; 80 : 784-9.
- Radat F, Lantéri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache* 2010 ; 50 : 1597-611.
- Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenheede M, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006 ; 129 : 543-50.
- Ferraro S, Grazi L, Muffatti R, Nava S, Ghielmetti F, Bertolino N, et al. In medication-overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas. *Headache* 2012 ; 52 (10) : 1520-34.
- Gomez-Beldarrain M, Carrasco M, Bilbao A, Garcia-Monco JC. Orbitofrontal dysfunction predicts poor prognosis in chronic migraine with medication overuse. *J Headache Pain* 2011 ; 12 : 459-66.
- Saper JR, Lake 3<sup>rd</sup> AE. Medication overuse headache: type I and type II. *Cephalalgia* 2006 ; 26 : 1262.
- Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006 ; 67 : 1128-34.
- Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardiovascular events: a nested-case-control study from the French health system database. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 ; 63 : 801-7.
- Fontanillas N, Colas R, Munoz P, Oterin A, Pascual J. Long-term evolution of chronic daily headache with medication overuse in the general population. *Headache* 2010 ; 50 : 981-8.
- Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST, Salvesen R, Grønning M, Helde G,

## ► RÉFÉRENCES

- et al. A 4-year follow-up of patients with medication-overuse headache previously included in a randomized multicentre study. *J Headache Pain* 2011 ; 12 : 315-22.
53. Sances G, Galli F, Anastasi S, Ghiotto N, De Giorgio G, Guidetti V, et al. Medication-overuse headache and personality: a controlled study by means of the MMPI-2. *Headache* 2010 ; 50 : 198-209.
  54. Bøe MG, Salvesen R, Mygland A. Chronic daily headache with medication overuse: predictors of outcome 1 year after withdrawal therapy. *Eur J Neurol* 2009 ; 16 : 705-12.
  55. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006 ; 46 : 1334-43.
  56. Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol* 2009 ; 22 : 269-76.
  57. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol* 2013 ; 260 (8) : 1960-9.
  58. Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, Peng KP, Ng K. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: a clinic-based study in Taiwan. *Cephalalgia* 2013 ; 33 : 171-81.
  59. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain* 2012 ; 13 : 361-78.
  60. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine: classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol* 2012 ; 8 : 162-71.
  61. Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2008 ; 28 : 484-95.
  62. Manack A, Turkel C, Silberstein S. The evolution of chronic migraine: classification and nomenclature. *Headache* 2009 ; 49 : 1206-13.
  63. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2010 ; 33 : 35-9.
  64. Bermejo PE, Dorado R. Zonisamide for migraine prophylaxis in patients refractory to topiramate. *Clin Neuropharmacol* 2009 ; 32 : 103-6.
  65. Pascual-Gomez J, Gracia-Naya M, Leira R, Mateos V, Alvaro-Gonzalez LC, Hernandez I, et al. Zonisamide in the preventive treatment of refractory migraine. *Rev Neurol* 2010 ; 50 : 129-32.
  66. Bigal ME, Rapoport A, Sheftell F, Tepper D, Tepper S. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. *Headache* 2008 ; 48 : 1337-42.
  67. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008 ; 9 : 37-41.
  68. Spira PJ, Beran RG, Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003 ; 61 : 1753-9.
  69. Saper JR, Silberstein SD, Lake 3<sup>rd</sup> AE, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994 ; 34 : 497-502.
  70. Saper JR, Lake 3<sup>rd</sup> AE, Cantrell DT, Winner PK, White JR. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002 ; 42 : 470-82.
  71. Couch JR, Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 2011 ; 51 : 33-51.
  72. Beran RG, Spira PJ. Levetiracetam in chronic daily headache: a double-blind, randomised placebo-controlled study (The Australian KEPPRA Headache Trial [AUS-KHT]). *Cephalalgia* 2011 ; 31 : 530-6.
  73. Diener HC, Dodick DW, Goadsby P, Bigal ME, Bussone G, Silberstein S, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* 2009 ; 29 : 1021-7.
  74. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012 ; 78 : 976-84.
  75. Pascual J. Combination therapy for chronic migraine: bad news but not the last word. *Neurology* 2012 ; 78 : 940-1.
  76. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000 ; 40 : 445-50.
  77. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004 ; 24 : 838-43.
  78. Saper JR, Mathew NT, Loder EW, DeGryse R, VanDenburgh AM, BoNTA-009 Study Group. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type A injection sites and doses in the prevention of episodic migraine. *Pain Med* 2007 ; 8 : 478-85.
  79. Vo AH, Satori R, Jabbari B, Green J, Killgore WD, Labutta R, et al. Botulinum toxin type A in the prevention of migraine: a double-blind controlled trial. *Aviat Space Environ Med* 2007 ; 78 (Suppl. 5) : B113-8.
  80. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, Vandenberg AM, Botox North American Episodic Migraine Study Group. Botulinum toxin type A prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007 ; 47 : 486-99.
  81. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010 ; 30 : 793-803.
  82. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010 ; 30 : 804-14.
  83. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010 ; 50 : 921-36.
  84. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults. *JAMA* 2012 ; 307 : 1736-45.
  85. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, et al. Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: analysis of the PREEMPT chronic migraine subgroup with baseline acute headache medication overuse. *Cephalalgia* 2009 ; 29 : 31 [abstract].
  86. Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012 ; 11 : 708-19.
  87. Lipton RB, et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia* 2009 ; 29 (Suppl. 1) : 30 [abstract PO47].
  88. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011 ; 31 : 271-85.
  89. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012 ; 32 : 1165-79.
  90. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR. Chronic daily headache in adolescents: an 8-year follow-up study. *Neurology* 2009 ; 73 : 416-22.
  91. Cuvellier JC. Management of chronic daily headache in children and adolescents. *Rev Neurol (Paris)* 2009 ; 165 : 521-31.

# Toxine botulique

## Quelles indications en ORL et pathologie cervico-faciale ?

■ Depuis la première utilisation clinique de la toxine botulique par A. Scott, en 1980, pour traiter le strabisme de l'enfant [1], ses indications se sont étendues dans de nombreuses spécialités, et plus particulièrement en neurologie, oto-rhino-laryngologie et ophtalmologie. En pathologie cervico-faciale, l'autorisation de mise sur le marché n'a été donnée que pour un nombre limité d'indications (blépharospasme, torticolis spasmodique, spasme hémifacial), mais son utilisation dans les autres indications encore hors AMM s'appuie sur de nombreuses publications internationales et recommandations d'experts [2, 3].

Marie Mailly, Alain Perrin,  
Patrick Klap et Myriam Cohen\*

### GÉNÉRALITÉS SUR LA TOXINE BOTULIQUE

La toxine botulique est la plus puissante des neurotoxines connues à l'heure actuelle. Elle est produite par le bacille Gram négatif *Clostridium botulinum*.

Elle agit au niveau présynaptique en bloquant la libération d'acétylcholine, entraînant au niveau musculaire une paralysie et au niveau glandulaire un assèchement des sécrétions.

Son action est transitoire et réversible par formation de nouvelles plaques motrices après repousse axonale. Les injections sont donc un traitement symptomatique et doivent être répétées tous les trois à six mois selon les cas.

En pratique courante, on utilise la toxine botulique A commercialisée en France par trois laboratoires (Dysport®/Ipsen, Botox®/Allergan, Xeomin®/Merz). La toxine botulique B est utilisée en cas de résistance.

Les injections de toxine botulique sont contre-indiquées en cas de myasthénie, d'allaitement, et déconseillées chez la femme enceinte. Il n'a pas été décrit de réaction allergique à la toxine. Un effet secondaire général à type de syndrome grippal a été constaté dans de rares cas. Les effets secondaires sont locaux, par surdosage ou par diffusion de la toxine à d'autres muscles, et toujours transitoires.

### LA DYSTONIE LARYNGÉE

#### LA DYSPHONIE SPASMODIQUE (DS)

La dysphonie spasmodique est une dystonie de fonction à la parole. C'est un trouble de la coordination motrice avec spasmes des muscles du larynx [4]. La toxine botulique est considérée depuis plusieurs années comme le traitement de référence de la dystonie du larynx [5, 6]. Les injections sont réalisées en ambulatoire, sans anesthésie générale ou locale, sous contrôle électromyographique. La durée d'action de

la toxine botulique est en moyenne de quatre à six mois.

#### ■ DS en adduction

C'est la dystonie laryngée la plus fréquente. Le spasme prédomine sur les muscles adducteurs du larynx: la voix est hachée, forcée, avec désynchronisations intermittentes. Le traitement consiste à injecter les muscles thyro-aryténoïdiens (adducteurs) (Fig. 1). Les résultats sont très satisfaisants, avec récupération d'une voix normale dans plus de 90 % des cas. Les principaux effets secondaires sont une hypophonie et des troubles mineurs de la déglutition aux liquides, et durent 2 à 3 semaines.

#### ■ DS en abduction

La dystonie atteint les muscles dilateurs de la glotte. La voix est soufflée, de faible intensité par défaut d'accolement des cordes vocales. Le traitement consiste en l'injection des muscles crico-aryténoïdiens postérieurs (abducteurs) (Fig. 2). Suivant les écoles, elle est bilatérale ou unilatérale. Les effets secondaires sont une dyspnée inspiratoire liée à

\*Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Fondation A. de Rothschild, Paris

un surdosage en cas d'injection bilatérale, ou des troubles de la déglutition par diffusion au muscle crico-pharyngien.

## ■ DS mixte

Avec atteinte des deux groupes musculaires. Sa prise en charge est plus difficile.

## STRIDOR LARYNGÉ, DYSTONIE PERMANENTE

C'est une dystonie permanente des muscles adducteurs du larynx avec immobilité des cordes vocales en position paramédiane. Elle provoque une dyspnée inspiratoire qui nécessite parfois une intubation ou une trachéotomie en urgence. Le traitement est l'injection de toxine dans les muscles thyro-aryténoïdiens [7].

## LES AUTRES INDICATIONS EN LARYNGOLOGIE

Le **tremblement de la voix**, notamment chez le patient âgé, peut être amélioré par l'injection de toxine botulique afin de diminuer l'amplitude du tremblement [8]. Selon la nature du tremblement glottique (horizontal ou vertical), l'injection se fera dans les muscles thyro-aryténoïdiens ou dans les muscles sous-hyoïdiens [9]. Les doses doivent être très faibles afin d'éviter les effets secondaires à type de fausses routes chez ces patients fragiles.

Dans les **immobilités laryngées bilatérales** en adduction, notamment post-chirurgicales, l'injection de toxine dans les muscles thyro-aryténoïdiens et/ou crico-aryténoïdiens latéraux peut agrandir sensiblement la filière glottique et éviter une cordotomie ou une trachéotomie [10]. La toxine botulique peut également être utilisée dans les syncinésies laryngées associées à une réinnervation aberrante après une paralysie récurrentielle.



**Figure 1** - injection des muscles thyro-aryténoïdiens sous contrôle électromyographique.



**Figure 2** - injection du muscle crico-aryténoïdien postérieur gauche sous contrôle électromyographique.

Lors de **tics vocaux** du syndrome de Gilles de la Tourette [11], le larynx peut être mis au repos par l'injection de toxine dans les muscles thyro-aryténoïdiens.

## LA DYSTONIE OROMANDIBULAIRE (DOM)

Elle est caractérisée par des mouvements involontaires, soutenus et prolongés de la mandibule et de la langue, provoquant une dysarthrie, des troubles de la mastication, et des douleurs faciales parfois intenses. Elle peut survenir de façon isolée, ou associée à un blépharospasme (constituant alors le syndrome de Meige) ou à d'autres dystonies focales ou généralisées.

On distingue trois formes cliniques :

- la **DOM en fermeture**, avec trismus, morsure de langue ou de joues. L'injection de toxine se fait dans les muscles éleveurs de la mâchoire (masséters, temporaux, ptérygoïdiens médians) ;
- la **DOM en ouverture**, avec mouvements de diduction, abais-

sement et protraction de la mâchoire. Le traitement consiste en l'injection de toxine dans les muscles abaisseurs de la mâchoire (ptérygoïdiens latéraux (Fig. 3), sus-hyoïdiens (Fig. 4) et platysmas).

- la **DOM mixte**, plus difficile à prendre en charge car il est difficile de déterminer quel groupe musculaire prédomine [12].

Les injections ont lieu sous contrôle électromyographique. Leur efficacité est de 3 à 6 mois.

## BRUXISME, HYPERTROPHIE DES MASSÉTERS ET DYSFONCTIONNEMENT DE L'ARTICULATION TEMPORO-MANDIBULAIRE (ATM)

Le bruxisme se manifeste par des mouvements involontaires répétitifs, le plus souvent nocturnes, des muscles de la mâchoire.

Ses conséquences sont des manifestations dentaires (abrasion des





Figure 3 - Injection du muscle ptérygoïdien latéral sous contrôle électromyographique.



Figure 4 - injection des muscles sus-hyoïdiens sous contrôle électromyographique.

cuspidés, casse de prothèse), articulaires (douleur, blocage des ATM), et musculaires (hypertrophie des masséters et/ou des temporaux).

Son traitement repose sur une prise en charge occlusodentaire, associée à l'injection de toxine botulique sous contrôle électromyographique dans les muscles éleveurs de la mâchoire (masséters, voire ptérygoïdiens médians et temporaux).

L'efficacité moyenne des injections de toxine sur les douleurs est de 6 mois.

De même, les patients atteints de **luxations de l'ATM** à répétition ou de **syndromes algodysfonctionnels de l'appareil masticateur** (SADAM) peuvent être soulagés par l'injection de toxine botulique dans les muscles masticateurs [13].

### LA DYSTONIE DU MUSCLE CRICO-PHARYNGIEN

Cette pathologie, responsable d'une dysphagie haute aux solides, de

régurgitations, peut être isolée ou entrer dans le cadre d'une dystonie cervico-faciale étendue.

Le diagnostic nécessite une fibroscopie pharyngo-laryngée, un radio-cinéma de la déglutition, une manométrie œsophagienne et un électromyogramme qui montrent un défaut de relaxation du sphincter supérieur de l'œsophage à la déglutition.

La toxine botulique est injectée de façon unilatérale dans le muscle crico-pharyngien, sous contrôle électromyographique par voie percutanée. Elle peut alors représenter une alternative à la chirurgie (myotomie du muscle crico-pharyngien) ou à la dilatation œsophagienne, notamment chez les patients âgés ou fragiles [14]. L'efficacité des injections est de 4 mois en moyenne.

De même, le spasme crico-pharyngien peut être responsable d'une dysphagie et d'un échec de la phonation chez des patients laryngectomisés et porteurs d'une prothèse

phonatoire trachéo-œsophagienne [15]. Dans ce cas, la toxine botulique peut être injectée par voie endoscopique ou guidée par vidéo-fluoroscopie [16].

### LE BLÉPHAROSPASME

Le blépharospasme est une dystonie des muscles orbiculaires des paupières, sourciliers et intersourciliers, qui entraîne une occlusion involontaire tonique et spasmodique pouvant confiner à la cécité fonctionnelle. Le spasme est intermittent et est parfois absent au moment de la consultation; c'est alors l'interrogatoire qui oriente le diagnostic.

Les injections de toxine botulique se font au niveau des muscles orbiculaires des paupières (Fig. 5) et/ou des muscles procerus et corrugateurs. Afin d'éviter les effets secondaires à type de diplopie ou de ptosis, elles doivent être superficielles et respecter la zone médiane de la paupière supérieure. Les injections de toxine sont efficaces chez 90 % des patients, et sont renouvelées tous les 3 mois en moyenne.

En cas de résultats insuffisants, on peut avoir recours à la chirurgie (suspension palpébrale, résection de l'orbiculaire préarsal et préseptal) qui permettra d'améliorer le résultat fonctionnel de la toxine botulique.

### LE SPASME HÉMIFACIAL

#### ESSENTIEL

Le spasme hémifacial correspond à des mouvements involontaires unilatéraux, synchrones, des muscles d'une hémiface (du frontal au platysma) d'origine périphérique. Le spasme est intermittent, clonique voire tonique, sans déficit sous-jacent et persiste pendant le sommeil, gênant souvent l'endormissement. Lors du diagnostic, on réalise toujours une IRM cérébrale afin d'éliminer une lésion du nerf facial ou un conflit vasculo-nerveux dans la zone



**Figure 5 - Injection pré-tarsale du muscle orbiculaire de la paupière pour blépharospasme.**

d'entrée du nerf dans le tronc cérébral. Le traitement radical peut alors être chirurgical avec décompression micro-vasculaire du nerf facial par craniotomie rétro-sigmoïde.

Mais la toxine botulique est, selon l'AMM, le traitement de première intention de cette affection [17]. Les injections ont lieu dans les muscles impliqués dans le spasme: muscle orbiculaire de la paupière, risorius, grand zygomatique, carré du menton, frontal... L'amélioration est obtenue chez 90 % des patients.

**POST-PARALYTIQUE**

• **Le spasme hémifacial** post-paralytique est une contracture tonique de certains muscles faciaux qui survient généralement six mois après la paralysie faciale, alors que le déficit récupère. La toxine botulique, injectée dans les muscles orbiculaires de l'œil, grand et petit zygomatique et risorius, lève le spasme. Les doses de toxine doivent être faibles pour éviter de démasquer la paralysie sous-jacente toujours présente. La toxine botulique peut soulager les patients de la sensation de tension permanente et diminuer voire faire disparaître les syncinésies. Les injections des muscles du côté sain, qui sont souvent hypertoniques, permettent également de redonner une symétrie au visage.

• **Le syndrome des larmes de crocodile** est une autre séquelle de

la paralysie faciale périphérique et peut être une gêne fonctionnelle importante. L'injection est pratiquée dans le segment palpébral de la glande lacrymale. L'effet thérapeutique dure cinq à dix mois. Le risque de développer un syndrome de l'œil sec est faible.

• **Un ptosis thérapeutique** peut être créé dans les cas de paralysie faciale après chirurgie de la fosse postérieure, en injectant le muscle releveur de la paupière supérieure. On induit ainsi un ptosis pendant une période de trois mois, particulièrement intéressant pour les paralysies faciales périphériques transitoires.

**LE TORTICOLIS SPASMODIQUE**

La dystonie cervicale ou torticolis spasmodique est la plus fréquente des dystonies focales de l'adulte et le plus souvent prise en charge par les neurologues. Elle atteint les muscles du cou et provoque une déviation involontaire de la tête et du cou. La toxine botulique permet une sédation des douleurs liées aux contractions musculaires, et la décontraction des muscles responsables de la dystonie. Les injections réalisées dans les muscles du cou (sternocléido-mastoïdien, trapèze, splénius, élévateur de la scapula, scalènes, longissimus capitis) [18] doivent être associées à une rééducation fonctionnelle afin d'optimiser l'effet clinique. L'efficacité des injections est de 3 à 6 mois.

**LES MYOCLONIES DU VOILE DU PALAIS**

Les myoclonies du voile du palais sont responsables d'un acouphène à type de clic, audible par l'examineur. La toxine botulique injectée dans le muscle tenseur du voile du palais, par voie endo-buccale, soulage les patients atteints de cette pathologie neurologique exceptionnelle [19, 20].

**LES DYSFONCTIONNEMENTS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME**

**LE SYNDROME DE FREY**

C'est une des complications fréquentes de la parotidectomie (est présent dans 10 % des cas mais n'est gênant que dans moins de 1 % des cas). Il apparaît sous forme d'une hyperhydrose et d'un érythème cervico-facial au moment des repas, du à une régénération aberrante des fibres nerveuses parasympathiques au niveau des glandes sudoripares. La technique consiste à injecter la toxine en intradermique dans la zone cutanée préalablement repérée par l'ingestion de citron puis par un badigeonnage avec une poudre d'amidon iodée (solution de Minor). La durée moyenne d'efficacité de ce traitement est de 6 à 18 mois [21]. Le principal effet secondaire, rare, peut être une parésie faciale par diffusion de la toxine aux muscles faciaux.

**L'HYPERSIALORRHÉE ET LE BAVAGE**

L'hypersialorrhée et le bavage se rencontrent dans de nombreuses maladies neurologiques; maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, infirmité motrice cérébrale... L'hypersialorrhée est l'accumulation de salive par troubles de la déglutition compromettant sévèrement la qualité de vie du patient et de ses proches. Elle aggrave une dysarthrie, peut causer une pneumopathie de déglutition. La toxine botulique est indiquée en cas d'échec ou d'effets secondaires des traitements anticholinergiques chez des patients présentant une gêne fonctionnelle importante [22]. Les injections sont pratiquées dans les glandes sous-maxillaires et parotidiennes qui produisent 95 % des 1,5 l quotidiens de salive. L'injection a lieu sous contrôle échographique afin d'éviter les effets secondaires à type de fausses routes, par diffusion de la toxine

aux muscles du plancher buccal. Il est préférable de surseoir à une injection dans les glandes sous-maxillaires en cas de traitement anticoagulant en raison du risque d'hématome du plancher buccal. La durée d'action est d'environ 4 mois.

## LES DOULEURS CHRONIQUES

Sans que le mode d'action soit encore bien compris [23, 24], l'injection de toxine botulique peut être proposée dans le traitement des douleurs chroniques.

- Dans les cas de **névralgie du trijumeau**, des études récentes montrent la bonne efficacité de l'injection de toxine botulique dans la *trigger zone*. La toxine peut constituer ici une alternative intéressante lorsque les traitements médicaux et chirurgicaux sont inefficaces ou impossibles [25].

- Des douleurs à type de spasmes ou crampes cervico-faciales sont ressenties par un tiers des patients ayant été **irradiés pour cancer ORL**. L'injection de toxine botulique dans les muscles en cause (masséter, sterno-cléido-mastoïdien, pédicule de muscle grand pectoral) est efficace sur ces douleurs post-radiques [26, 27].

- Chez les patients **migraineux**, l'efficacité de la toxine botulique est en cours d'évaluation, mais l'injection dans les muscles procerus, corrugator, frontal, temporal et certains muscles du cou pourrait soulager certains patients [28, 29].

## CONCLUSION

La toxine botulique est une option thérapeutique symptomatique à effet limité dans le temps. Elle a transformé le pronostic fonctionnel de nombreux patients pour qui il n'existait pas d'alternative thé-

rapeutique ou qui nécessitait des traitements aux effets secondaires invalidants. Durant ces deux dernières décennies, le nombre d'indications n'a cessé de croître en ORL, et cette tendance devrait se poursuivre à l'avenir. ■

### Correspondance

Dr Marie Mailly  
Service d'ORL et  
de chirurgie  
cervico-faciale  
Fondation A. de Rothschild  
25 rue Manin - 75019 Paris  
E-mail : mmailly@fo-rothschild.fr

**Mots-clés :** Toxine botulique, ORL, Pathologie cervico-faciale, Dystonies, Spasme hémifacial, Torticolis spasmodique, Myoclonies, Dysfonctionnements du système nerveux autonome, Douleurs chroniques

## BIBLIOGRAPHIE

1. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980 ; 87 : 1044-9.
2. American Academy of Neurology (no authors listed). Assessment: the clinical usefulness of botulinum toxin-A in treating neurologic disorders. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1990 ; 40 : 1332-6.
3. Hallett M, Albanese A, Dressler D et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon* 2013 ; 67 : 94-114.
4. Klap P, Cohen M, Perrin A. Dysphonie spasmodique. *Encycl Méd Chir, Neurologie*. 2010 ; 17-007-D-10.
5. Miller RF, Woodson GE, Jankovic J. Botulinum toxin injection of the vocal fold for spasmodic dysphonia. *Arch Otolaryngol* 1987 ; 113 : 603-4.
6. Blitzer A. Spasmodic dysphonia and botulinum toxin: experience from the largest treatment series. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 (suppl 1) : 28-30.
7. Marion MH, Klap P, Perrin A, Cohen M. Stridor and focal laryngeal dystonia. *Lancet* 1992 ; 339 : 457-8.
8. Sulica L, Louis ED. Clinical characteristics of essential voice tremor: a study of 34 cases. *Laryngoscope* 2010 ; 120 : 516-28.
9. Gurey LE, Sinclair CF, Blitzer A. A new paradigm for the management of essential vocal tremor with botulinum toxin. *Laryngoscope* 2013 ; 123 : 2497-501.
10. Ekbom DC, Garrett CG, Yung KC et al. Botulinum toxin injections for new onset bilateral vocal fold motion impairment in adults. *Laryngoscope* 2010 ; 120 : 758-63.
11. Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1190-3.
12. Sinclair CF, Gurey LE, Blitzer A. Oromandibular dystonia: long-term management with botulinum toxin. *Laryngoscope* 2013 ; 123 : 3078-83.
13. Bentsianov B, Francis A, Blitzer A. Botulinum toxin treatment of temporomandibular disorders, masseteric hypertrophy, and cosmetic masseter hypertrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 ; 15 : 110-3.
14. Blitzer A, Brin MF. Use of botulinum toxin for diagnosis and management of cricopharyngeal achalasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 ; 116 : 328-30.
15. Blitzer A, Komisar A, Baredes S et al. Voice failure after tracheo-oesophageal puncture: management with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995 ; 113 : 668-70.
16. Spector ME, Callaway E, McKean EL, Prince ME. Videofluoroscopic guided botulinum toxin injections for pharyngoesophageal spasm after total laryngectomy. *Laryngoscope* 2013 ; 123 : 394-7.
17. Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm* 2008 ; 115 : 585-91.
18. Brashear A. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 ; 15 : 122-7.
19. Daval M, Cohen M, Mari I, Ayache D. Acouphène objectif et myoclonies vélares. A propos d'un cas chez l'enfant. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2009 ; 130 : 117-9.
20. Varney SM, Demetroulakos JL, Fletcher MH et al. Palatal myoclonus: treatment with Clostridium botulinum toxin injection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996 ; 114 : 317-20.
21. Arad A, Blitzer A. Botulinum toxin in the treatment of autonomic nervous system disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 ; 15 : 118-21.
22. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins* 2013 ; 5 : 1010-31.
23. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005 ; 26 : 785-93.
24. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003 ; 43 (Suppl 1) : S9-S15.
25. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA et al. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 2005 ; 65 : 1306-8.
26. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010 ; 50 : 921-36.
27. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW et al. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010 ; 50 : 1406-18.
28. Hartl DM, Cohen M, Julieron M et al. Botulinum toxin for radiation-induced facial pain and trismus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 ; 138 : 459-63.
29. Bach CA, Wagner I, Lachiver X et al. Botulinum toxin in the treatment of post-radiosurgical neck contracture in head and neck cancer: a novel approach. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012 ; 129 : 6-10.

## NEUROVASCULAIRE

## Quel est le bénéfice des anticoagulants oraux directs ?

**Les études se font de plus en plus nombreuses sur les anticoagulants oraux directs (AOD). Lors des 19<sup>es</sup> Journées de la Société Française Neuro-Vasculaire, le laboratoire Boehringer Ingelheim a organisé un symposium afin de présenter les principales données concernant les sous-groupes de patients, celles issues de la vraie vie et la possibilité de reprise d'anticoagulant après une hémorragie cérébrale.**

### Les résultats des études : sous-groupes

D'après la communication du Pr Igor Sibon (Bordeaux)

**S**i les AOD ont montré leur bénéfice, lorsqu'ils sont utilisés à pleine dose, dans la prévention des événements ischémiques majeurs et des accidents vasculaires cérébraux, qu'en est-il dans les différents sous-groupes de patients ? Les études pivots ont inclus plus de 70 000 personnes, dont 40 000 sous AOD, ce qui permet de faire des analyses de sous-groupes statistiquement valides.

Deux revues *Cochrane* publiées en 2013 et 2014 montrent une efficacité similaire entre antithrombine et AVK dans la prévention des événements hémorragiques et ischémiques, avec une supériorité du dabigatran 150 mg par rapport à la warfarine dans la prévention des accidents ischémiques et des hémorragies cérébrales. Les mêmes conclusions sont faites pour les anti-Xa. Ainsi, les bénéfices en terme de prévention des événements ischémiques et hémorragiques sont constants dans les sous-groupes de patients (selon le sexe, l'âge jusqu'à 80 ans, l'origine ethnique, le diabète, les cardiopathies). Les valvulopathies sévères ou mécaniques, ainsi qu'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15 ml/min selon la formule de Cockcroft) sont les contre-indications formelles aux AOD. Certains groupes de patients (plus de 80 ans, fonction rénale altérée, facteurs de risque cardiovasculaire ou antécédent d'hémorragie digestive) requièrent une attitude prudente, en adaptant les doses. Des études en population permettront de confirmer ces résultats.

### Les AOD dans la vraie vie : bénéfiques et risques

D'après la communication du Pr Emmanuel Touzé (Caen)

**I**l est fondamental de comparer les résultats des essais cliniques randomisés avec les données issues de la vraie vie, afin de voir s'ils se confirment, d'autant qu'un récent rapport de l'ANSM indique que la vente des AOD décolle depuis 2012, que celle des AVK diminue, et ce pour toutes les indications. Les études post-commercialisation sont réalisées à partir de bases de données médico-administratives. Elles étudient les patients qui n'avaient pas d'anticoagulants oraux et chez lesquels un anticoagulant est introduit, et les patients sous AVK qui switchent vers un AOD, le tout est comparé à un groupe contrôle, sous AVK. L'efficacité (les taux d'AVC et d'embolie systémique) et la sécurité (le taux d'hémorragie) sont évaluées.

- Chez les patients naïfs d'anticoagulant, il n'y a pas de différence entre les patients sous dabigatran et ceux sous warfarine en termes de risque d'hémorragie majeure, d'hémorragie intracrânienne. Un excès de risque d'hémorragie digestive est observé. Il n'y a également pas de différence pour la prévention du risque d'AVC ou d'infarctus cérébral sous dabigatran et sous warfarine, voire une supériorité du dabigatran dans certaines études.

- Chez les patients qui switchent d'un AVK vers le dabigatran, on note un surrisque d'accident thromboembolique dans 2 études, mais une étude française (NACORA Switch), portant sur un plus grand échantillon, ne retrouve pas ces résultats.

Ainsi, les données post-AMM concernant le dabigatran confortent les données des essais cliniques. Il reste nécessaire de poursuivre les études post-commercialisation pour avoir un suivi à long terme, surveiller l'évolution des prescriptions et avoir des données sur d'autres AOD.

### Anticoagulation après hémorragie cérébrale

D'après la communication du Pr Jean-Louis Mas (Paris)

**A**près une hémorragie cérébrale, les patients peuvent-ils reprendre leur traitement anticoagulant ? Il n'existe pas de recommandations à ce sujet et très peu d'études. Pour répondre à cette question, l'équipe du Pr Jean-Louis Mas s'appuie sur un questionnaire pour adapter la réponse au cas par cas :

- L'hémorragie est-elle profonde ou lobaire ? Une hémorragie profonde est un argument en faveur de la reprise de l'anticoagulant, contrairement à l'hémorragie lobaire, dans laquelle le risque de récurrence est plus élevé.
- Y a-t-il des micro-bleeds en T2\* ? (Si oui, c'est un argument contre la reprise).
- Les scores CHADS<sub>2</sub> et CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sont-ils élevés ?
- Le patient est-il porteur d'une valve cardiaque mécanique ?
- A-t-il des difficultés à contrôler son INR ?
- A-t-il des facteurs précipitants évitables (chute, INR supra-thérapeutique, hypertension non contrôlée) ?

La somme des réponses à ces questions oriente l'équipe médicale vers une reprise ou non de l'anticoagulation. ■

## NEUROVASCULAIRE

**5 ans de Xarelto® (rivaroxaban)**

**A**près 5 ans d'utilisation, confirmant les données de sécurité des études cliniques, le laboratoire Bayer poursuit le programme de développement de Xarelto®, avec à terme plus de 275 000 patients inclus à la fois dans des études cliniques et des études en vie réelle. L'un des objectifs de ce programme est de répondre à des questions médicales non satisfaites, notamment dans la prévention secondaire après AVC ischémique d'origine non déterminée (NAVIGATE ESUS). Bayer apporte également son soutien au développement visant à aboutir à la mise au point d'un antidote par le laboratoire Portola. ■

## NEUROVASCULAIRE

**Réunion Daiichi-Sankyo**

**L**ors du 20<sup>e</sup> Congrès du Collège National des Cardiologues des Hôpitaux, le Dr Walid Amara a rappelé les résultats de l'étude ENGAGE AF TIMI 48, ayant inclus 21 105 patients en FA non valvulaire, comparant l'edoxaban à la warfarine. Cette étude a démontré la non-infériorité de l'edoxaban pour les doses de 60 et 30 mg sur le critère primaire d'efficacité. Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ont été moindres pour les deux doses, sans signal sur les infarctus du myocarde. L'edoxaban a par ailleurs réduit significativement les saignements majeurs (critère principal de tolérance). Dans une méta-analyse, une combinaison de ces résultats avec ceux des études réalisées avec les autres AOD, les études RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rivaroxaban) et ARISTOTLE (apixaban) a confirmé la non-infériorité des AOD par rapport à la warfarine ainsi que leur meilleure tolérance, avec moins d'hémorragies intracrâniennes (RR : 0,48 ; IC = 0,39-0,49), au prix d'un léger surcroît d'hémorragies gastro-intestinales (RR : 1,25 ; IC = 1,01-1,55). ■

## SCLÉROSE EN PLAQUES

**Aubagio® : une forme orale de 1<sup>re</sup> ligne**

**L**e laboratoire Genzyme met sur le marché Aubagio® (térfunomide comprimés à 14 mg, en 1 prise par jour), immunomodulateur indiqué dans la SEP-RR. Aubagio® est une alternative aux traitements de fond de 1<sup>re</sup> intention (interférons bêta-1a et bêta-1b, acétate de glatiramère) ; sa prescription est réservée aux neurologues. Le térfunomide est un immunomodulateur sélectif, anti-inflammatoire, inhibant de manière sélective et réversible la dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH), enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine ; il diminue la prolifération des cellules qui ont besoin de la synthèse de novo de pyrimidine pour se multiplier. Son mécanisme d'action exact est encore mal connu et pourrait impliquer une réduction du nombre de

lymphocytes activés. L'efficacité d'Aubagio® a été démontrée par les études TEMSO et TOWER : diminution du taux annualisé de poussées de 31,5 et 36,3 % versus placebo, diminution significative du risque de progression du handicap confirmé à 12 semaines, diminution de 80,4 % des lésions Gd+ à 2 ans et de la charge lésionnelle. La surveillance avant traitement comporte la pression artérielle, le taux d'ALAT/SGPT, la formule sanguine complète ; pendant le traitement, pression artérielle, et ALAT/SGPT, et formule sanguine complète en fonction des signes et symptômes (infections par ex.). Le térfunomide est éliminé lentement : 8 mois en moyenne pour atteindre une concentration plasmatique à 0,02 mg/l. ■

## SCLÉROSE EN PLAQUES

**Merck Serono : des "solutions combinées" pour aller au-delà du médicament**

**P**our une prise en charge globale des patients, Merck Serono lance le concept de "solution combinée" associant dispositifs, services et plateformes en ligne. Ainsi, l'auto-injecteur électronique RebiSmart® pour administration de Rebif® (IFN bêta-1a SC), permettant une personnalisation d'un certain nombre de paramètres, peut aussi envoyer les données d'injection du patient vers la plateforme en ligne de partage d'informations MSdialog®, grâce à un transmetteur sans fil. Cette plateforme permet au patient de suivre la prise de son traitement, de programmer des rappels par sms ou e-mail, ou encore de renseigner des questionnaires sur l'impact de la maladie dans sa vie quotidienne. L'équipe médicale qui suit le patient a accès à ces données et peut ainsi avoir une vision de l'évolution de son observance et de sa qualité de vie d'une consultation à l'autre. Merck Serono propose également des services patients personnalisés, comme un programme d'apprentissage à domicile ou l'application mobile SamSEP®, journal personnel leur permettant de noter leurs symptômes et leur impact, ainsi que deux sites internet : [www.sep-info.fr](http://www.sep-info.fr) et [www.sepetsport.fr](http://www.sepetsport.fr). ■

## SCLÉROSE EN PLAQUES

**Copaxone 3 fois par semaine**

**L**e laboratoire Teva a annoncé avoir reçu un avis favorable pour Copaxone® (acétate de glatiramère) 40 mg/ml SC en une prise trois fois par semaine dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques. Cette forme, déjà approuvée aux USA depuis début 2014, sera disponible en Europe dès le premier trimestre 2015 (Allemagne, Pays-Bas et Danemark). En France, la procédure d'enregistrement se fera de façon différée afin d'obtenir une AMM de la part des autorités locales. Copaxone® est actuellement disponible sous la forme 20 mg/ml administrée une fois par jour. ■



## TOUS LES DOSSIERS ET MISES AU POINT

- N° 164 - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ?
- N° 165 - Les Top 5 2013 de la Neurologie
- N° 166 - Maladie de Parkinson : prise en charge des symptômes non moteurs
- N° 167 - Phase aiguë de l'infarctus cérébral : quelle place pour la recanalisation par voie endovasculaire ?
- N° 168 - Musique et Neurologie - 1<sup>re</sup> partie
- N° 169 - Spécial AAN 2014
- N° 170 - Musique et Neurologie - 2<sup>e</sup> partie
- N° 171 - Maladie de Parkinson : troubles du comportement et sexualité
- N° 172 - Crises psychogènes non épileptiques : comment poser, annoncer et communiquer le diagnostic ?

## TOUS LES ARTICLES ET DOSSIERS PAR THÈMES

### Céphalées-Migraine

- N° 164 - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ? « Les avancées physiopathologiques, génétiques et de neuro-imagerie ont fait reculer le désintérêt vis-à-vis de la migraine, mais pas forcément vis-à-vis des migraineux.... »
- N° 165 - Le Top 5 2013 de la migraine
- N° 173 - Recommandations : démarche diagnostique devant une céphalée chronique quotidienne

### Cognition

- N° 171 - Les interactions entre douleur chronique et cognition : quelles implications en pratique ?

### Congrès

- N° 167 - 67<sup>e</sup> Congrès annuel de l'American Epilepsy Society
- N° 169 - Spécial AAN 2014
- N° 171, Cahier 2 - ECTRIMS-ACTRIMS 2014

### Démences

- N° 164 - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ? « Un risque possible dans le futur : de moins en moins de clinique et de plus en plus de biologie et d'imagerie » / « L'un des apports importants : la possibilité de mesurer in vivo les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer » / « La recherche devrait permettre une meilleure compréhension du rôle de chaque acteur de la cascade amyloïde »
- N° 165 - Le Top 5 2013 des démences
- N° 166 - Actualités bibliographiques commentées : Syndrome parkinsonien ou démence après diagnostic initial de troubles du comportement en sommeil paradoxal idiopathique, nouvel état des lieux 16 ans après les premiers résultats
- N° 167 - Imagerie moléculaire de la synapse dopaminergique : place du DaTSCAN® dans l'exploration des mouvements anormaux et syndromes démentiels
- N° 169 - AAN 2014 - Démences et neurologie comportementale : l'intérêt pour la clinique revient !

- N° 170 - Musique et Neurologie, 2<sup>e</sup> partie - Etudier la maladie d'Alzheimer : des capacités musicales préservées ?

### Douleur

- N° 170 - Musique et Neurologie, 2<sup>e</sup> partie - La musique atténue les douleurs : émotions et cognition
- N° 171 - Les interactions entre douleur chronique et cognition : quelles implications en pratique ?

### Epilepsies

- N° 164 - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ? « Le handicap n'est pas exclusivement lié aux crises, les complications-comorbidités impactent de façon majeure la qualité de vie des patients » / « L'enjeu majeur est d'identifier des marqueurs prédictifs de la maladie épileptique »
- N° 166 - Crise convulsive chez l'enfant : quelle est la conduite à tenir ?
- N° 166 - Actualités bibliographiques commentées : Pronostic à long terme des épilepsies avec crises grand mal du réveil et épilepsies myocloniques juvéniles / Antiépileptiques et grossesse, les résultats sur la cognition, 6 ans après
- N° 167 - 67<sup>e</sup> Congrès annuel de l'American Epilepsy Society
- N° 167, Cahier 2 - Mécanismes d'action des antiépileptiques
- N° 168 - Musique et Neurologie - 1<sup>re</sup> partie - Comprendre le cerveau musicien avec les patients épileptiques
- N° 168 - Effets psychotropes des antiépileptiques : risques et bénéfices
- N° 169 - AAN 2014 - Epilepsie : l'arrivée de nouveaux traitements
- N° 171 - Prescrire pérampnel : ce qu'il faut savoir
- N° 172 - Crises psychogènes non épileptiques : comment poser, annoncer et communiquer le diagnostic ?
- N° 173 - Epilepsie chez l'enfant et pratique sportive

### Génétique

- N° 164 - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ? - « Une compréhension des facteurs de risque génétique et environnemental des différentes maladies du sommeil est nécessaire »
- N° 165 - Le Top 5 2013 de la génétique
- N° 169 - AAN 2014 - Neurogénétique : vers la médecine du futur / La recherche translationnelle dans l'autisme : la génétique du spectre autistique

### Imagerie

- N° 167 - Imagerie moléculaire de la synapse dopaminergique : place du DaTSCAN® dans l'exploration des mouvements anormaux et syndromes démentiels
- N° 169 - Imagerie fonctionnelle métabolique : les actualités de l'AAN

### Nerfs & Muscles

- N° 164 - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ? « La structuration des centres experts a fondamentalement changé la prise en charge des patients » / « La recherche sur les maladies rares du nerf périphérique avance avec la jeune Société Franco-

phone du Nerf Périphérique » / « La prise en charge des patients SLA en centre spécialisé : un très grand progrès »

- **N° 166** - L'ENMG... C'est le pied
- **N° 169** - Corne antérieure, nerf, jonction neuromusculaire et muscle : les pépites de l'AAN

### Neuro-oncologie

- **N° 164** - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ? « Le domaine des syndromes neurologiques paranéoplasiques a été complètement transformé par la description d'autoanticorps dirigés contre des cibles membranaires » / « L'utilisation des marqueurs de microcytogénétique est intégrée dans la pratique courante »
- **N° 169** - La neuro-oncologie à l'AAN : avancées et nouvelles pistes
- **N° 171** - Oligodendrogliomes anaplasiques : est-il possible de modéliser leur pronostic ?

### Neuro-ophtalmologie

- **N° 168** - Diplopie et diagnostic oculomoteur : le rôle du neurologue
- **N° 172** - Quelle démarche devant un ptosis : l'examen ophtalmologique et neurologique

### Neuropédiatrie

- **N° 164** - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ? « L'orientation précoce vers un neuropédiatre doit être améliorée dans le futur » / « Il nous manque des traitements efficaces sur les épilepsies pharmacorésistantes »
- **N° 166** - Crise convulsive chez l'enfant : quelle est la conduite à tenir ?

### Neuropsychiatrie

- **N° 169** - AAN 2014 - La recherche translationnelle dans l'autisme : la génétique du spectre autistique

### Neuropsychologie

- **N° 172** - Manifestation à l'âge adulte d'un symptôme *dys*

### Neurovasculaire

- **N° 164** - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ? « Un des enjeux majeurs des années à venir est la modulation de la récupération neurologique »
- **N° 165** - Le Top 5 2013 du neurovasculaire
- **N° 167** - Phase aiguë de l'infarctus cérébral : quelle place pour la recanalisation par voie endovasculaire ?
- **N° 169** - AAN 2014 - Hypertension intracrânienne idiopathique et pronostic visuel : efficacité de l'acétazolamide

### Parkinson - Mouvements anormaux

- **N° 164** - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ? « Le challenge des années futures : traiter les signes axiaux et cognitifs dopa-résistants chez les patients non bloqués et non dyskinétiques » / « Plutôt qu'un objectif de neuroprotection, le plus raisonnable à moyen terme : développer des traitements symptomatiques efficaces sur les signes cliniques résultant de l'atteinte non dopaminergique »
- **N° 165** - Le Top 5 2013 des mouvements anormaux
- **N° 166** - Actualités bibliographiques commentées : Syndrome des jambes sans repos (ou syndrome de Willis-Ekbom), guidelines de l'International Restless Legs Syndrome Study Group / Syndrome parkinsonien ou démence après diagnostic initial de troubles du comportement en sommeil paradoxal idiopathique, nouvel état des lieux 16 ans après les premiers résultats
- **N° 166** - Maladie de Parkinson : prise en charge des symptômes non moteurs
- **N° 167** - Stimulation cérébrale profonde et maladie de Parkinson : faut-il intervenir à un stade précoce ?

- **N° 167** - Imagerie moléculaire de la synapse dopaminergique : place du DaTSCAN® dans l'exploration des mouvements anormaux et syndromes démentiels
- **N° 169** - AAN 2014 - Maladie de Parkinson, mouvements anormaux : de nouvelles pistes
- **N° 170** - Musique et Neurologie, 2<sup>e</sup> partie - Maladie de Parkinson : le rythme de la musique au secours de la maladie
- **N° 170** - Actualités bibliographiques commentées : Safinamide en association à la levodopa dans la maladie de Parkinson au stade des fluctuations / Pimavansérine et psychose chez les parkinsoniens / Arrêt de l'amantadine chez les parkinsoniens dystoniques (AMANDYSK)
- **N° 171** - Maladie de Parkinson : troubles du comportement et sexualité

### Rééducation

- **N° 165** - L'orthophonie en neurologie; Pour qui ? Comment ?
- **N° 170** - Troubles du langage chez le sujet aphasique : impact de la stimulation transcrânienne en courant continu
- **N° 171** - Hémiplégié : effets des stimulations corticales transcrâniennes

### Sclérose en plaques

- **N° 164** - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ? « Il n'y a pas de consensus pour affirmer que les thérapies utilisées à ce jour retardent l'apparition de la phase secondairement progressive » / « La notion d'évaluation du handicap (moteur, cognitif, social) entre beaucoup plus dans nos pratiques »
- **N° 165** - Le Top 5 2013 de la sclérose en plaques
- **N° 165** - Gestion du traitement de fond de la SEP rémittente : pourquoi et comment changer de traitement ?
- **N° 166, Cahier 2** - SEP : Symposium national des infirmiers
- **N° 167** - Sclérose en plaques, traitements de fond et grossesse : quelle prise en charge proposer ?
- **N° 168, Cahier 2** - AAN 2014 : SEP Highlights
- **N° 169** - AAN 2014 - Facteurs environnementaux, critères diagnostiques, biomarqueurs... / Les maladies du spectre NMO, nouvelles données
- **N° 170** - Sclérose en plaques et facteurs environnementaux : quel rôle dans le développement de la maladie ?
- **N° 171, Cahier 2** - ECTRIMS-ACTRIMS 2014
- **N° 173, Cahier 2** - 10<sup>e</sup> réunion du Groupe PEPS

### Sommeil

- **N° 164** - 2014 : Quelles avancées ? Quelles perspectives ? « Une compréhension des facteurs de risque génétique et environnemental des différentes maladies du sommeil est nécessaire »
- **N° 166** - Actualités bibliographiques commentées : Syndrome des jambes sans repos (ou syndrome de Willis-Ekbom), guidelines de l'International Restless Legs Syndrome Study Group / Syndrome parkinsonien ou démence après diagnostic initial de troubles du comportement en sommeil paradoxal idiopathique, nouvel état des lieux 16 ans après les premiers résultats

### Toxine botulique

- **N° 173** - Quelles indications en ORL et pathologie cervico-faciale ?

### PROFESSION

- **N° 167** - Le marché du médicament en France et dans le monde : tendances et perspectives
- **N° 168** - L'erreur de diagnostic : une simple erreur ou une faute ?
- **N° 172** - Loi anti-cadeaux et transparence : où en est-on ?