

**Université de Limoges**  
**Faculté de Médecine**

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement  
le 12 septembre 2018  
par

**Hélène COMBRES**

né(e) le 31 janvier 1989, à TOULOUSE

**Migraine et Syndrome myofascial :**

Revue de la littérature et apport de la toxine botulique à partir d'une série  
de cas

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Laurent MAGY

M<sup>me</sup> la Professeure Pascale VERGNE-SALLE

M. le Professeur Philippe COURATIER

M<sup>me</sup> le Docteur Daniele RANOUX

Président

Juge

Juge

Juge







**Université de Limoges**  
**Faculté de Médecine**

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 12/09/2018

par

**Hélène COMBRES**

né(e) le 31/01/1989, à TOULOUSE

**Migraine et Syndrome myofascial :**

Revue de la littérature et apport de la toxine botulique à partir d'une série de cas.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Laurent MAGY

M<sup>me</sup> la Professeure Pascale VERGNE SALLE

M. le Professeur Philippe COURATIER

Mme le Docteur Danièle RANOUX

Président

Juge

Juge

Juge



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2017

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE

<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	CANCEROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES  
MEDICALES**

**BRIE** Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BARRAUD** Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**CHABLE** Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE  
(Retraite au 31-07-2018)

**DURAND** Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**JACQUES** Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

**JESUS** Pierre

NUTRITION

**LE GUYADER** Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et  
CARDIOVASCULAIRE

**LIA** Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MURAT** Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**QUELVEN-BERTIN** Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

**RIZZO** David

HEMATOLOGIE

**TCHALLA** Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

**TERRO** Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD** Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

<b>BUCHON</b> Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
<b>DUMOITIER</b> Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

## **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>MENARD</b> Dominique	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2016 au 12 janvier 2018)
<b>PREVOST</b> Martine	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2016 au 31 août 2019)
<b>LAUCHET</b> Nadège	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2020)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

## **PROFESSEURS EMERITES**

<b>ADENIS</b> Jean-Paul	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	du 01.09.2016 au 31.08.2018
<b>BONNAUD</b> François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>DENIS</b> François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>GAINANT</b> Alain	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MERLE</b> Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MOULIES</b> Dominique	du 01.09.2015 au 31.08.2018
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	du 01.09.2014 au 31.08.2018
<b>VIROT</b> Patrice	du 01.09.2016 au 31.08.2018



## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2017

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>BASTIEN</b> Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>BAUDRIER</b> Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>CHARISSOUX</b> Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>CHARPENTIER</b> Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>FAYE</b> Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAUTHIER</b> François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>KONG</b> Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LARRADET</b> Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 <sup>er</sup> janvier 2018)
<b>LEGRAS</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 <sup>er</sup> novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
<b>MARQUET</b> Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>AZAÏS</b> Julie	MEDECINE INTERNE A
<b>BAUDONNET</b> Romain	OPHTALMOLOGIE
<b>BIDAUT-GARNIER</b> Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BOSETTI</b> Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>BOUKEFFA</b> Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BOUSQUET</b> Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

<b>CHAMPIGNY</b> Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>COLOMBIÉ</b> Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>CROSSE</b> Julien	PEDIATRIE
<b>DANTHU</b> Clément	NEPHROLOGIE
<b>DARNIS</b> Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
<b>DIDOT</b> Valérian	CARDIOLOGIE
<b>DUSSAULT-JARLAN</b> Lucile	CARDIOLOGIE
<b>EVARD</b> Bruno	REANIMATION
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>GARDIC</b> Solène	UROLOGIE
<b>GORDIENCO</b> Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>GOUDELIN</b> Marine	REANIMATION
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>KRETZSCHMAR</b> Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
<b>LACHATRE</b> Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>LACOSTE</b> Marie	MALADIES INFECTIEUSES
<b>GSCHWIND</b> Marion	MEDECINE INTERNE B
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAHMADI</b> Sanae	NEUROLOGIE

<b>LATHIERE</b> Thomas	OPHTALMOLOGIE
<b>LEHMAN</b> Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
<b>LEPETIT</b> Hugo	GASTROENTEROLOGIE
<b>MARGUERITTE</b> François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MARTINS</b> Elie	CARDIOLOGIE
<b>PRUD'HOMME</b> Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
<b>RAMIN</b> Lionel	ORL
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
<b>ROUSSELLET</b> Olivier	NEUROLOGIE
<b>SAINT PAUL</b> Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE
<b>SANGLIER</b> Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>TAÏBI</b> Abdelkader	ANATOMIE
<b>USSEGLIO-GROSSO</b> Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
<b>VAYSSE VIC</b> Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>VITAL</b> Pauline	MEDECINE INTERNE B
<b>VITALE</b> Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**DOIN** Corinne

**RUDELLE** Karen

**SEVE** Léa

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**BALLOUHEY** Quentin                      CHIRURGIE INFANTILE  
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

**CROS Jérôme**

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION  
(du 1<sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)

**LERAT Justine**

O.R.L. (du 1<sup>er</sup> mai 2016 au 31 octobre 2020)

**MATHIEU Pierre-Alain**

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE  
(du 1<sup>er</sup> mai 2016 au 31 octobre 2020)

*« Il ne faut pas chercher à rajouter des années à sa vie, mais plutôt essayer de rajouter de la vie à ses années. »*  
Oscar Wilde

## Remerciements

---

Monsieur Le Professeur Laurent MAGY,

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail.*

*Merci pour votre enseignement et votre disponibilité tout au long de mon internat.*

*Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.*

*Monsieur le Professeur Philippe COURATIER,*

*Vous me faites l'honneur d'être membre du jury et de juger mon travail.*

*Merci pour m'avoir soutenue dans mes différentes démarches durant mon internat*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

*Madame la Professeure Pascale VERGNE-SALLE,*

*Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse.*

*Mon semestre en Rhumatologie à vos côtés a indéniablement beaucoup apporté à ma formation de neurologue.*

*Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.*



*Madame le Docteur Danièle RANOUX,*

*Ce fut un immense plaisir pour moi de travailler à vos côtés sur ce projet qui me tenait à cœur.*

*J'espère avoir pu apporter une petite pierre à l'édifice.*

*Merci pour vos conseils et votre implication dans cette thèse .*

*Veillez recevoir ma sincère gratitude et mon profond respect.*

Au Professeur Patrice MASSIP, qui fut mon mentor durant mes années d'externat et qui a su me transmettre la passion de l'enquête clinique auprès des patients.

Au Docteur Nelly FABRE, qui au travers de cette semaine de consultation « céphalées » m'a démontré l'importance d'un interrogatoire bien mené et qui m'a surtout prouvé à quel point la passion du métier pouvait rester intacte.

Au Professeur Franck-Emmanuel ROUX et au Docteur Michel GIGAUD pour leur engagement dans la formation des externes.

Et plus personnellement...

A Gaétan, qui m'a soutenue et supportée toute ces années et ce malgré la distance.

A mes parents, qui m'ont toujours encouragée et fait confiance dans chacun de mes choix.

A Norbert , mon nono, qui restera mon père « d'adoption » même à l'autre bout du monde et bien évidemment à Martine pour m'avoir toujours ouvert ses portes.

A Anna, qui 26 ans plus tard et malgré la distance continuera à se préoccuper de mon bonheur. Je ne perds pas l'idée qu'un jour on ouvrira notre cabinet quelque part en métropole ou ailleurs.

A Marlène, pour avoir endurée à mes côtés ces années d'externat...et pour être toujours là !

A mes co-internes, passés et actuels, mais surtout à ceux qui m'ont directement supportée ;

- A Marine , ma confidente et mon amie, merci pour ta fraîcheur et ta spontanéité. Promis, Je te garde une place sur mon île.

-A Nicolas, le cardio-rhumatologue (et neurologue refoulé) ; à nos pauses café pluri-matinales et nos sessions piscines du déjeuner, en espérant que tu garderas un souvenir ému de ce semestre « soudé » en buvant ton café du matin dans ta jolie tasse.

-A Sanae, pour notre duo de choc contre les PL de l'extrême en Neuro B !

-A Natella ; à nos pauses relais H et à nos Tagazou de 22h post stage ! Le Pellehaut a de beaux jours devant lui ! Merci pour ta bonne humeur inébranlable.

Et sans oublier, à Kathy, Mathilde, Laurence, Anais, Julien, Guillaume, Vincent et Virgile avec qui j'ai partagé des fous rires et des moments plus difficiles en stage mais toujours dans l'entraide.

And last but not least...A mes colocs, mes amours, vous avez été toutes ces années ma bouffée d'oxygène et plus particulièrement à Tiffany qui a fini par réussir à percer un petit bout de ma carapace , à Chauvette et Potuc ( parce que vous êtes indissociables) les « chiots » de la maison, pour votre bonne humeur et votre humour ultra régressif, à Princia pour m'avoir nourri dans mes moments de flemme extrême et à Camille, la petite dernière de la coloc, pour ta bienveillance. On renouvelle l'aventure quand vous voulez avec notre future clinique !

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

I. Introduction .....	26
II. Physiopathologie de la crise migraineuse.....	29
II.1. Les prodromes.....	29
II.2. La dépression corticale envahissante ou « <i>cortical spreading depression</i> ».....	30
II.3. L'aura migraineuse .....	30
II.4. La céphalée migraineuse .....	30
II.4.1. Le complexe trigémino-cervical .....	30
II.4.2. Le système trigémino-vasculaire .....	32
II.4.3. Concept de double sensibilisation de la douleur .....	33
II.5. Les post dromes .....	34
III. Migraine chronique et facteurs de chronicisation .....	35
III.1. Définition et état de l'art .....	35
III.2. Les facteurs de chronicisation.....	36
III.3. Prise en charge globale de la migraine chronique.....	39
IV. Le syndrome douloureux myofascial .....	40
IV.1. Syndrome douloureux myofascial et « trigger points ».....	40
IV.1.1. Définitions .....	40
IV.1.2. Composante motrice .....	42
IV.1.3. Composante sensitive.....	43
IV.1.4. Composante autonome .....	44
IV.2. Arguments pour l'association du syndrome myofascial à la migraine.....	45
V. Toxine botulique et Migraine chronique.....	49
V.1. Définition .....	49
V.2. Historique .....	50
V.3. Mode d'action .....	50
V.3.1. Effet sur la jonction neuromusculaire.....	51
V.3.2. Effet sur les fuseaux musculaires.....	51
V.3.3. Effet sur les fibroblastes et les fascias.....	51
V.3.4. Effet anti nociceptif.....	52
V.3.5. Action centrale .....	52
V.4. Les études pivots.....	53
V.5. Toxine botulique de type A et Migraine chronique : L'Evidence Based Medicine .....	57
VI. Série de cas : Toxine Botulique et Migraine associée à un syndrome myofascial localisé ou non. ....	59
VI.1. Introduction.....	59
VI.2. Matériel et Méthode.....	59
VI.3. Résultats .....	62
VI.3.1. Caractéristiques des patients .....	62
VI.3.2. Caractéristiques de la migraine .....	64
VI.3.3. Caractéristiques du syndrome myofascial .....	65
VI.3.4. Efficacité et sécurité de la toxine botulique.....	68
VI.4. Discussion et perspectives .....	70
Conclusion .....	73
Références bibliographiques .....	74

Annexes .....	83
Annexe 1. Critères ICHD-3 $\beta$ : Migraine avec et sans aura .....	84
Annexe 2. Critères ICHD-3 $\beta$ : Migraine chronique .....	85
Annexe 3. Critères ICHD-3 $\beta$ : Céphalées par abus médicamenteux.....	86
Annexe 4. Utilisation thérapeutique de la toxine botulique.....	87
Annexe 5. Questionnaire Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) .....	88
Annexe 6. Echelle MIDAS .....	89
Annexe 7. Auto-questionnaire : Identify Chronic Migraine (ID-CM) selon Lipton .....	90
Serment d'Hippocrate.....	91

## Table des illustrations

---

<b>Figure 1.</b> Rôle de l'hypothalamus dans la migraine.....	29
<b>Figure 2.</b> Modulation des afférences nociceptives dans la migraine.....	31
<b>Figure 3.</b> Les neurotransmetteurs impliqués dans la céphalée migraineuse.....	32
<b>Figure 4.</b> Inflammation neurogène.....	33
<b>Figure 5.</b> Théorie de la double sensibilisation selon Burstein.....	34
<b>Figure 6.</b> Les facteurs de chronicisation de la migraine.....	36
<b>Figure 7.</b> Syndrome myofascial et trigger point.....	41
<b>Figure 8.</b> Aspect structurel des triggers points.....	43
<b>Figure 9.</b> Analyse micro analytique du milieu biochimique des triggers points.....	44
<b>Figure 10.</b> Hypothèse intégrative.....	45
<b>Figure 11.</b> Association entre fréquence des crises et nombre de triggers points.....	46
<b>Figure 12.</b> Efficacité de la chirurgie de désactivation frontale sur le score MIDAS.....	47
<b>Figure 13.</b> Mécanisme d'action de la toxine botulique de type A.....	49
<b>Figure 14.</b> Protocole d'injection dans PREEMPT.....	54
<b>Figure 15.</b> Schéma d'injection « fixed site fixed dose ».....	54
<b>Figure 16.</b> Diminution de la fréquence et du nombre de jours de céphalées par mois.....	55
<b>Figure 17.</b> Diminution du nombre de jours de céphalées par mois.....	55
<b>Figure 18.</b> Les cibles musculaires.....	61

## Table des tableaux

---

1. Caractéristiques des patients.....	63
2. Caractéristiques de la migraine.....	64
3. Caractéristiques du syndrome myofascial.....	66
4. Protocole d'injection adapté à chaque patient.....	67
5. Efficacité et sécurité de la toxine botulique.....	69



## Abréviations

---

AAN : American Academy of Neurology  
BTX-A : Toxine Botulique de type A  
CCQ : Céphalées Chroniques Quotidiennes  
FDA : Food and Drug Administration  
FGF : Fibroblast Growth Factor  
ICHD : International Classification of Headache Disorders  
IHS : International Headache Society  
LTR : Local Twitch Response  
MTrPs : Trigger Points Myofasciaux  
PAF : Facteur d'Activation Plaquettaire  
PVN : Noyau ParaVentriculaire de l'hypothalamus  
RVM : Médulla Rostro-Ventrale  
SDM : Syndrome Dououreux Myofascial  
Sp5c : noyau spinal caudal du trijumeau  
SPGA : Substance Grise Péri-Aqueducale  
STV : Système Trigénimo-Vasculaire  
TCC : Complexe Trigémino-Cervical  
TrPs : Trigger Points

## I. Introduction

---

Les céphalées dites « primaires » sont un des motifs les plus fréquents de consultation médicale ; elles concernent 47% de la population générale (*Fernández-de-Las-Peñas, 2015*). La migraine, avec ou sans aura, (*annexe 1*) est de loin l'une des causes les plus fréquentes avec la céphalée de tension ; on distingue la migraine épisodique de basse fréquence (<10 jours de céphalées par mois) ; de haute fréquence (entre 10 et 14 jours de céphalées par mois) et la migraine chronique (> 15 jours de céphalées par mois) (*annexe 2*) qui appartient au spectre des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ).

Il s'agit d'une pathologie fréquente et très invalidante autant sur plan personnel que socio-économique ; ce qui en fait un enjeu de santé publique majeur.

Dans une revue de la littérature préliminaire à l'étude européenne EUROLIGHT il a été mis en évidence que plus de 50% de la population adulte rapporte avoir eu des céphalées dans l'année, parmi eux la prévalence de la céphalée de tension était de 60%, la migraine de 15%, les céphalées chroniques de 4% et les céphalées par abus d'antalgiques de 1 à 2%. (*Stovner and Andree, 2010*)

La migraine est la céphalée primaire pour laquelle le plus de données épidémiologiques sont disponibles ; on estime la prévalence de la migraine « stricte » *id est* remplissant tous les critères ICHD à 10-12% et celle de la migraine « probable » à 20%.

Elle concerne essentiellement les patients de race caucasienne, plutôt les femmes en période hormonale (entre la puberté et la ménopause), le pic de prévalence intéresse les sujets actifs entre 30 et 50 ans, d'où l'importance du retentissement sociétal et économique de cette pathologie.

L'étude EUROLIGHT est la première étude épidémiologique européenne menée dans 8 pays, représentant plus de 55% de la population européenne adulte, dont l'objectif était d'évaluer les coûts directs (médicaments, hospitalisations, examens complémentaires, etc.) et indirects (arrêt de travail, diminution de la productivité au travail) des dépenses de santé liés aux céphalées.

Entre Novembre 2008 et Aout 2009, 8412 questionnaires ont été analysés. Le coût annuel par personne est estimé à 1222 euro pour la migraine (95% CI 1055-1389 ; coût indirect 93%), 303€ pour la céphalée de tension (95% CI 230-376 ; coût indirect 92%), 3561€ pour les céphalées par abus d'antalgiques (95% CI 2487-4635 ; coût indirect 92%), et 253€ pour les autres céphalées (95% CI 99-407 ; coût indirect 82%).

Le coût total annuel des céphalées chez les adultes âgés de 18-65 ans dans l'Union Européenne était estimé à 173 milliards d'euro dont 111 milliards d'euro (64%) pour la migraine. En retenant la prévalence de 15% retrouvée dans la littérature ce coût est réévalué à la baisse à 50 milliards d'euro. (*Linde et al., 2012*)

En France, le coût direct est estimé à 1 milliard d'euro pour 7 millions de migraineux sachant qu'il ne représente que 10% du coût global. Concernant les coûts indirects, il y a peu de données disponibles mais une modélisation utilisant les coûts de friction a permis d'estimer que la migraine était responsable de la perte de 15 millions de jours de travail chaque année. (*Les céphalées en 30 leçons, 2015*)

L'impact individuel, quant à lui, a pu être estimé notamment par l'échelle MIDAS (*annexe 6*) répartie en quatre grades qui mesure la perte de productivité (professionnelle, domestique et de vie relationnelle) en nombre de jours sur un trimestre. Dans une récente étude française réalisée en population générale 22% des migraineux ayant une migraine active appartiennent aux groupes III et IV.

Outre l'aspect financier, le diagnostic de migraine notamment dans sa forme chronique s'avère délicat. Bien que l'*International Society of Headache (IHS)* ait établi des critères diagnostiques régulièrement revisités, la migraine chronique reste sous-évaluée par les professionnels de santé. Parmi les patients remplissant les critères de migraine chronique seulement 45,5% sont diagnostiqués par des spécialistes et 24,7% par des non spécialistes. Dans cette pathologie, l'interrogatoire est primordial afin de caractériser le mécanisme physiopathologique impliqué. Les données de l'*American Migraine Prevalence and Prevention* estime que seulement 56% des patients interrogés remplissant les critères ICHD-2 de migraine ont été diagnostiqués comme tel par un professionnel de santé. (*Lipton et al., 2016*)

C'est également ce qui ressort d'une étude menée aux Etats-Unis à l'Université du Kentucky où des internes en formation devaient identifier le type de céphalée primaire correspondant à 4 présentations cliniques prédéfinies différentes. Il a également été étudié si la façon de présenter les différents symptômes soit de façon linéaire soit segmentée influençait la décision. Parmi les 56 internes interrogés, la migraine épisodique et la céphalée de tension épisodique étaient correctement reconnues, respectivement par 87,5% et 96,4% des internes. La migraine chronique, quant à elle, était mieux identifiée lorsque les symptômes étaient présentés de façon linéaire *id est* lorsque la sémiologie tensive et migraineuse était intriquées par rapport à une présentation segmentée en deux céphalées distinctes. (24% vs 3,6%, chi square= 6,5, df=1, p=0,1) .(*Lipton et al., 2016*)

Afin de sensibiliser le diagnostic de migraine épisodique et chronique, Lipton et son équipe ont élaboré un auto-questionnaire « *Identify Chronic Migraine ID-CM* » (*annexe 7*) dont la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 83,5% et 88,5% pour la migraine et de 80,6% et 88,6% pour la migraine chronique.

Il apparait donc que la définition de céphalée chronique quotidienne et en particulier de migraine chronique n'est pas le reflet de la réalité ; en effet il existe une zone d'ombre notamment pour certains patients migraineux remplissant les critères de céphalées chroniques quotidiennes sans pour autant remplir ceux de migraine chronique étant donné qu'ils rapportent plus de 15 jours de céphalées par mois mais moins de 8 jours de migraine sur les 15.

Le syndrome douloureux myofascial est une entité bien connue des spécialistes de la douleur chronique. Il fait référence à l'ensemble des douleurs musculotendineuses et des fascias ainsi que leurs projections sur des territoires adjacents ou distants dont le substrat clinique est la mise en évidence de points gâchettes ou "trigger points" à la palpation musculaire.

Il fait l'objet d'un ouvrage entièrement dédié le *Travel & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction : The Trigger Point Manual*. Le syndrome myofascial s'associe très fréquemment à la pathologie douloureuse chronique quelle qu'en soit l'origine et notamment dans la migraine. Nous pensons que le syndrome douloureux myofascial intervient dans cette zone d'ombre.

L'objet de cette thèse est, d'une part, d'établir une revue de la littérature sur l'efficacité de la toxine botulique de type A chez des migraineux chroniques au travers de divers essais cliniques menés dans le monde mais également de présenter les résultats d'une série de patients souffrants de migraine épisodique de haute fréquence ou chronique associée à un syndrome myofascial traité par toxine botulique selon un protocole « *follow the pain* », c'est-à-dire, en ciblant les trigger points impliqués dans le phénomène douloureux.

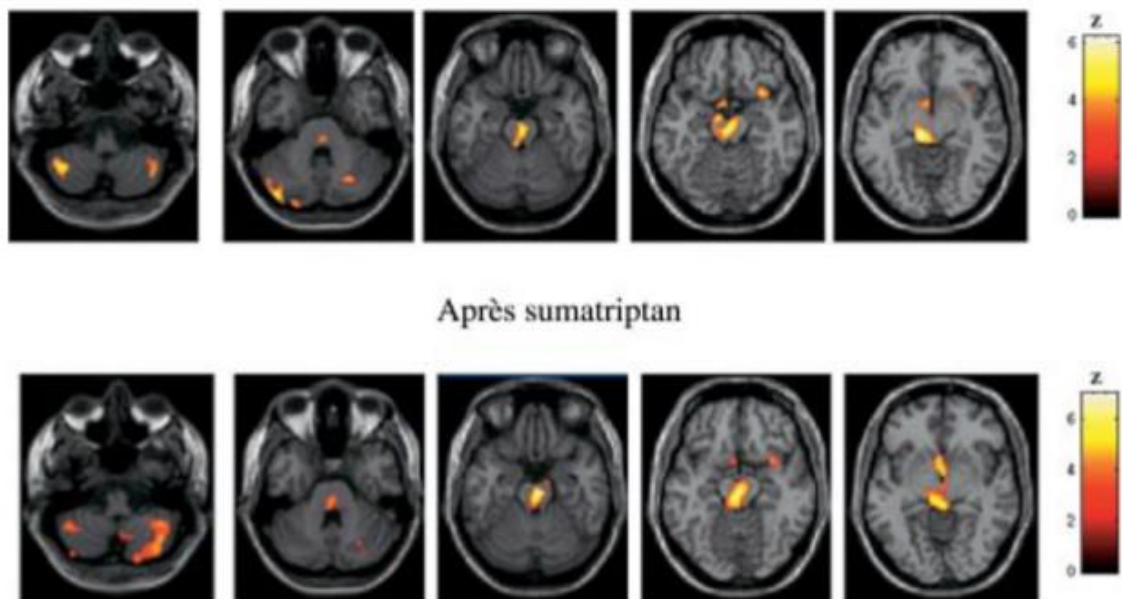
## II. Physiopathologie de la crise migraineuse

### II.1. Les prodromes

Les prodromes de la migraine sont décrits par les patients comme des symptômes non reconnus comme étant ceux de la migraine, survenant dans les 2 à 48h avant l'aura dans la migraine avec aura et avant le début de la céphalée dans la migraine sans aura. (Buzzi *et al.*, 2005)

Plus d'un tiers des patients migraineux rapportent des prodromes ; il s'agit principalement d'une asthénie intense, de modifications de l'humeur et de troubles gastro-intestinaux ou de babillements. Leur durée varie mais dure en général moins d'une heure (45,1%). (Kelman, 2004)

Les prodromes tels que les modifications comportementales, la soif, la faim et la fatigue suggèrent une dysfonction hypothalamique à l'origine de la crise migraineuse à l'image d'une zone gâchette. Cette idée a été renforcée par l'étude du métabolisme cérébral au PET scan durant les crises spontanées mettant en évidence une activation des noyaux du tronc cérébral (Géraud *et al.*, 2005) mais également de l'hypothalamus persistant après soulagement de la douleur par la prise d'un triptan. (Denuelle *et al.*, 2007).



**Figure 1 : Rôle de l'hypothalamus dans la migraine.**

Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks (Denuelle *et al.*, 2007)

## **II.2. La dépression corticale envahissante ou « *cortical spreading depression* »**

La dépression corticale envahissante se manifeste initialement par une brève dépolarisation neuronale responsable d'une hyper-perfusion locale puis d'une inactivation neuronale durable à point de départ occipital s'étendant progressivement à l'ensemble du cortex à une vitesse moyenne de 3 à 5 mm/minute, accompagnée d'une diminution locale du débit sanguin de 20 à 30%.

Classiquement, elle est associée au phénomène d'aura migraineuse cependant pour certains auteurs, elle serait présente autant dans les migraines avec que sans aura mais n'aurait pas d'expression clinique systématique. (*Denuelle et al., 2008*).

*Moskowitz* a suggéré que la dépression corticale envahissante pouvait activer les fibres nociceptives de type C méningées et entraînerait une augmentation de l'expression de la protéine c-fos au sein du noyau trigéminal caudal à l'origine de l'initiation de la céphalée migraineuse. (*Moskowitz et al., 1993*) Cependant des études expérimentales n'ont pas permis d'établir un lien entre l'augmentation de l'expression de c-fos et la dépression corticale envahissante. (*Ingvarlsen et al., 1997*)

## **II.3. L'aura migraineuse**

L'aura migraineuse concerne environ 30% de la population migraineuse.

Sa physiopathologie est sous tendue par la dépression corticale envahissante. Sa séquence habituelle comprend des manifestations visuelles telles que le scotome scintillant, parfois sensitives essentiellement représentées par des paresthésies chéiro-orale et des troubles phasiques à type d'aphasie motrice. Elle correspond à la progression de la vague de dépolarisation neuronale qui débute initialement en regard du lobe occipital qui correspond aux aires visuelles puis qui s'étend aux aires sensitives puis phasiques. Classiquement, elle apparaît de façon progressive sur au moins cinq minutes et dure moins d'une heure. Elle précède, en général, la céphalée migraineuse mais peut se voir pendant, après, voire ne pas être suivie de céphalées.

## **II.4. La céphalée migraineuse**

### **II.4.1. Le complexe trigémino-cervical**

La céphalée migraineuse est classiquement décrite comme débutant dans les régions frontales qui sont sous la dépendance de la première branche de division du trijumeau mais peut s'étendre au-delà de ce territoire notamment au niveau occipital innervé par le nerf grand occipital qui est issu de la 2<sup>e</sup> racine cervicale.

Des observations cliniques ont mis en évidence que la stimulation cervicale induisait une douleur occipitale mais également des douleurs projetées dans des dermatomes innervés par le nerf trijumeau et vice versa.

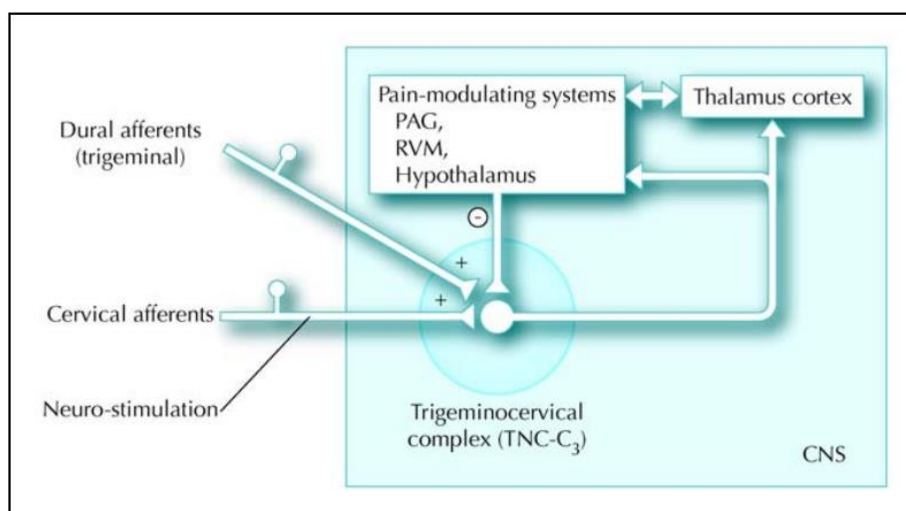
Ces observations peuvent s'expliquer par la convergence des afférences trigéminales et cervicales vers les neurones du complexe trigémino-cervical (TCC), qui est constitué du noyau spinal caudal du trijumeau (Sp5c) et des noyaux des deux premiers segments cervicaux (C1 et C2), situé au sein du tronc cérébral.

On sait également que la dure mère est densément innervée par des fibres de petits calibres C et A $\delta$  sous la dépendance de la branche ophtalmique du trijumeau (V1) et des neurones des racines cervicales supérieures qui transmettent l'influx nociceptifs jusqu'au complexe trigémino-cervical.

Le complexe trigémino-cervical relaye alors l'ensemble de ces informations nociceptives vers le thalamus et les aires corticales impliquées dans la douleur via le faisceau spino-thalamique.

Durant la céphalée migraineuse les neurones du complexe trigémino-cervical sont sensibilisés et deviennent alors hyperexcitables. Cette hyperexcitabilité est à l'origine d'une hypersensibilisation centrale entraînant une allodynie et une hypersensibilité cutanée. Ce mécanisme pourrait être en cause dans le phénomène de douleur projetée, c'est-à-dire lorsqu'une douleur est perçue à distance du territoire atteint, mais également dans le phénomène de chronicisation de la migraine.

Par ailleurs, des preuves expérimentales (*Behbehani, 1995*) suggèrent une modulation des afférences nociceptives dédiées aux neurones du complexe trigémino-cervical par un mécanisme inhibiteur issu du tronc cérébral. Les structures cérébrales impliquées dans cette modulation sont la substance grise périaqueducale (SGPA ou PAG) au niveau du mésencéphale, le noyau du raphé magnus au niveau du bulbe et la medulla rostro-ventrale (RVM). L'influx chemine par voie descendante par les funiculi postéro-latéraux afin d'inhiber les input nociceptifs par des mécanismes adrénérgiques, sérotoninergiques ou opioïdériques.



**Figure 2 : Modulation des afférences nociceptives dans la migraine.**

Migraine and the neck : new insights from basic data (Bartsch, 2005a)

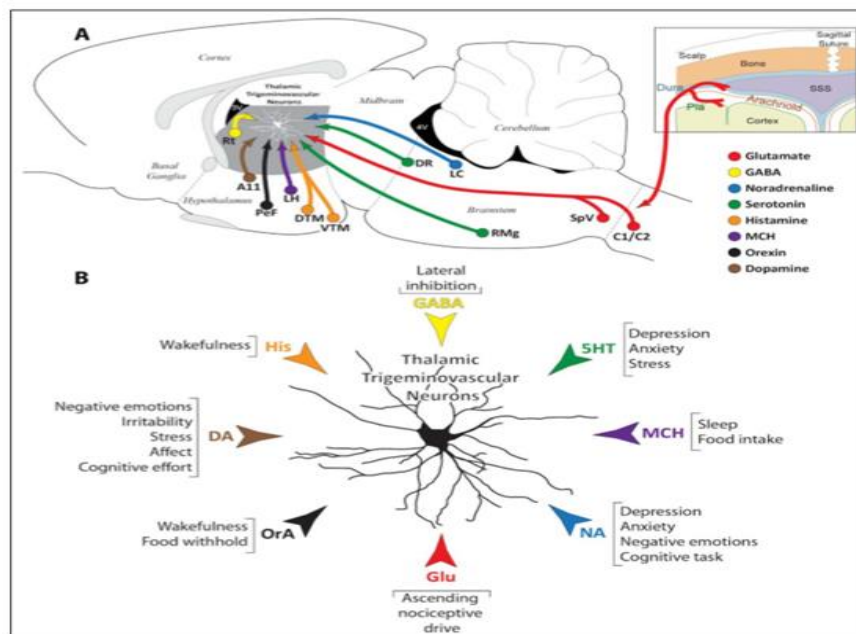
## II.4.2. Le système trigémino-vasculaire

Le thalamus est un relai des informations sensibles issues de la périphérie vers le cortex. Il est formé, en partie, par les neurones du système trigémino-vasculaire qui, à l'image d'un chef d'orchestre, est à l'origine de la douleur migraineuse.

En effet, le système trigémino-vasculaire (STV) reçoit des afférences nociceptives issues, à la fois des méninges sensibilisées par la vague de dépression corticale envahissante, mais également directement du noyau spinal caudal du trijumeau (Sp5c) et des neurones du complexe trigémino-cervical (TCC). (Fernández-de-Las-Peñas, 2015)

Par ailleurs, Nosedá a démontré, dans une revue de la littérature sur les neurotransmetteurs impliqués dans les voies nociceptives de la céphalée migraineuse, que le système trigémino-vasculaire était sous l'influence de multiples neurotransmetteurs tels que la sérotonine, l'histamine, la mélatonine, la dopamine, la noradrénaline, l'orexine, le glutamate et le GABA eux même soumis à des facteurs environnementaux. (Nosedá et al. 2017)

Par exemple, bien que l'hypothalamus soit connu pour son rôle anti nociceptif, il n'est pas exclu qu'il puisse avoir un rôle dans la douleur migraineuse par un mécanisme de désinhibition des voies centrales de la douleur. En effet, il a été démontré sur des modèles murins que, à la suite d'un stress quel qu'il soit, le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) pouvait perdre sa fonction inhibitrice Gabaergique, ce qui entraînerait alors une hyperexcitabilité des neurones du système trigémino-vasculaire (STV) au sein du thalamus.



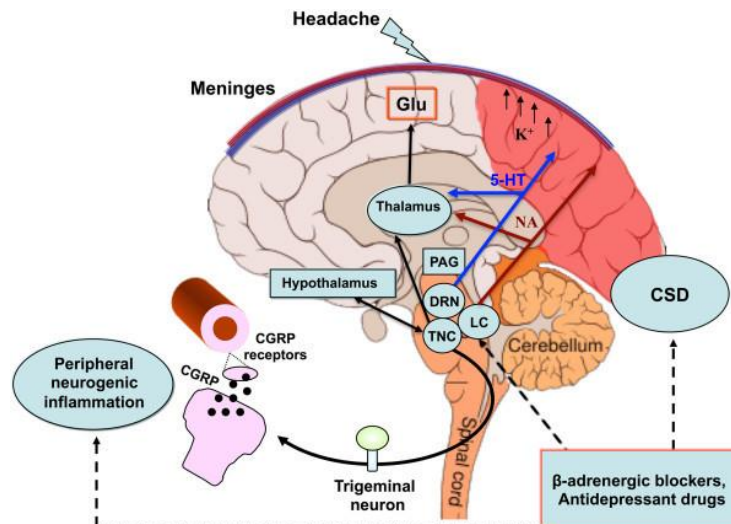
**Figure 3. Les neurotransmetteurs impliqués dans la céphalée migraineuse.**  
Neuropeptides and Neurotransmitters That Modulate Thalamo-Cortical Pathways Relevant to Migraine Headache (Nosedá and al. 2017)



### II.4.3. Concept de double sensibilisation de la douleur

*Burstein* est l'un des premiers à introduire la notion de double sensibilisation ;

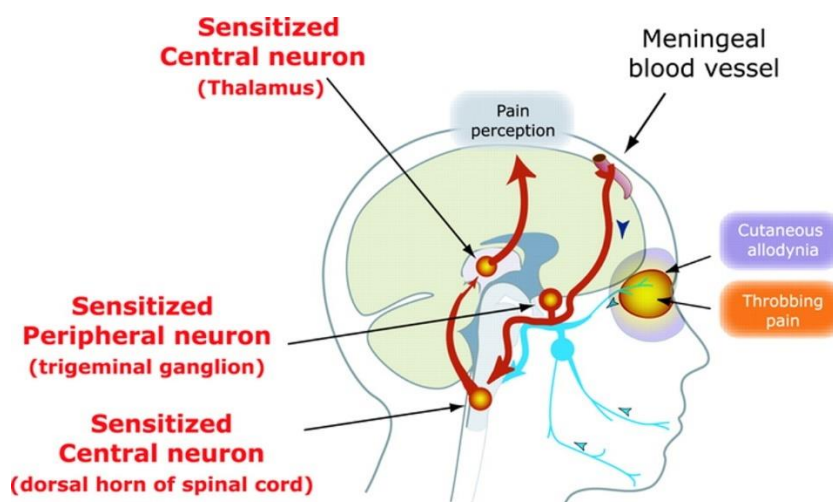
- ✓ La première sensibilisation est d'origine centrale ; elle est liée à l'activation centrale des neurones trigémino-vasculaires de 2<sup>e</sup> ordre dans le noyau spinal caudal du trijumeau qui reçoit la convergence d'afférences sensorielles issues des méninges, du scalp, de la face et des noyaux de la corne postérieure de la moelle cervicale. Elle est responsable d'une allodynie cutanée de l'extrémité céphalique. Elle concerne 75% des patients migraineux et semblerait être associée à l'inefficacité des triptans dans le traitement de la crise migraineuse. Il a été suggéré qu'elle participait à la transformation de la migraine épisodique en migraine chronique (*Burstein and Jakubowski, 2004*).
- ✓ La sensibilisation périphérique est liée à l'irritation des méninges, densément innervées par les terminaisons périphériques des neurones trigémino-vasculaires, par la dépression corticale envahissante qui provoque la libération de substances vasoactives telles que le Peptide Relié au Gène Calcitonine (CGRP), la Substance P et la Neurokinine A à l'origine d'une inflammation neurogène périphérique. Elle serait alors responsable du caractère pulsatile de la douleur et de son exacerbation lors de l'augmentation de la pression intracrânienne notamment lors d'un effort physique. (*Burstein et al., 2000*) (*Dalkara et al., 2006*).



**Figure 4. Inflammation neurogène.**

Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents (Costa and al.2013)

- ✓ Enfin, durant les crises, certains patients rapportent une hypersensibilité cutanée de l'ensemble du corps. Cette allodynie extra céphalique peut s'expliquer par la sensibilisation des neurones trigémino-vasculaires de 3<sup>e</sup> ordre dans le noyau postérieur du thalamus qui reçoit des afférences des méninges et du revêtement du cutané de la face et de l'ensemble du corps. (Bernstein and Burstein, 2012)



**Figure 5. Théorie de la double sensibilisation selon Burstein.**

Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia (Burstein and al.2010)

## II.5. Les post dromes

Les post dromes sont les symptômes faisant suite à la crise migraineuse. Ils débutent dès la fin de la céphalée. Plus de 50% des migraineux en rapportent ; il s'agit principalement d'une fatigue mentale et physique dans plus de 70% des cas, d'un fond douloureux, d'une sensation de « gueule de bois », ou encore de troubles de la concentration, de bâillements itératifs, d'une humeur triste, etc.

La durée moyenne est en général de 18h mais ne dépasse pas 24h. En pratique, ils durent la journée suivant la fin de la crise. (Kelman, 2006), (Ng-Mak et al., 2011)

### III. Migraine chronique et facteurs de chronicisation

---

#### III.1. Définition et état de l'art

La migraine épisodique peut, à l'occasion de certains facteurs favorisants, s'intensifier en termes de fréquence des crises et se « transformer » en migraine chronique. Des études en population ont permis d'estimer le taux de conversion à 3% par an chez les migraineux épisodiques.

La migraine chronique répond à des critères diagnostiques clairement établis par l'*International Headache Society (IHS) (Annexe2)* ; elle correspond à un sous type de céphalée chronique quotidienne avec comme pré requis la présence d'au moins 8 jours de céphalées migraineuses sur 15.

L'abus médicamenteux (*annexe 3*), quant à lui, est basé sur l'analyse d'un agenda tenu par le patient et se définit par la prise régulière et fréquente d'au moins 15 jours par mois pour la prise d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti inflammatoire non stéroïdien) et au moins 10 jours par mois pour une prise d'opioïdes, de dérivés ergotés, de triptans, d'antalgiques associant plusieurs principes actifs et/ou d'utilisation combinée de plusieurs médicaments par le patient.

Selon la dernière version de l'*International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)* rédigée par l'IHS en 2013, l'abus médicamenteux ne rentre plus en ligne de compte dans la définition de la migraine chronique. (*Lantéri-Minet et al., 2014*)

Concernant les thérapeutiques médicamenteuses, en France, il n'y a actuellement que le Topiramate EPITOMAX®, un antiépileptique dont le mécanisme d'action dans la migraine demeure inconnu, qui bénéficie de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par les autorités sanitaires dans le traitement prophylactique de la migraine chronique.

Des recommandations sur les critères d'efficacité ont été clairement établis par l'IHS afin d'harmoniser la méthodologie des études menées dans le traitement de la migraine ; il est admis qu'un patient est considéré « répondeur » à un traitement préventif s'il observe une diminution  $>$  ou  $=$  50% de la fréquence des crises ou une diminution  $>$  ou  $=$  50% du nombre de jours de céphalées par mois.

L'essai clinique ayant permis à l'EPITOMAX® l'obtention de l'AMM, était un essai randomisé en double aveugle contre placebo portant sur 306 patients et avait mis en évidence une diminution significative du nombre de jours de céphalées par mois comparé au placebo avec une diminution  $>$  ou  $=$ 25% dans 68.6% vs 51.6% ( $P = .005$ ) ;  $>$  ou  $=$ 50% dans 37.3% vs 28.8% ( $P = .093$ ); et  $>$  ou  $=$ 75% dans 15.0% vs 9.2% ( $P = .061$ ) avec une diminution du nombre de jours moyen de céphalées estimé à - 5.8 vs - 4.7 jours ( $P = .067$ ). (*Silberstein et al., 2009*) Ce bénéfice est obtenu au prix d'effets indésirables tels qu'une somnolence , un syndrome dépressif, une perte de poids ou encore la formation de lithiases rénales.

La toxine botulique de type A, quant à elle, fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique dans le traitement préventif de la migraine chronique dans certains pays comme les Etats - Unis où la *Food and Drug Administration (FDA)* lui a accordé le niveau de preuve maximal. (Grade A selon l' *American Academy of Neurology*).

L' European Headache Federation (EHF) la considère comme une alternative thérapeutique aux autres traitement de fond à la dose de 155-195U selon le protocole PREEMPT dans sa dernière définition de migraine chronique réfractaire. (Martelletti et al., 2014)

Les études comparatives entre l'EPITOMAX® et la Toxine botulique de type A sont rares mais font état d'une efficacité similaire mais avec un profil de tolérance favorable à la toxine.(Mathew and Jaffri, 2009)

### III.2. Les facteurs de chronicisation

Parmi les facteurs de chronicisation de la migraine, on distingue les facteurs non modifiables tels que l'âge, le sexe féminin, la race caucasienne, le niveau d'éducation, un faible niveau socio-économique, les antécédents de traumatismes crâniens et les facteurs modifiables tels que la fréquence des crises, l'obésité, l'abus médicamenteux, les évènements de vie stressants, la surconsommation de café, les troubles du sommeil comme la ronchopathie et le syndrome d'apnée du sommeil et les autres syndromes douloureux chroniques (fibromyalgies, etc.)(Bigal and Lipton, 2009)

Not Readily Modifiable	Modifiable	Other Candidates
Age	Attack frequency	Allodynia
Low education/ socioeconomic status	Obesity	Pro-inflammatory states
Head injury	Medication overuse	Other pain syndromes
	Stressful life events	Pro-thrombotic states
	Caffeine overuse	
	Snoring	

**Figure 6. Les facteurs de chronicisation de la migraine.**  
Modifiable risk factors for migraine progression(Bigal and Lipton)

L'identification de ces facteurs de risque afin de prévenir la chronicisation est devenue un enjeu majeur de santé publique.

Dans une étude épidémiologique longitudinale, *the Frequent Headache Epidemiology (FrHE) study*, Scher a mis en évidence que la prévalence des céphalées chroniques quotidiennes diminuait avec l'âge et augmentait chez les femmes d'autant plus si leur niveau socio-éducatif est faible.

Concernant les facteurs modifiables :

- ✓ La fréquence des crises est de loin le facteur de risque le plus important ; en effet la présence d'au moins 3 jours de céphalées par mois est fortement

corrélée au risque de développer une céphalée chronique quotidienne. La fréquence élevée des crises entretiendrait le phénomène d'hypersensibilisation centrale. Cette observation renforce l'idée que la sensibilisation centrale intervient dans la transformation de la migraine épisodique en chronique.

Ainsi, l'utilisation précoce, dès la première heure de la céphalée, d'un traitement de crise efficace permettrait d'empêcher l'installation de l'hypersensibilisation centrale et donc de limiter le risque de chronicisation. Par ailleurs, l'inefficacité des triptans étant en partie liée à l'hypersensibilisation centrale, cela permettrait d'entraver ce cercle vicieux. Les recommandations actuelles (*Lanteri-Minet et al., 2013*) préconisent l'instauration d'un traitement prophylactique en fonction de la fréquence, de l'intensité des crises, du handicap familial, social et professionnel généré par les crises mais aussi des que le patient consomme, depuis trois mois, le ou les traitement(s) de crise plus de deux jours chaque semaine et cela même en cas d'efficacité, afin d'éviter l'abus médicamenteux.

- ✓ L'obésité est définie par un Index de Masse Corporel (IMC)  $>$  ou  $=$  30 kg/m<sup>2</sup>. Elle est impliquée dans de nombreux syndromes douloureux chroniques et est à l'origine de complications ostéo articulaires telles que l'arthrose qui favorisent l'entretien des douleurs primaires. Dans l'étude *FrHE*, l'odds ratio était 5 fois supérieur chez les patients obèses par rapport aux patients dans la norme dans le développement de céphalées chroniques quotidiennes. Elle serait impliquée dans l'intensification de la fréquence des crises et est plus fortement associée à la migraine chronique qu'aux autres formes de céphalées chroniques quotidiennes. Le mécanisme d'action expliquant cette association reste non élucidé cependant l'obésité est connue pour induire un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique du fait de la sécrétion de cytokines par les adipocytes. Une élévation du taux de CGRP a été démontrée chez les patients obèses notamment les femmes. Des études récentes suggèrent que les orexines A et B, qui sont des neuropeptides hypothalamiques orexigènes impliqués dans la sensation de satiété, jouent un rôle dans la nociception et stimulent la libération de CGRP par les neurones trigéminaux.

Bien qu'il n'y ait pas de preuve que la perte de poids permette une diminution de la fréquence des crises, elle est encouragée chez les patients obèses par la pratique d'une activité physique régulière associée à des mesures diététiques. Parmi les traitements prophylactiques, le Topiramate EPITOMAX® qui a l'AMM dans la migraine chronique peut contribuer à la perte de poids alors que l'acide valproïque et les tricycliques ont plutôt tendance à favoriser la prise de poids.

- ✓ L'abus d'antalgiques concerne près d'1/3 des migraineux chroniques. Il n'est pas clairement établi s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de l'augmentation de la fréquence des crises cependant il contribue à l'inefficacité des thérapeutiques de crise et de prophylaxie.

Par ailleurs, il a été démontré dans 2 études que l'abus médicamenteux, notamment par anti inflammatoire non stéroïdien, dans le cadre d'autres pathologies douloureuses pouvait induire une céphalée chronique quotidienne chez des patients préalablement migraineux.

Cependant, l'étude longitudinale de *Katsarava* a démontré que la fréquence des crises et l'abus d'antalgiques étaient des facteurs de risque indépendants dans le développement des céphalées chroniques quotidiennes.

La prévention de l'abus d'antalgiques repose encore une fois sur la prise précoce des traitements de crises afin d'inhiber la sensibilisation centrale et donc d'éviter la résistance aux traitements mais également de limiter l'intensification de la fréquence des crises qui pousse à la consommation d'antalgiques. Ainsi, les traitements préventifs non pharmacologiques tels que la relaxation, la méditation de pleine conscience et certaines thérapie cognitivo-comportementales sont à privilégier.

- ✓ La caféine est la seule substance connue pour entraîner une céphalée de privation dans les divers essais menés en double aveugle contre placebo et cet effet apparait dès la consommation d'une tasse de café par jour quotidienne. Il a été démontré dans des études épidémiologiques que les patients ayant des céphalées chroniques quotidiennes étaient de manière générale de plus gros consommateurs de caféine avant le début de la chronicisation (OR = 1.50, P = .05) alors qu'on ne retrouve pas de lien une fois instaurée. Un sevrage progressif est recommandé chez les patients à risque de chronicisation cependant il est important d'identifier les autres sources de caféine telles que le thé, le chocolat, certains sodas et les antalgiques comportant de la caféine
  
- ✓ Les troubles du sommeil et en particulier les troubles respiratoires sont fortement associés aux céphalées chroniques ; en effet on retrouve plus fréquemment une ronchopathie nocturne chez les patients ayant des céphalées chroniques. (OR = 2.02 [1.2 to 3.3, P < .005]). Cependant, Il est difficile d'évaluer de façon fiable la ronchopathie dans la mesure où son évaluation repose sur un auto-questionnaire dont la valeur prédictive positive est estimée entre 50 et 80%. La ronchopathie est fréquente chez les patients obèses et elle peut être l'expression clinique d'un syndrome d'apnée du sommeil. Sa prise en charge consiste, dans un premier temps, à une réduction pondérale et à un dépistage du syndrome d'apnée par une polygraphie ventilatoire nocturne.
  
- ✓ Enfin la migraine est fortement associée à de nombreuses pathologies psychiatriques et au premier plan à la dépression dont la prévalence est estimée à 28% chez les migraineux. De même la survenue d'un évènement stressant de vie apparait être un facteur de risque indépendant de chronicisation. Le dépistage de la dépression par des questionnaires validés tels que *l'échelle Hospital Anxiety and Depression (HAD) (Annexe 5)* et une prise en charge globale avec notamment des thérapeutiques non médicamenteuses (soutien psychologique, biofeedback, etc.) sont fondamentaux.

### III.3. Prise en charge globale de la migraine chronique

Comme pour toute douleur chronique, la prise en charge de la migraine chronique ne repose pas que sur les médicaments et doit être systématiquement associée à des thérapies non médicamenteuses. En la matière, la thérapie cognitivo- comportementale (TCC), le biofeedback et les techniques de méditation notamment de pleine conscience bénéficient d'une recommandation de grade A dans la prévention de la migraine. Ces thérapeutiques sont recommandées pour tous les patients souffrant de migraine chronique en association avec les thérapeutiques médicamenteuses.

En dehors de la traditionnelle thérapie cognitivo- comportementale qui se focalise sur la gestion du stress, de nouvelles tendances apparaissent comme la thérapie d'Acceptation et d'engagement (ACT) qui prône l'acceptation des événements désagréables et non l'évitement afin d'améliorer la flexibilité comportementale, ou encore la relaxation de pleine conscience dont l'objectif est de se concentrer sur les sensations du corps comme la respiration ; ce qui aurait, selon certains auteurs, un effet sur la plasticité des connections neuronales au repos et la modulation des voies opioïdes endogènes.

Le Biofeedback consiste à contrôler les boucles réflexes du corps tels que la tension artérielle, la température ou encore les tensions musculaires à l'aide d'instrument (par exemple un EMG afin d'objectiver la contraction musculaire).

Par ailleurs, il apparaît que les thérapies comportementales ciblées sur le sommeil sont les plus efficaces sur les céphalées.

De récentes innovations en matière de neurostimulation ont permis d'élargir les possibilités thérapeutiques chez des patients ayant des contre-indications, des effets secondaires ou une résistance aux traitements médicamenteux. On distingue la neurostimulation non invasive telle que la stimulation transcutanée supra-orbitaire (STS) représentée par le casque CEFALY®, la stimulation magnétique transcrânienne (SMT ou TMS) , la stimulation du nerf vague non invasive (nVNS) ou encore la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) par opposition à la neurostimulation invasive représentée par la stimulation du nerf occipital et la stimulation du nerf vague (VNS). (Cho *et al.*, 2017)

Enfin, l'acupuncture qui est une forme de thérapie non médicamenteuse inspirée de la médecine traditionnelle chinoise reposant sur l'insertion d'une aiguille sèche au sein de points d'acupuncture situés le long de méridiens. Son efficacité dans la migraine est encore débattue. Une récente mise à jour d'une revue de la littérature Cochrane a été publiée en 2016 ; elle retrouve une diminution  $>$  ou  $=$  50% de la fréquence des crises chez 41% des participants recevant de l'acupuncture contre 17% ne recevant pas d'acupuncture (risque relatif poolé (RR) 2.40; 95% IC 2.08 à 2.76; 4 études, 2519 participants). L'unique étude présentant un suivi post traitement est en faveur d'un faible bénéfice significatif après 12 mois (RR 2.16; 95% IC 1.35 à 3.45; 377 participants, faible niveau de preuve). Par comparaison avec l'acupuncture placebo, il apparaît que l'acupuncture est associée à une faible diminution statistique en terme de réduction de fréquence des céphalées par rapport au placebo (niveau de preuve modéré) (Linde *et al.*, 2016)

## IV. Le syndrome douloureux myofascial

---

### IV.1. Syndrome douloureux myofascial et « trigger points »

#### IV.1.1. Définitions

Le syndrome douloureux myofascial (SDM) est décrit comme étant l'ensemble des symptômes sensitifs, moteurs et dysautonomiques causés par les trigger points myofasciaux (MTrPs).

Il peut survenir en dehors de toute pathologie sous-jacente ou être associé à des maladies systémiques, certains troubles métaboliques, désordres nutritionnels ou encore à des infections parasitaires.

La connaissance des causes potentielles de trigger points est importante afin de prévenir leur formation et leur chronicisation. Il est généralement reconnu que la sur-sollicitation musculaire ou les traumatismes directs peuvent conduire à leur formation. Les contractions répétitives de faible intensité, les contractions excentriques ou encore la contraction concentrique maximale ou sub-maximale peuvent également être à l'origine d'une sur-sollicitation musculaire. Bien qu'il ne soit pas nécessaire que le muscle soit lésé, une simple altération de la membrane cellulaire pourrait suffire à entraîner des lésions du réticulum endoplasmique et de ce fait entraîner un relargage de calcium dans le cytosol ainsi qu'une déstructuration de composants du cytosquelette comme la desmine, la titine et la dystrophine.

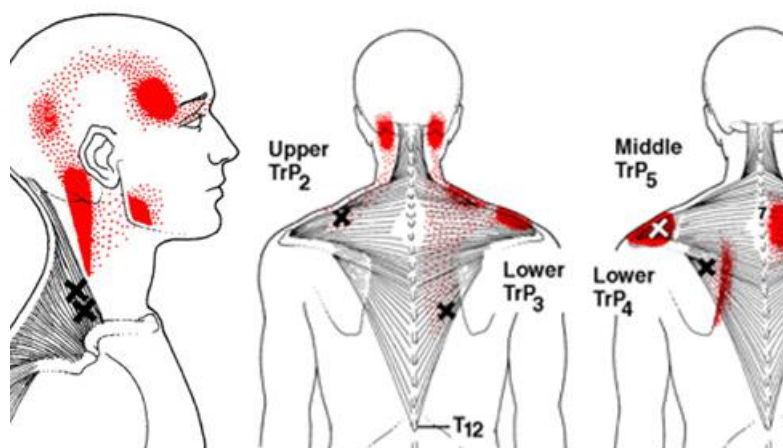
Un trigger point (TrP) est composé de plusieurs nœuds de contraction. Un nœud de contraction est un segment de fibre musculaire avec des sarcomères hyper contractés et hypertrophiés. Il se définit cliniquement comme un point exquis, sensible, au sein d'une discrète bande de muscle contracté, douloureux à la palpation et qui s'accompagne de douleurs projetées mais également d'autres manifestations comme un engourdissement, une sensation de froid, une raideur, une faiblesse ou une fatigue.

Le diagnostic de trigger point tel que décrit dans *The Trigger Point Manual de Travell & Simons* repose à l'examen clinique sur :

- 1) La palpation d'un cordon à la palpation du muscle
- 2) La présence d'un point hypersensible à la palpation au sein du cordon
- 3) La reproduction de la douleur du patient à la stimulation du point

Malgré le manque de spécificité et de sensibilité de cette méthode diagnostique, elle demeure le « gold standard ».





**Figure 7. Syndrome myofascial et trigger point.**  
*The Trigger Point Manual de Travell & Simons*

On distingue les trigger points actifs et latents ; Un trigger point actif est à l'origine d'une douleur locale et projetée spontanée, il est toujours sensible à la palpation et reproduit la douleur connue par le patient. Un trigger point latent est cliniquement quiescent, il est à l'origine d'une douleur locale et projetée uniquement à la palpation.

Les trigger points latents peuvent devenir spontanément actifs en fonction du degré de sensibilisation des neurones de la corne postérieure.

Les trigger points actifs sont à l'origine de douleur plus intense et de douleurs projetées plus étendues que les trigger points latents. Dans les deux cas, ils provoquent une fatigabilité musculaire et une augmentation de l'irritabilité motrice avec l'apparition de crampes.

Il a été démontré que la stimulation manuelle ou à l'aiguille des trigger points entraîne une réponse contractile locale (« *local twitch response* » ou LTR) qui correspond à une contraction brutale des fibres musculaires au sein d'une bande de muscle contractée. Les LTR sont des réflexes spinaux provoqués par la stimulation des terminaisons sensibles au sein des trigger points. La fréquence des LTR au sein d'un trigger point est corrélée à son degré d'irritabilité, lui-même lié au degré de sensibilisation des nocicepteurs musculaires.

Les douleurs projetées prennent naissance au niveau de la corne postérieure de la moelle par l'activation de connexions neuronales quiescentes. Elles sont considérées comme secondaires à un processus de sensibilisation centrale médiée par à la fois une activité sympathique et un dysfonctionnement des voies inhibitrices descendantes. La présence de multiples trigger points dans le même ou dans différents muscles (sommation spatiale) ou la persistance de trigger points actifs de façon prolongée (sommation temporelle) sensibiliseraient d'autant plus les neurones de la corne postérieure et les structures supra-spinales. Ainsi, il existe de nombreux arguments en faveur d'une sensibilisation périphérique induite par les trigger points. Du fait de ces mécanismes de sensibilisation les trigger points pourraient auto-entretenir leur formation.

Chaque trigger point comporte une composante motrice, sensitive et autonome ; la composante sensitive correspondrait au point où la réponse contractile locale est déclenchée alors que la composante motrice correspondrait à la zone où seraient enregistrées des activités électriques spontanées à l'électromyogramme (EMG).

#### IV.1.2. Composante motrice

L'analyse électromyographique des trigger points a permis de mettre en évidence des activités électriques spontanées alternant des décharges de faible amplitude de l'ordre de 10-50  $\mu\text{V}$  et de haute amplitude ( $>500 \mu\text{V}$ ) alors que les territoires adjacents sont électriquement silencieux. Ces activités spontanées étaient initialement attribuées à un dysfonctionnement des fuseaux musculaires.

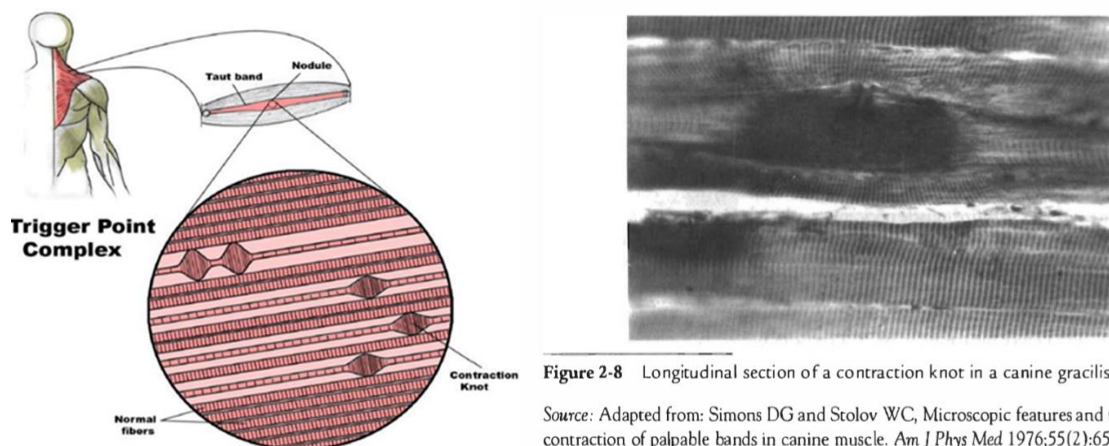
*Hubbard et Berkoff* ont émis l'hypothèse d'une anomalie de la jonction neuro-musculaire ; ces activités spontanées seraient la conséquence d'une libération excessive d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Afin de tester cette hypothèse, ils ont injecté de la toxine botulique de type A, qui agit en bloquant la libération pré synaptique de l'acétylcholine, au sein de la jonction neuromusculaire entraînant alors une diminution significative de ces potentiels témoignant du rôle de cette libération excessive d'acétylcholine dans ce dysfonctionnement.

*Chell et Grinnell* ont démontré qu'une augmentation de 1% de la tension musculaire entraînait une augmentation de 10% du relargage d'acétylcholine dans la fente synaptique.

D'autres théories portant soit sur un défaut d'élimination soit une anomalie des récepteurs de l'acétylcholine ont été avancées sans que l'une prédomine sur les autres.

L'étude anatomopathologique des trigger points montre la présence de nœuds de contraction décrits comme étant des fibres musculaires de couleur sombre, arrondies, larges et de diamètre moyen significativement supérieur aux autres fibres musculaires. (*Shah et al., 2015*)

Ces modifications structurelles s'auto-entretiennent par différents mécanismes ; d'une part, en comprimant les fibres nerveuses sensibles ce qui a pour conséquence d'altérer le transport axoplasmique des neurotransmetteurs et d'inhiber le relargage de l'acétylcholine. D'autre part en comprimant les vaisseaux ce qui diminue l'oxygénation tissulaire locale et donc la concentration d'ATP. Ce phénomène est à l'origine d'une « crise énergétique en ATP ».



**Figure 2-8** Longitudinal section of a contraction knot in a canine gracilis muscle.  
 Source: Adapted from: Simons DG and Stolov WC, Microscopic features and transient contraction of palpable bands in canine muscle. *Am J Phys Med* 1976;55(2):65-88.

### Figure 8. Aspect structurel des trigger points.

Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective (Shah et al., 2015)

#### IV.1.3. Composante sensitive

La composante douloureuse des trigger points naît d'un influx nociceptif transmis par les fibres nerveuses de petit calibre C et A $\delta$  à la suite d'un stimulus mécanique, thermique et/ ou chimique (par la production de métabolites issus du muscle lui-même) le tout associé à la déplétion d'ATP sus décrite.

Ces métabolites sont représentés par l'histamine libérée par les mastocytes qui ont migré dans les tissus lésés. La sérotonine libérée des plaquettes après leur activation par le facteur d'activation plaquettaire (PAF) lui-même issu des mastocytes. La bradykinine activée par clivage par des protéines sériques. D'autres molécules « sensibilisatrices » comme les prostaglandines, les leucotriènes et la substance P sont également libérées par les tissus endommagés.

Cette hypothèse est renforcée par les travaux de *Shah* qui a réalisé une analyse micro-analytique du milieu biochimique de ces nodules en insérant une aiguille dans des trigger points du muscle trapèze supérieur sous contrôle électromyographique.

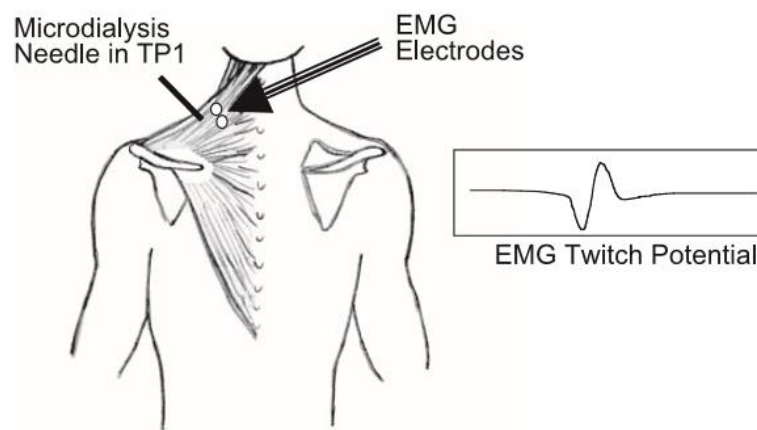


Fig. 1. Needle location in upper trapezius. TP1, trigger point 1 (TP1). EMG potential during local twitch response.

### Figure 9. Analyse micro analytique du milieu biochimique des triggers points.

An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle (Shah et al., 2005).

Les résultats retrouvent, chez les patients ayant des trigger points actifs, une augmentation significative des concentrations de protons, bradykinine, CGRP, substance p, TNF  $\alpha$ , interleukine 1 $\beta$ , sérotonine et norépinéphrine ( $p < 0,01$ ) ainsi qu'un pH plus bas ( $p < 0,03$ ) par rapport à ceux ayant des trigger points latents et au groupe témoin (Shah et al., 2005).

Ces substances « sensibilisatrices » abaissent le seuil d'activation des neurones, ce qui entraîne un déclenchement du signal nociceptif pour une faible stimulation. Cette cascade chimique est à l'origine des phénomènes de sensibilisation périphérique et d'hyperalgésie présents dans certain syndromes douloureux chroniques.

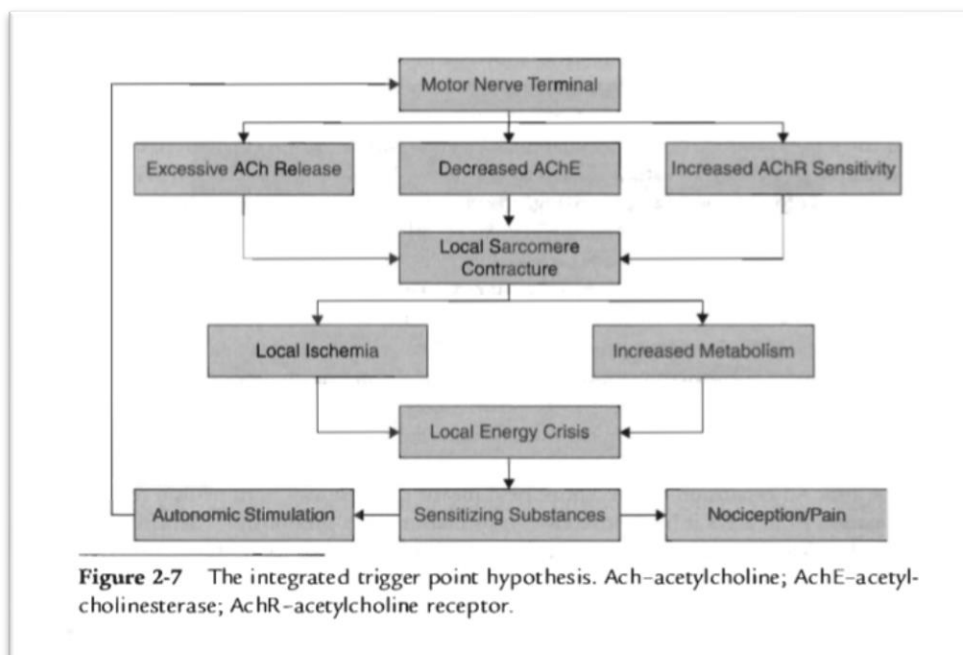
De même, la persistance de ces signaux nociceptifs pourrait entraîner une sensibilisation centrale par modification fonctionnelle et/ou structurale des neurones de la corne postérieure de la moelle. Cette sensibilisation centrale est à l'origine des phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie.

#### IV.1.4. Composante autonome

Les manifestations autonomiques associées au syndrome myofascial sont les troubles de la sudation, la vasoconstriction ou la vasodilatation, l'horripilation, le larmoiement, l'obstruction nasale et l' hypersalivation. Dans une revue de la littérature de Hubbard et Berkoff, il ressort que le système nerveux autonome est présent au sein des muscles squelettiques et des trigger points. Les neurones sympathiques qui innervent les vaisseaux des muscles quitteraient l'espace périvasculaire et termineraient leur course dans les fibres intrafusales au sein des fuseaux musculaires entraînant alors l'activation des récepteurs adrénergiques au niveau de la plaque motrice.

Simons dans le *Travell&Simons* décrit le système nerveux central comme un intégrateur des trigger points liés au syndrome myofascial donnant alors naissance à l'hypothèse intégrative.

Selon l'hypothèse intégrative, les anomalies de dépolarisation de la plaque motrice en lien à la fois avec un excès de relargage d'Acétylcholine, une diminution du taux d'Acétylcholinestérase et l'augmentation de la sensibilité des récepteurs à l'Acétylcholine au sein de la fente synaptique entraîneraient une contraction des sarcomères à l'origine de phénomènes locaux d'ischémie et d'augmentation du métabolisme énergétique. Ce phénomène serait alors responsable d'une crise énergétique locale ayant pour effet la libération de substances « sensibilisatrices » qui d'une part crée la sensation douloureuse et d'autre part auto-entretient ce processus par stimulation autonome.

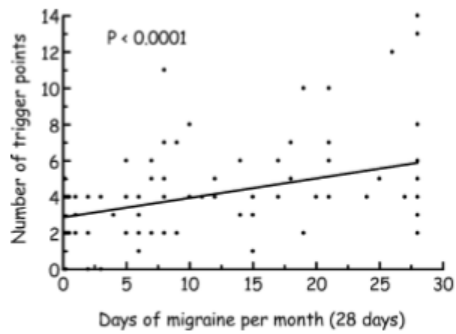


**Figure 10. Hypothèse intégrative.**

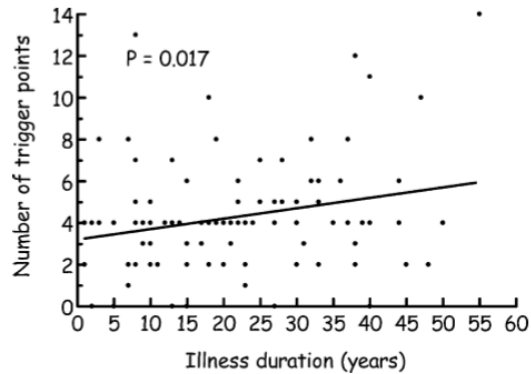
Myofascial trigger points : pathophysiology and evidence-informed diagnosis and management  
(J.Dommerholt& P.Huijbregts)

## IV.2. Arguments pour l'association du syndrome myofascial à la migraine

Les patients migraineux rapportent fréquemment une sensibilité accrue des muscles péri crâniens ainsi que des douleurs projetées. Afin d'étudier l'hypothèse selon laquelle le nombre de trigger points serait plus important dans cette population *Calandre* a mené une étude dont l'objectif était de rechercher la présence de trigger points associés à des douleurs projetées chez 98 patients migraineux et 32 sujets sains. Des trigger points ont été retrouvés chez 93,9% des patients migraineux contre 29% des patients contrôles ( $p < 0,0001$ ). Par ailleurs, le nombre de trigger points augmente avec la fréquence des crises ( $p < 0,0001$ ) et la durée d'évolution de la maladie migraineuse ( $p = 0,017$ ).



**Figure 2** Relationship between the number of detected trigger points and migraine attack frequency. \*In patients with less than one attack per month, the frequency was calculated by dividing by 12 the number of attacks per year.



**Figure 3** Relationship between the number of detected trigger points and the duration of migraine.

### Figure 11. Association entre fréquence des crises et nombre de trigger points.

Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? (Calandre et al., 2006)

Dans cette étude, les trigger points se situaient essentiellement dans les zones temporales et sous occipitales dans 74% des cas et chez 30,6% des patients la palpation de ces trigger points déclenchait des crises migraineuses. Enfin, une allodynie cutanée du scalp et de la face était retrouvée chez 15,3% des patients.

Le fait que les trigger points temporaux et sous occipitaux reproduisent, à la palpation, les douleurs migraineuses ainsi que les douleurs projetées expérimentées par les patients lors des crises laissent entendre alors qu'ils sont à l'origine d'une sensibilisation nociceptive périphérique. L'allodynie, quant à elle, est le reflet d'une hypersensibilisation centrale par hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle et secondairement du noyau spinal caudal du trijumeau. Cette allodynie est d'autant plus présente que la maladie migraineuse évolue depuis longtemps et que la fréquence des crises est importante. Le fait que la présence de trigger points et d'une allodynie soit fréquemment associées dans la migraine chronique sous-tend que la durée d'évolution de la maladie migraineuse et la fréquence des crises sont le générateur de cette hypersensibilisation centrale. (Calandre et al., 2006)

Parmi les patients migraineux, les trigger points actifs sont essentiellement présents du côté ipsilatéral à la céphalée migraineuse lorsque celle-ci est unilatérale ( $P < 0,01$ ). Ils se localisent préférentiellement sur les muscles trapèze supérieur, sternocléidomastoïdien, temporal, sous occipital et oblique supérieur des yeux. (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2006)

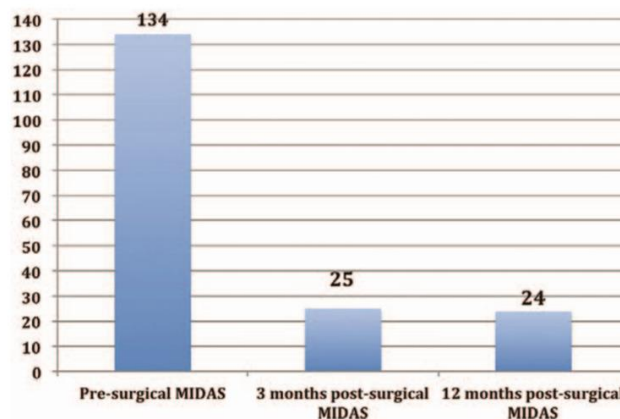
Les influx nociceptifs issus des trigger points de la face et du cou entraineraient un bombardement permanent d'afférences nociceptives vers le noyau spinal caudal du trijumeau et, de ce fait, activeraient le système trigémino-vasculaire. Les trigger points actifs ipsilatéraux pourraient contribuer à l'initiation et/ou à l'entretien de la céphalée migraineuse. (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2006)

Giamberardino a étudié le seuil d'excitabilité neuronal au sein des trigger points cervicaux ayant des zones de projection de la douleur dans les régions frontale et temporale chez des patients migraineux. Parmi ces patients, il a défini 2 groupes ; le premier groupe recevait une infiltration de produits anesthésiants à J+3, J+10, J+30 et J+60 après mesure du seuil, le

deuxième groupe recevait un placebo. Un groupe contrôle était également étudié sans intervention. Initialement, tous les patients migraineux avaient un seuil d'excitabilité abaissé par rapport à la normale ( $p < 0,001$ ). Durant la phase de traitement, le groupe 1 montre une augmentation progressive du seuil ( $p < 0,0001$ ) avec une normalisation de la sensibilité cutanée et sous cutanée dans les zones de projection de la douleur. On observe également une diminution du nombre et de l'intensité des crises migraineuses ( $p < 0,001$ ) avec une corrélation linéaire entre l'augmentation du seuil et la réduction de la migraine ( $p < 0,006$ ). Dans le groupe 2 et chez les sujets sains, on n'observe aucun changement.

Les trigger points cervicaux ayant des zones de projections de la douleur correspondant à la localisation de la céphalée migraineuse semblent contribuer à l'initiation de la migraine, l'influx nociceptif périphérique généré entrainerait une hypersensibilisation des neurones sensitifs centraux. (Giamberardino et al., 2007a).

Fallucco renforce l'idée d'hypersensibilisation périphérique en décrivant le rôle d'un « entrappement » des nerfs supraorbitaire, supra-trochléaire et zygomatiko-temporal dans un débord supra orbitaire sous le nom de « RIM syndrome » comme étant un potentiel générateur de crise dans les migraines à prédominance frontale. Dans une étude rétrospective portant sur 45 patients ayant bénéficié d'une chirurgie de désactivation frontale pure, il rapporte une diminution significative du score MIDAS (Annexe 6) en post opératoire.



**Figure 12. Efficacité de la chirurgie de désactivation frontale sur le score MIDAS.**

Supraorbital Rim Syndrome: Definition, Surgical Treatment, and Outcomes for Frontal Headache (Hagan et al., 2016a)

L'infiltration par un anesthésiant local de triggers points cervicaux à l'origine de douleur projetée chez des patients céphalalgiques a montré une réduction significative du nombre de crises migraineuses et de leur intensité (46,8% et 17,6% respectivement par rapport au placebo ;  $P < 0,001$ ) (Giamberardino, 2007). Ces résultats suggèrent que ces sites musculaires ont un rôle dans l'initiation des crises et ne sont pas simplement une conséquence de la migraine (Gerwin, 2011).

Par ailleurs, les techniques d'acupuncture ont également prouvé leur efficacité dans la prise en charge de la migraine notamment sans aura (Wang et al., 2017) (Zhao et al., 2017) ; l'inactivation des triggers points à l'aiguille sèche pourrait suffire à entrainer une diminution du seuil d'excitabilité des nocicepteurs myofasciaux et en conséquent contribuer à l'amélioration de la migraine.

En résumé, plus la migraine est chronique et ancienne plus il y a de triggers points, l'inactivation de ces triggers points par l'infiltration d'anesthésiques locaux ou par l'acupuncture seule permet de modifier la migraine. Cela peut s'expliquer par la convergence des inputs nociceptifs périphériques de la tête et du cou vers les neurones du complexe trigémino-cervical qui participent au phénomène d'hypersensibilisation périphérique.



## V. Toxine botulique et Migraine chronique

### V.1. Définition

La toxine botulique est une toxine produite par un bactérie anaérobie gram positive appelée *clostridium botulinum* et qui cause le botulisme ; maladie paralysante potentiellement létale. Elle entraîne une relaxation musculaire dose dépendante en bloquant de façon réversible la libération présynaptique d'acétylcholine au sein de la jonction neuro-musculaire.

Il existe 7 sérotypes : A, B, C1, D, E, F et G. La toxine botulique est produite sous forme d'une chaîne de polypeptide unique inactif de 150 kDa, qui est clivée par une protéinase spécifique endogène ou exogène en une molécule active composée d'une chaîne légère (L) de 50 kDa et d'une chaîne lourde (H) de 100kDa liées entre elles par un pont disulfure. (Wheeler and Smith, 2013)

La toxine botulique de type A (BTX-A) est la forme utilisée en pratique médicale ; elle est associée à une protéine non toxique et à une hémagglutinine. Son poids est approximativement de 900kDa.(Silberstein, 2001a)

Elle se lie par sa chaîne lourde à son récepteur neuronal spécifique, le SV2 glycosylé au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques entraînant sa translocation et son endocytose au sein d'une vésicule. La diminution du pH par une ATPase au sein de la vésicule intra cytosolique entraîne la translocation de la chaîne légère L à l'extérieur de la membrane vésiculaire, ensuite le pont disulfure est clivé permettant à la chaîne légère L d'exercer son activité métalloprotéase qui clive à son tour SNAP 25, qui est l'une des protéines constituant le complexe SNARE, et inhibe l'exocytose de l'acétylcholine. La protéine SNARE permet la fusion entre la vésicule et la membrane pré synaptique.

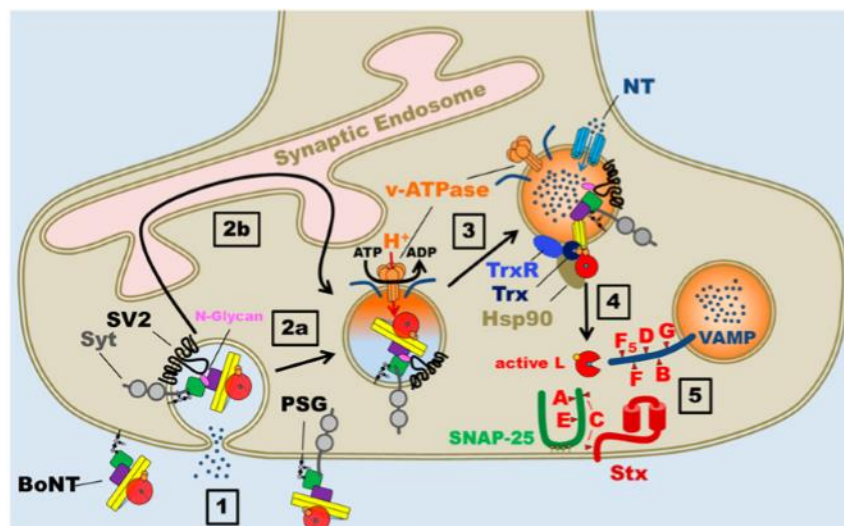


Figure 13 .Mécanisme d'action de la toxine botulique (Pirazzini et al., 2017)

## V.2. Historique

La toxine botulique a été perçue comme une menace létale pendant des siècles puis dans les années 70, sa perception a complètement changé lorsque son potentiel thérapeutique est apparu.

Initialement, elle était utilisée, en ophtalmologie par Alan B. Scott, dans le traitement du strabisme. Après l'avoir expérimenté sur les animaux, il obtient en 1977, l'autorisation de l'utiliser chez les humains par la *Food and Drug Administration* (FDA). Les premiers résultats sur l'homme sont publiés en 1980. Par la suite, son indication s'est élargi au traitement du blépharospasme puis de la dystonie cervicale. (*Wheeler and Smith, 2013*)

D'autres travaux ont permis d'étendre l'indication à d'autres dystonies, à l'hémispasme facial, et à la spasticité en lien avec des atteintes neurologiques centrales avant la fin des années 80.

Du fait de son action anticholinergique sur le système nerveux autonome qui innerve les glandes sudoripares, salivaires, lacrymales ainsi que les muscles lisses et les sphincters ; les patients souffrants de dyshidrose, de troubles urinaires ou digestifs ont pu bénéficier de ses effets.

Assez rapidement, il est apparu que les bénéfices obtenus étaient au-delà du simple effet paralytique, en effet, les patients traités pour des dystonies cervicales rapportaient une amélioration des douleurs pour des doses infra thérapeutiques n'induisant pas un relâchement musculaire suffisant. Par ailleurs, dans une étude rétrospective, il a été mis en évidence que des patients ayant reçu de la toxine botulique de type A dans un cadre esthétique (dose différente) et qui étaient par ailleurs migraineux avaient noté une diminution de la fréquence de leurs céphalées. (*Kim et al., 2010a*)

C'est alors que la notion d'effet anti nociceptif de la toxine est apparu ouvrant alors de nouvelles pistes thérapeutiques notamment dans la migraine.

## V.3. Mode d'action

La toxine botulique entraîne une paralysie musculaire dans les 2-3 jours suivant l'injection et atteint son efficacité maximale dans un délai d'1 à 2 semaines. La durée d'efficacité dépend du site d'injection. L'effet disparaît complètement en 3-4 mois pour les muscles squelettiques et en 1 an pour le système nerveux autonome.

L'effet de la toxine ne se limite pas à son action paralysante, elle est également un modulateur des afférences nociceptives par différents mode d'action :

### V.3.1. Effet sur la jonction neuromusculaire

Comme décrit précédemment, la toxine inhibe la fusion des vésicules synaptiques et bloque la libération présynaptique d'acétylcholine au sein de la jonction neuromusculaire entraînant un effet paralysant.

### V.3.2. Effet sur les fuseaux musculaires

Les spindles ou fuseaux sont sous la dépendance d'une innervation sensitive médiée par les motoneurones gamma. Ils jouent un rôle majeur dans la proprioception en détectant des changements de position dynamique ou statique du muscle, ainsi leurs projections ascendantes dédiées au cordon médullaire modulent l'activité des muscles antagonistes permettant de maintenir un équilibre positionnel. Lorsque l'équilibre est rompu, on peut observer une dystonie. L'effet anticholinergique de la toxine botulique n'agit pas seulement sur les fibres extrafusales mais également sur les fibres intrafusales ; elle entraîne une relaxation des spindles et donc une diminution des signaux afférents Ia/ II à l'origine d'une baisse de l'excitabilité des motoneurones gamma. Cet effet est renforcé par l'atrophie des fibres intrafusales comme l'ont montré des analyses anatomopathologiques de ces dernières après injection de toxine.

Bien que l'effet de la toxine soit majoritairement local, un phénomène de diffusion est probable ; des études en électromyographie par la technique de fibre unique ont démontré la présence d'un « jitter », qui témoigne d'une dysfonction de la jonction neuro musculaire, au niveau des muscles extenseurs commun des doigts après injection de toxine botulique dans les muscles cervicaux dans le cadre de torticolis (Lange et al., 1991). Par ailleurs, la protéine SNAP 25 tronquée a été détectée à distance du site d'injection.

### V.3.3. Effet sur les fibroblastes et les fascias

Les domaines de liaison de l'extrémité C terminale de la toxine botulique de type A s'avèrent être similaires à ceux du « fibroblast grow factor » (FGF) et de ce fait, peut se lier au récepteur du FGF de type 3 entraînant une phosphorylation du récepteur. (Jacky et al., 2013)

Plus récemment, une étude chinoise publiée en février 2018, a mis en évidence que la toxine botulique de type A avait un effet sur la fibrose musculaire dans le torticolis sterno-cléido-mastoïdien congénital en modulant l'activité des fibroblastes et en inhibant la différenciation des myofibroblastes par diminution de l'expression Col1A1, Fn et  $\alpha$ -SM (Jiang et al., 2018). Il a également été démontré que la toxine pouvait améliorer la cicatrisation de plaie cutanée en évitant la formation de cicatrice chéloïdes par inhibition de la prolifération des fibroblastes chéloïdes et en régulant l'expression du TGF- $\beta$ 1 ce qui affecterait l'expression de MMP-1 et de MMP-2. (Jiang et al., 2018)

### V.3.4. Effet anti nociceptif

Bien que la relaxation musculaire semble avoir un effet sur le soulagement de la douleur une action anti nociceptive centrale semble être impliquée, notamment dans la migraine, d'autant plus que l'on observe une efficacité sur les douleurs dans les 24 heures après l'injection alors que l'effet musculaire dans les dystonies et la spasticité apparaît dans un intervalle d'une semaine.

L'action paralytique est l'effet le plus évident de la toxine et est à la base de son utilisation thérapeutique. Cependant il existe des preuves indirectes de l'action à distance du site d'injection de cette neurotoxine au niveau du cordon médullaire et des circuits neuronaux cérébraux en lien avec son transport rétrograde. En effet, des études expérimentales portant sur l'administration de toxine botulique de type A radiomarkée sur des modèles expérimentaux a permis de mettre en évidence un transport rétrograde de cette molécule jusque dans les neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle.

Il semblerait également qu'il existe un transport rétrograde vers les neurones sensitifs de la corne postérieure de la moelle.

Sur des modèles animaux, il a été démontré que la toxine botulique type A (BTX-A) entraînait une diminution des taux de glutamate, or dans le système nerveux central, le glutamate provoque la libération de substances algogènes comme la substance P. Elle inhibe également la libération de CGRP.

L'efficacité de la toxine botulique de type A a longtemps été attribuée à ses seules capacités à diminuer la libération présynaptique d'Acetylcholine dans la fente synaptique. Cependant il a été récemment démontré qu'elle exerçait un effet antalgique indépendant de son action sur l'Acetylcholine, en lien avec l'inhibition de la sensibilisation périphériques des fibres nociceptives. Ce mécanisme pourrait être le principal mode d'action de la toxine botulinique de type A dans la migraine et certaines autres céphalées primaires. (*Calandre et al., 2006*)

### V.3.5. Action centrale

Un transport rétrograde vers le cordon médullaire de la toxine botulique avait déjà été mis en évidence cependant il s'agissait d'une forme inactivée. Récemment il a été démontré qu'elle pouvait transiter dans sa forme active et même se transmettre entre neurones par un phénomène de transcytose. Bien que la quantité de toxine subissant un transport rétrograde soit faible, elle pourrait avoir un effet sur le système nerveux central, en effet, les motoneurons alpha donnent des axones collatéraux destinés aux cellules de Renshaw qui sont des interneurons inhibiteurs médiés par l'acetylcholine, la toxine pourrait gagner ces interneurons de façon rétrograde et bloquer leur effet inhibiteur sur le motoneurone alpha.. (*Hallet and al, 2017*)

La toxine aurait également un effet sur l'encéphale, qui semblerait être plus en lien avec la plasticité cérébrale qu'à un effet direct rétrograde de la toxine. (*Hallet and al, 2017*)

En effet, des études en imagerie fonctionnelle, réalisées sur des patients atteints de dystonie cervicale ayant bénéficié d'injection de toxine botulique de type A, ont mis en évidence des modifications structurelles et volumétrique de l'encéphale.

L'analyse de la connectivité cérébrale en *resting state functional MRI (RS-fMRI)* montre, après injection de toxine botulique, une restauration partielle de la connectivité au sein du réseau visuel primaire et sensitivomoteur chez les sujets dystoniques qui ont une connectivité réduite dans certaines aires corticales par rapport aux témoins. (Delnooz et al., 2013)

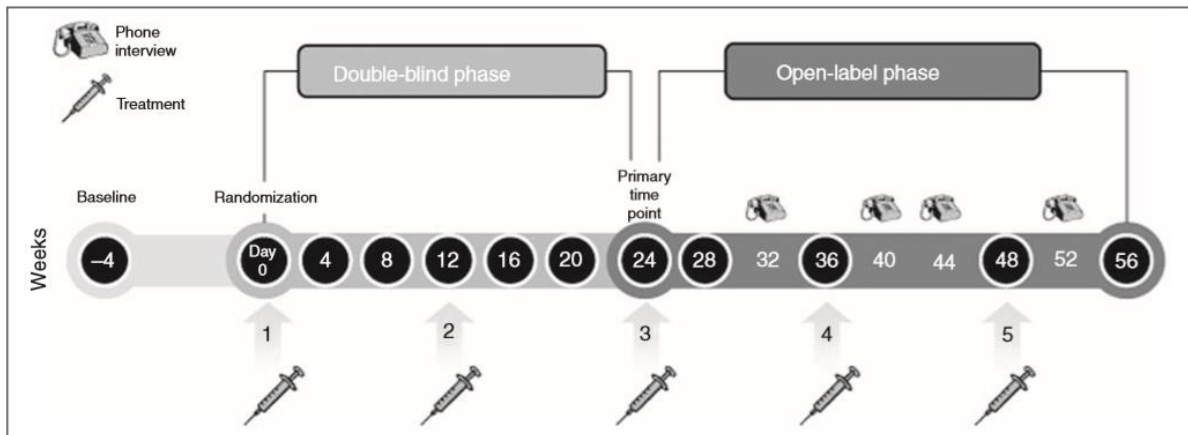
D'autres analyses par morphométrie voxel à voxel (*Voxel Based Morphometry*) chez des patients dystoniques recevant de la toxine botulique comparés à un groupe contrôle ont mis en évidence des modifications du volume de la substance grise. Par comparaison au groupe contrôle, les patients injectés avaient une augmentation du volume de la substance grise en regard du sillon précentral droit et du bord latéral du cortex prémoteur. Ces modifications structurelles dynamiques illustrent indirectement les conséquences de la modification des influx sensoriels notamment proprioceptif par la toxine sur le système nerveux central. (Delnooz et al., 2015a)

Ainsi, la toxine botulique agit dans les différents troubles métaboliques retrouvés dans les syndromes myofasciaux et exerce donc une effet neuromodulateur.

#### **V.4. Les études pivots**

Entre janvier 2006 et aout 2008, deux essais cliniques majeurs de phase 3 *The Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy 1&2 (PREEMPT 1&2)*, sponsorisés par ALLERGANS, ont été menés en parallèle. Il s'agit des premiers essais randomisés, multicentriques, en double aveugle contrôlés contre placebo qui étudient l'efficacité de la toxine botulique de type A (BTX-A) en prophylaxie dans la migraine chronique.

La première phase a été menée en double aveugle sur une période de 24 semaines puis poursuivie par une phase ouverte de 32 semaines. Les participants recevaient soit de la BTX-A (entre 155 et 195UI) soit un placebo toutes les 12 semaines. Le critère de jugement principal de PREEMT 1 était la variation moyenne de la fréquence des épisodes de céphalées au terme des 24 semaines.



**Figure 14. Protocole d'injection dans PREEMPT.**

OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program (Diener et al., 2010)

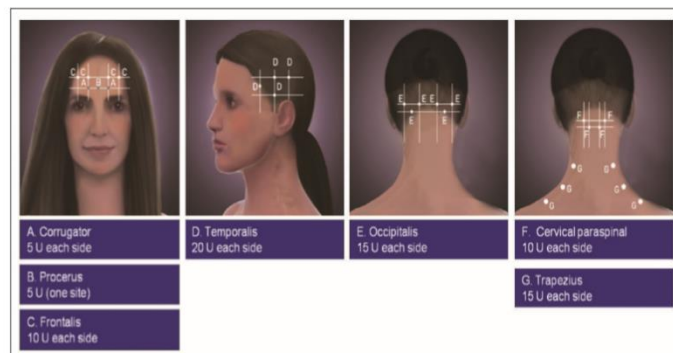
Concernant la méthodologie, le protocole d'injection utilisé était basé sur l'expérience des études précédentes. Les injections étaient réalisées sur 31 sites fixes selon un protocole « *fixed dose, fixed site* » en intramusculaire en utilisant un minimum de 155U administrées dans sept régions spécifiques cervicales et de l'extrémité céphalique.

**Table.—OnabotulinumtoxinA Dosing for Chronic Migraine by Muscle Using the PREEMPT Injection Paradigm**

Head/Neck Area	Recommended Dose: Total dosage (number of sites†)
Frontalis‡	20 units (in 4 sites)
Corrugator‡	10 units (in 2 sites)
Procerus	5 units (in 1 site)
Occipitalis‡	30 units (in 6 sites), rebreak up to 40 units in 8 sites
Temporalis‡	40 units (in 8 sites), rebreak up to 50 units in 10 sites
Trapezius‡	30 units (in 6 sites), rebreak up to 50 units in 10 sites
Cervical paraspinal muscle group‡	20 units (in 4 sites)
Total dose range	155 units to 195 units

†Each intramuscular injection site = 0.1 mL = 5 U onabotulinumtoxinA.

‡Dose distributed bilaterally for the minimum 155 U dose.



**Fig 1.—Fixed-site, fixed-dose injection site locations: the (A) corrugators, (B) procerus, (C) frontalis, (D) temporalis, (E) occipitalis, (F) cervical paraspinal, and (G) trapezius muscle injection sites.**

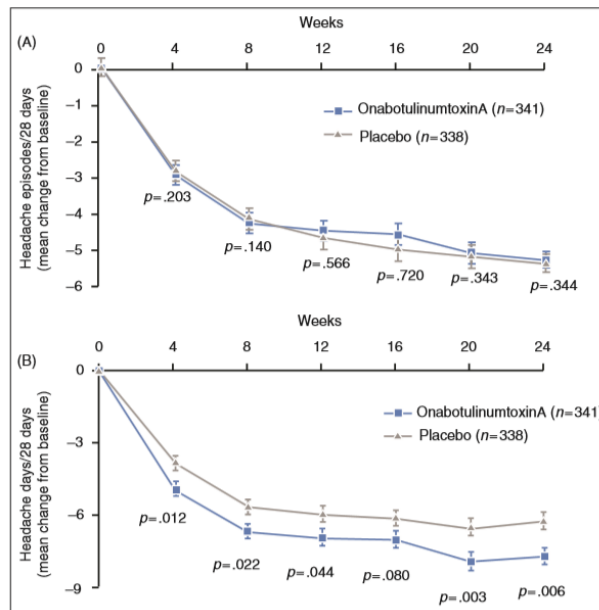
**Figure 15. Schéma d'injection utilisé dans PREEMPT « fixed site fixed dose ».**

OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program (Blumenfeld et al., 2010; Diener et al., 2010)

Par ailleurs, des doses supplémentaires pouvaient être injectées dans les sites douloureux correspondant aux trigger points selon la stratégie « *follow the pain* » en per protocole.

Dans l'étude PREEMPT 1, 679 patients ont été randomisés entre janvier 2006 et mai 2007. Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur le critère de jugement principal (-5.2 vs. -

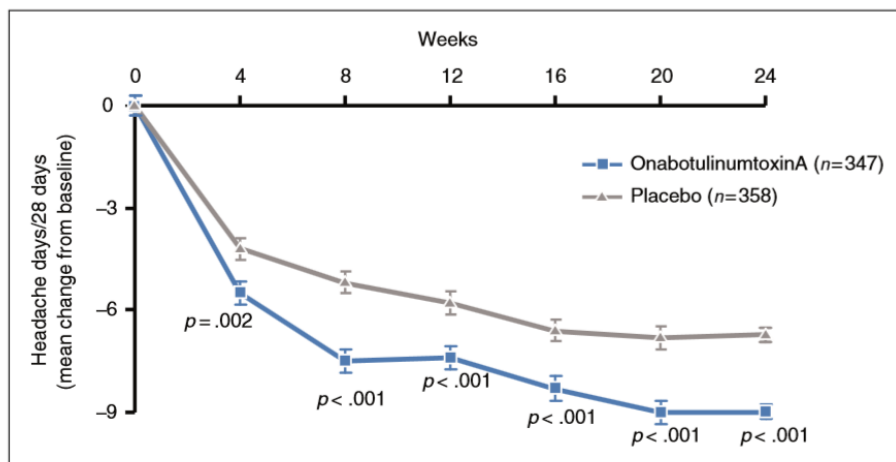
5.3 ;  $p=0.344$ ) cependant on note une différence significative sur le nombre de jours avec céphalées ( $p=0,006$ ) et le nombre de jours avec migraine ( $p=0.002$ ) dans le bras Onabotulinum toxine A. (Aurora et al., 2010)



**Figure 16. Diminution de la fréquence et du nombre de jours avec migraine.**

OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial (Aurora et al., 2010)

Dans l'étude PREEMPT 2, au vu des résultats précédents, le critère de jugement principal a été changé en faveur de la variation du nombre moyen de jour de céphalées sur 28 jours au terme des 24 semaines de traitement. Entre février 2006 et juillet 2007, 705 patients ont été randomisés dans les deux bras. L'Onabotulinum toxin A était significativement supérieure au placebo pour le critère de jugement principal (-9.0 vs -6.7,  $p<.001$ ) mais également pour les critères secondaires tels que la diminution du nombre de jours de migraine par mois, la diminution du score HIT-6 et la diminution de consommation de triptans. (Diener et al., 2010)



**Figure 17. Diminution du nombre de jours de céphalées par mois.**

OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT 2 clinical program. (Diener et al., 2010)

Dans les deux cas, la tolérance était satisfaisante, les principaux effets indésirables attribués à la toxine étaient des douleurs cervicales (4,6%), une faiblesse musculaire (3,9% incluant les paralysies faciales 1,2%), un ptosis (2,5%), des tensions musculaires (2,2%) et la douleur au site d'injection (2,0%) (*Aurora et al., 2011*).

Bien que la robustesse de la méthodologie de ces deux études soit indéniable sur de nombreux aspects (design de l'étude, taille de l'effectif, investigateurs expérimentés,...).

Certaines faiblesses ont été pointées du doigt, telles que :

- ✓ Le changement de critère de jugement principal entre PREEMPT 1 et 2 suite aux premiers résultats mais permettant ainsi à PREEMPT 2 d'être en accord avec les recommandations sur la réalisation d'études cliniques dans la migraine qui préconise d'évaluer la variation du nombre de jours avec céphalées. (*Tfelt-Hansen et al., 2012*)
- ✓ Le problème inhérent du double aveugle dans ce type d'étude notamment lié à l'injection des muscles corrugators à l'origine d'un effet cosmétique par diminution de la capacité à froncer les sourcils.
- ✓ La place de l'effet placebo dans les céphalées ; en effet, le gain thérapeutique est en réalité moindre : en valeur absolue le gain en nombre de jours de céphalées est de 6,7% contre 11% dans PREEMPT 1 et de 7,9% contre 11,3% pour le nombre de jours de migraine dans PREEMT 2.
- ✓ L'absence de comparaison possible avec le Topiramate, qui est le gold standard dans le traitement de la migraine chronique, du fait des difficultés de réalisation.
- ✓ Enfin, selon les données de l'« *American Migraine Prevalence and Prevention Study* », le taux de conversion spontanée de migraine chronique en épisodique est de 26% sur une période de 3 ans témoignant d'une possible guérison spontanée.

Afin de s'affranchir d'une partie de ces faiblesses, des analyses poolées sur ces deux études ont été menées au terme des 24 semaines ;

Le critère de jugement primaire était la variation du nombre de jours de céphalées à 24 semaines. Les critères secondaires portaient sur la variation du nombre de jours de migraines, de la fréquence des jours de céphalée modérée à sévère, du nombre d'heures totales cumulées de céphalées, de la fréquence de épisodes de migraine, de la fréquence de prise des traitements de crise et de la proportion de patient avec un score HIT-6 sévère à 24 semaines.

Sur les 1384 patients randomisés dans les deux études, on retrouve une diminution significative de la fréquence des jours de céphalées avec l'Onabotulinum toxine A par rapport au placebo (- 8,4 vs - 6,6 ;  $p < 0,01$ ) ainsi que sur les critères secondaires sauf sur la fréquence de prise des traitements de crise.

Des effets indésirables étaient observés dans 62,4% des cas avec l'Onabotulinum toxine A contre 51,7% des cas avec le placebo. Peu de sorties d'études en lien avec les effets indésirables ont été observées (Onabotulinum toxine A, 3.8% ; placebo, 1.2%).

Sur la base de ces résultats, il a été conclu que l'utilisation de l'Onabotulinum toxin A dans le traitement prophylactique de la migraine chronique permettait une amélioration sur la



fréquence des jours de céphalées, une amélioration de la qualité de vie avec une bonne tolérance. (Dodick et al., 2010)

*Silberstein* s'est penché sur la question de l'effet sur la consommation de traitement de crise en utilisant comme variable stratifiée le sous-groupe « abus médicamenteux ». Au total 65,3% des patients inclus répondaient aux critères d'abus médicamenteux. Au terme de la 24<sup>e</sup> semaine, il n'a pas été retrouvée de différence significative sur la consommation de traitement de crise dans les deux bras ( $p=0,210$ ) sauf pour la prise de triptans ( $p<0,001$ ). (Silberstein et al., 2013)

Autre point intéressant ; le fait qu'un patient ne réponde pas au 1<sup>er</sup> cycle d'injection ne présage pas qu'il ne répondra pas aux suivants. Dans l'étude PREEMPT, 49,3% des patients ont eu une amélioration de > 50% sur le nombre de jours de céphalées après le 1<sup>er</sup> cycle alors que 11,3% et 10,3% n'ont répondu qu'après le 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup>. (Silberstein et al., 2015)

Si la toxine a fait preuve de son efficacité dans le traitement prophylactique de la migraine chronique, la détermination d'un sous-groupe de patient répondeurs permettrait de mieux cibler les potentiels candidats.

## V.5. Toxine botulique de type A et Migraine chronique : L'Evidence Based Medicine

Aux USA, les résultats des études PREEMPT 1 & 2 ont permis à l'Onabotulinum toxine A d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché par la *Food and Drug Administration (FDA)* avec un niveau de preuve A selon *l'American Academy of Neurology (AAN)* dans le traitement prophylactique de la migraine chronique. En revanche son utilisation a été jugée inefficace dans la migraine épisodique (niveau A) et probablement inefficace dans les céphalées de tension (niveau B). (Simpson et al., 2016a)

Actuellement, il n'existe pas de recommandations européenne ou française concernant la place de la toxine botulique dans la migraine (Lantéri-Minet et al., 2014a). Elle est donc utilisée hors AMM par des spécialistes expérimentés.

En Europe, les données de la littérature font état de plusieurs études en vie réelle:

- ✓ Au Royaume Uni, sur une cohorte prospective de 254 patients, 32% rapportent une diminution de 50% du nombre de jours de céphalées par mois, 52% rapportent une diminution de 50% du nombre de jours de céphalées migraineuses par mois et 50% rapportent une augmentation du nombre de jours sans céphalées. (Khalil et al., 2014)
- ✓ En Italie, *Russo et al.* ont retrouvé une diminution significative du nombre de jours de céphalées (20 vs 18 ;  $p<0,002$ ) chez les patients migraineux chroniques traités par Onabotulinum toxine A versus placebo sur 52 patients. (Russo et al., 2016a). Dans une autre étude le taux de répondeurs était de 50% dont plus de la moitié était des répondeurs complets (i.e. ayant une diminution de > 50% des jours de céphalées) sur un effectif de 44 patients. Une diminution de la consommation d'antalgiques était observée chez > 25% des participants ( $p<0.001$ ). (Butera et al., 2016) De même, *Grazzi et al.* ont utilisé le protocole PREEMPT sur 46 patients souffrant de migraine chronique avec abus d'antalgiques et rapportent une diminution significative du

nombre de jour de céphalées par mois après 3 cycles d'injection (pré  $21.7 \pm 6.8$  post  $15.6 \pm 8.7$ ,  $p < 0.005$ ) et une diminution significative de la consommation médicamenteuse (pré  $20.3 \pm 67.5$  post  $14.3 \pm 8.4$ ,  $p < 0.0005$ ), par ailleurs le score HIT-6 a significativement diminué ( $63.1 \pm 50.1$  vs  $31.4 \pm 34.1$ ). (Grazzi and Usai, 2015)

- ✓ En Grèce, *Vikelis et al.* rapportent sur un effectif de 119 patients, une diminution significative du nombre moyen de jours de céphalées par mois après 3 séances d'injection ( $21.3 \pm 5.4$  vs  $7.7 \pm 4.8$ ;  $P < 0.001$ ), une diminution significative du nombre de jour avec des pics d'intensité douloureuse (EVA  $> 4$ ) ( $11.9 \pm 5.5$  vs  $3.7 \pm 3.3$ ;  $P < 0.001$ ) et du nombre de prises de traitements antalgiques par mois ( $16.2 \pm 7.8$  vs  $5.2 \pm 4.3$ ;  $P < 0.001$ ) contre placebo. (Vikelis et al., 2016)
- ✓ L'expérience allemande menée sur 27 patients rapporte une diminution significative du nombre de jours de céphalées par mois ( $18.9 \pm 3.9$  to  $8.7 \pm 4.5$ ,  $p < 0.001$ , -53.7 %), du nombre de jours de céphalées migraineuses par mois ( $16.8 \pm 4.9$  to  $7.4 \pm 4.6$ ,  $p < 0.001$ , -55.1 %), et du nombre de jours de consommation médicamenteuse par mois ( $14.2 \pm 4.6$  to  $8.3 \pm 4.2$ ,  $p < 0.001$ , -71.1 %). (Kollewe et al., 2016)

Certains auteurs suggèrent une meilleure efficacité de la toxine botulique de type A lorsqu'on utilise exclusivement un protocole de type « *follow the pain* » (Gerwin, 2011). Ils proposent alors l'intégration de la notion de syndrome myofascial comme initiateur de la céphalée migraineuse et l'utilisation des trigger points comme cible thérapeutique

Récemment, est parue dans *The journal of headache and pain* une étude française observationnelle (Ranoux et al., 2017) portant sur une cohorte prospective de patients atteints de migraine chronique. Cette étude avait pour objectif de prouver l'efficacité de la toxine botulinique de type A dans cette population en ciblant les injections aux zones douloureuses impliquées dans le syndrome myofascial.

Entre 2008 et 2015, 63 patients ont été inclus. Les injections étaient réalisées selon le modèle « *follow the pain* », déterminé après une période d'adaptation pouvant aller jusqu'à 3 séances, au sein des muscles *corrugators* et/ou *temporalis* et/ou *trapezius* à raison de 70 à 150 UI par séance.

Au total, 65,1% des patients étaient « répondeurs » c'est-à-dire ont observé une diminution de  $\geq 50\%$  du nombre de jours de céphalées. Parmi les répondeurs, 70,7% d'entre eux rapportaient une diminution  $>$  ou  $= 70\%$ . Les douleurs musculaires cervicales rapportées par 33 patients ont été diminuées de  $>$  ou  $= 50\%$  dans 94% des cas. La consommation de triptans a diminué de 81% chez les répondeurs.

Ces résultats renforcent l'hypothèse que le syndrome myofascial a un rôle majeur dans la chronicisation de la migraine et de ce fait est donc une cible thérapeutique de choix. (Ranoux et al., 2017)

La migraine chronique associée à un syndrome myofascial pourraient être un sous-groupe de migraine chronique particulièrement répondeur à la toxine botulique. En d'autres termes, l'existence de syndromes myofasciaux pourrait constituer un facteur prédictif de bonne réponse à la toxine.

## VI. Série de cas : Toxine Botulique et Migraine associée à un syndrome myofascial localisé ou non.

---

### VI.1. Introduction

Au vu des données de la littérature précédemment décrites, il apparaît que la toxine botulique dans la migraine chronique est un traitement efficace et sûr.

Dans certaines situations, la chronicité des douleurs induit un syndrome myofascial douloureux localisé pour lequel des injections de toxine botulique ciblées selon un protocole « *follow the pain* » nous semblerait être le plus adapté.

Notre postulat de départ est que la présence d'un syndrome myofascial n'est pas seulement une conséquence de la maladie migraineuse mais il est également un générateur de crise migraineuse ce qui en fait une cible thérapeutique particulièrement intéressante.

Ainsi l'utilisation ciblée de la toxine botulique sur les trigger points permettrait une diminution de nombre de jours de céphalées par mois chez des patients présentant des céphalées chroniques quotidiennes associant une migraine épisodique ou chronique associée à des céphalées liées à un syndrome myofascial surajouté.

### VI.2. Matériel et Méthode

Pour ce faire, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective multicentrique sous la forme d'une série de cas de septembre 2017 à juillet 2018.

Les patients sélectionnés pour l'étude étaient suivis et traités par injection de toxine botulique par le Dr D.R, Neurologue, au CHU de Limoges, au CH de Guéret et à l'hôpital Saint Joseph à Paris dans le cadre de céphalées chroniques quotidiennes associant une migraine épisodique ou chronique, avec ou sans abus d'antalgiques, résistantes aux traitements de fond usuels et associant un syndrome myofascial à l'examen clinique. Les patients étaient informés du caractère hors AMM des injections.

Le recueil de données a été réalisé en deux temps ;

- D'une part par l'envoi à chaque patient d'un auto questionnaire informatisé rétrospectif portant sur des données socio-démographiques, sur l'histoire de la maladie migraineuse, les thérapeutiques utilisées et l'efficacité de la toxine botulique.
- D'autre part, sur les données des comptes-rendus des consultations du Dr D.R. notamment concernant la genèse et les données de l'examen clinique du syndrome myofascial ainsi que les protocoles d'injections de toxine botulique adaptés à chaque patient.

Les patients étaient adressés par un médecin spécialiste au Dr D.R. afin d'évaluer l'opportunité de réaliser des injections de toxine botulique dans le cadre de céphalées chroniques quotidiennes avec composante migraineuse chronique ou épisodique en échec thérapeutique.

Les définitions de céphalée chronique quotidienne, de migraine chronique et d'abus médicamenteux étaient conformes à celle des recommandations françaises de la SFEMC, ANLLF et de la SFETD . (*Lantéri-Minet et al., 2014a*)

Lors de la première consultation, le Dr D.R. reprenait l'histoire de la maladie migraineuse, ses caractéristiques, sa chronicisation éventuelle, les thérapeutiques essayées et leur efficacité. Une attention particulière était portée à la recherche d'un autre type de céphalées évocatrice d'un syndrome myofascial ;

- ✓ A l'interrogatoire, il était recherché la présence de douleurs faciales ou cervicales surajoutées que le patient différenciait clairement de sa migraine ; il pouvait s'agir de cervicalgies, de trapézalgie, d' « arnoldalgie » ou encore de douleur temporale ou occipitale.

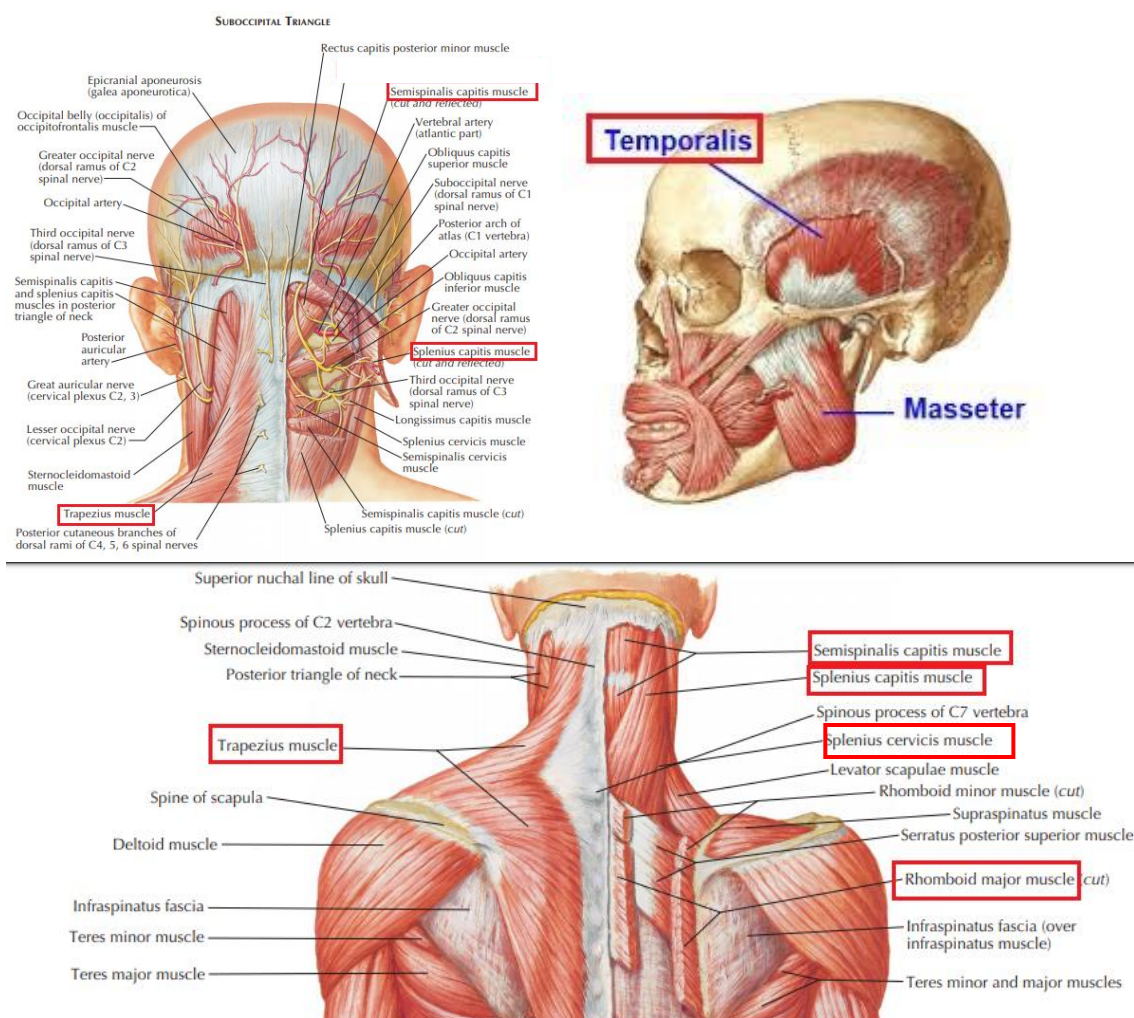
Les modalités d'apparition de cette nouvelle douleur, ses caractéristiques et la présence d'un facteur déclenchant étaient recueillis.

Une recherche orientée de signes fonctionnels décrits dans la littérature comme pouvant être liés à l'implication de certains muscles tels que :

- La présence d'une otalgie qui oriente vers atteinte du muscle *splénius capitis*.
  - Les acouphènes qui orientent vers une atteinte du muscle *temporalis*.
  - Les douleurs à l'appui de la tête qui orientent vers une atteinte du muscle *occipitalis*.
  - Des paresthésies des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> doigts qui orientent vers une atteinte du muscle *rhomboïde*.
  - Des paresthésies des doigts médians, principalement du 3<sup>e</sup> doigt qui orientent vers une atteinte du muscle *trapèze*.
  - Une douleur supra trochléaire qui oriente vers un « entrappement » de la branche ophtalmique du nerf trijumeau dans l'incisure supra-orbitaire connu sous le nom de « RIM syndrome ». (*Hagan et al., 2016a*)
  - La présence d'une allodynie qui est le reflet du phénomène d'hypersensibilisation centrale.
  - La présence d'une « arnoldalgie » correspondant à une douleur débutant en regard du creux sous occipital et irradiant vers l'avant du scalp suivant le trajet de la 2<sup>e</sup> racine cervicale sans remplir des critères IHS de névralgie d'Arnold oriente vers une atteinte du *splénius cervicis* ou du *trapeze*.
  - -La présence de signes neurovégétatifs essentiellement pour le différentiel afin de ne pas méconnaître une autre céphalée-trigémino vasculaire avec troubles vasomoteurs telle que *l'hemicrania continua*.
- ✓ L'examen physique consistait à :
    - Inspecter les muscles douloureux à la recherche d'une hypertrophie en faveur d'une hyper sollicitation.
    - La palpation de certains points exquis rapportés par le patient comme étant des zones spontanément douloureuses et correspondant à des trigger points actifs

mais également la recherche de trigger points latents pour lesquels la pression reproduisait la douleur expérimentée par le patient.

- L'étude des amplitudes articulaires cervicales à la recherche d'une limitation des amplitudes notamment de rotation de la tête.



**Figure 18 : les cibles musculaires.**

*The Netter Collection of Medical Illustrations: Nervous System, Volume 7, Part 1 - Brain, 2e (Netter Green Book Collection) by H. Royden Jones Jr. Jr. (2013-03-11)*

Au terme de cet entretien, si un syndrome myofascial était mis en évidence, le patient se voyait proposer l'injection de toxine botulique et un délai de réflexion lui était proposé si nécessaire. Après avoir obtenu l'accord du patient, les premières séances d'injections de toxine botulique étaient réalisées soit à la suite de la première consultation ou lors du deuxième entretien. La toxine botulique de type A utilisée était le BOTOX®. Les injections étaient réalisées selon le protocole « *follow the pain* » adapté à chaque patient selon le type de syndrome myofascial. Les patients étaient revus en consultation en moyenne tous les 3 mois pour réévaluation de l'efficacité, des effets secondaires et adaptation du protocole d'injection.

Les analyses statistiques (calculs des moyennes, écart-type et pourcentage) étaient réalisées avec le logiciel STATISTICA®.

### VI.3. Résultats

Au total, 11 patients ont été sélectionnés par le Dr D.R. Parmi les 11 patients contactés, 10 ont répondu à l'auto-questionnaire.

#### VI.3.1. Caractéristiques des patients

L'intégralité des patients étaient des femmes (100%). L'âge moyen était de 51 ans au moment du recueil.

Parmi les facteurs de risques de chronicisation décrits dans la littérature :

- ✓ Surpoids

On retrouve un IMC moyen dans la zone de surpoids à  $26 \pm 5,07$  kg/ m<sup>2</sup>.

- ✓ Niveau socio-éducatif

La majorité d'entre elles ont suivi des études supérieures (50%) et sont actuellement en activité professionnelle (90%). Une patiente est en invalidité en raison d'une autre comorbidité.

- ✓ Evènements de vie stressants

Toutes les patientes rapportent un évènement de vie stressant au cours de leur vie (100%)

- ✓ Consommation de caféine

Une consommation régulière de caféine est rapportée par 60% d'entre elle avec en moyenne 3,5 doses d'expresso estimées à 60 cl.

- ✓ Ronchopathie nocturne et troubles respiratoires nocturnes

20% d'entre elles rapportent des ronflements nocturnes sans pour autant qu'un diagnostic de syndrome d'apnée du sommeil ait été posé.

- ✓ Douleurs chroniques et fibromyalgie

Dans 80% des cas, des douleurs chroniques extra céphaliques sont rapportées ; il s'agit essentiellement de cervicalgies et de trapézialgie. L'une d'entre elles rapporte des douleurs plus diffuses des épaules, des bras et de genoux. Il n'y a pour autant aucun diagnostic de fibromyalgie posé par un médecin spécialisé en douleur.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients.**

		Nombre : n (%)	Total
<b>Sexe</b>	Femme	10(100%)	10 (100%)
	Homme	0 (0%)	
	Total		
<b>Age (ans) [moyenne ±Ecart type]</b>		51 ± 10,6	
<b>Poids (kg) [Moyenne± Ecart-type]</b>		67,8 ± 12,2	
<b>Taille (cm) [Moyenne± Ecart-type]</b>		163,6 ± 4,9	
<b>IMC (kg/m<sub>2</sub>) [Moyenne ±Ecart type]</b>		26 ± 5,07	
<b>Niveau scolaire</b>	Certificat d'étude	1 (10%)	10(100%)
	CAP	1 (10%)	
	Baccalauréat	3 (30%)	
	Bac et +	5 (50%)	
	Total		
<b>Profession</b>	En activité	9 (90%)	10 (100%)
	En invalidité	1 (10%)	
	Total		
<b>Antécédents de traumatisme crânien</b>	Oui	1(10%)	10(100%)
	Non	9(90%)	
	Total		
<b>Evènement(s) de vie stressant(s)</b>	Oui	10(100%)	10(100%)
	Non	0(0%)	
	Total		
<b>Consommation régulière de café</b>	Oui	4(40%)	10(100%)
	Non	6(60%)	
	Total		
<b>Quantité (expresso 60mL) [Moyenne± Ecart-type]</b>		3,5 ± 1,29	
<b>Ronchopathie nocturne</b>	Oui	2(20%)	10(100%)
	Non	8(80%)	
	Total		
<b>Fibromyalgies</b>	Oui	0(0%)	10(100%)
	Non	10(100%)	
	Total		
<b>Douleurs chroniques extra céphaliques</b>	Oui	8(80%)	10(100%)
	Non	2(20%)	
	Total		

### VI.3.2. Caractéristiques de la migraine

Concernant la maladie migraineuse, il s'agissait d'une migraine avec aura dans un peu plus de la moitié des cas (60%). L'âge de début se situait essentiellement dans l'adolescence avec une moyenne autour de 18 ans.

Le nombre de jours de céphalées par mois était en moyenne de 17,2 cependant seulement 40% des patientes remplissaient les critères de céphalées chroniques quotidiennes.

Il n'a malheureusement pas pu être identifié le nombre de patientes remplissant les critères de migraine chronique du fait des difficultés de mémorisation à postériori.

Parmi les patientes remplissant les critères de céphalées chroniques quotidiennes, l'âge moyen de chronicisation était de 25 ans.

La crise migraineuse était latéralisée d'un côté dans 80% des cas : à droite dans 60% des cas et à gauche dans 20% des cas.

Concernant les thérapeutiques utilisées, les triptans étaient efficaces, c'est-à-dire permettaient de faire disparaître la crise dans 2/3 des cas, chez 90% des patientes.

La majorité d'entre elles étaient en situation de surconsommation d'antalgiques avant de débiter le traitement par toxine.

De nombreux traitements de fond ont été essayés chez ces patientes en échec thérapeutique, ici ne sont rapportés que les traitements pris au moment de la première consultation avec le Dr D.R.

Le Propranolol (AVLOCARDYL®) était le plus largement prescrit chez 60% des patientes suivi par l'Amitriptyline (LAROXYL®) et la Gabapentine (NEURONTIN®) dans 30% des cas. A noter que certaines étaient sous bi thérapie.

**Tableau 2. Caractéristiques de la migraine**

	Nombre : n (%)	Total
<b>Migraine</b>		
Avec aura	6 (60%)	10 (100%)
Sans aura	4 (40%)	
Total		
<b>Nombre de jours de céphalées par mois</b> (Moyenne± Ecart-type)	17,2 ± 11,23	
<b>Critères de CCQ selon IHS</b>		
Oui	4(40%)	10 (100%)
Non	6 (60%)	
Total		
<b>Age de début</b> (Moyenne± Ecart type)	18± 15,51	
<b>Latéralisation</b>		
Droite	6 (60%)	10 (100%)
Gauche	2 (20%)	
Non Latéralisé	2 (20%)	
Total		
<b>Efficacité des triptans (&gt; 2/3 des crises)</b>		
Oui	9 (90%)	
Non		



	Total	1 (10%)	10 (100%)
<b>Nombre de jours de prise de traitement de crise par mois [Moyenne ± Ecart-type]</b>		20,16± 10,96	
<b>Abus d'antalgiques</b>			
	Oui	9 (90%)	10 (100%)
	Non	1 (10%)	
	Total		
<b>Traitement de fond</b>			
	Oui	10 (100%)	
	Non	0(0%)	
	Propranolol (AVLOCARDIL®)	6 (60%)	
	Metoprolol (LOPRESSOR®)	0 (0%)	
	Oxétorone (NOCERTONE®)	1 (10%)	
	Amytriptiline(LAROXYL®)	3 (30%)	
	Pizotifene (SANMIGRAN®)	0 (0%)	
	Flunarizine (SIBELIUM®)	0 (0%)	
	Valproate de sodium (DEPAKINE®)	0 (0%)	
	Gabapentine (NEURONTIN®)	3 (30%)	
	Topiramate (EPITOMAX®)	0 (0%)	
	Candesartan	0 (0%)	
	Indoramine (VIDORA®)	0 (0%)	

### VI.3.3. Caractéristiques du syndrome myofascial

Les données recueillies, étant basées sur les comptes-rendus médicaux, concernent les 11 patientes initialement incluses.

Concernant le syndrome myofascial, le délai moyen d'apparition par rapport à l'apparition de la maladie migraineuse était de 27,4 ans.

Il a été retrouvé un facteur déclenchant évident chez 4 patientes (36%) ; il s'agit pour deux d'entre elles (18%) de l'apparition d'un orage migraineux, c'est-à-dire la survenue d'une crise migraineuse inhabituelle dans son intensité et sa durée en l'absence de cause organique surajoutée.

La patiente n°6 a, quant à elle, développé des céphalées migraineuses et un syndrome myofascial associé de façon concomitante à la suite d'une hémorragie intracérébrale frontale droite ayant nécessité une craniotomie à l'âge de 53 ans. En post opératoire, elle rapporte une douleur temporale en regard de la cicatrice ayant des caractéristiques migraineuses résistante à de nombreuses thérapeutiques dont le LAROXYL® en perfusion. A posteriori il a été conclu à un syndrome myofascial du muscle temporal post opératoire.

La patiente n° 11 a développé des céphalées chroniques quotidiennes de novo, en lien avec une thrombophlébite cérébrale à la suite d'une chirurgie de neurinome à l'âge de 47 ans, qui a persisté au décours.

Concernant la localisation des douleurs ; elles siégeaient principalement en cervical (60%) mais intéressaient également les muscles temporaux (20%), trapèzes (10%) et rhomboïdes (10%). Un interrogatoire orienté a permis de mettre en évidence, par ordre de fréquence, une otalgie chez 6 patientes (54%), une « Arnoldalgie » chez 4 patientes (36%), une douleur temporale chez 3 patientes (27%), une allodynie chez 3 patientes (27%), des paresthésies

des extrémités chez 2 patientes ( 18%)et des acouphènes chez 1 patiente (9%). Aucune patiente ne rapportait de douleur supra trochléaire ou de signes neurovégétatifs.

La syndrome myofascial douloureux était homolatéral à la céphalée migraineuse dans 60% des cas.

**Tableau 3. Caractéristiques du syndrome myofascial**

	Effectif : n (%)	Total : n (%)
<b>Délai d'apparition du syndrome myofascial (ans) [Moyenne± Ecart-type]</b>	27,4 ± 16,32	
<b>Facteur déclenchant</b>		
<b>Oui</b>	4 (36%)	11 (100%)
Orage migraineux	2 (18%)	
Hémorragie cérébrale spontanée	1 (9%)	
Thrombophlébite cérébrale	1 (9%)	
<b>Non</b>	7 (63%)	
<b>Total</b>		
<b>Topographie de la douleur surajoutée</b>		
Cervicale	6 (54%)	
Temporale	2 (18%)	
Trapèze	1 (9%)	
Rhomboïde	1 (9%)	
Scalp	1 (9%)	
<b>Latéralisation homolatérale à la migraine</b>		
Oui	6 (60%)	10 (100%)
Non	4 (40%)	
NC	1 (9%)	
Total		
<b>Signes associés (clinique)</b>		
Arnoldalgie	4 (36%)	
Acouphène	1 (9%)	
Otalgie	6 (54%)	
Douleur supra trochléaire	0 (0%)	
Douleur temporale	3 (27%)	
Allodynie	3 (27%)	
Paresthésies des extrémités	2 (18%)	
Signes neurovégétatifs	0 (0%)	

Comme décrit précédemment, les injections de toxine botulique étaient guidées par les données de l'examen clinique afin de cibler au mieux le syndrome myofascial impliqué dans la douleur surajoutée.

Ci-dessous le tableau récapitulatif des protocoles d'injections selon les caractéristiques cliniques de chaque patient avec la dose moyenne injectée par site.

**Tableau 4. Protocole d'injection adapté à chaque patient**

	Signes fonctionnels	Inspection	Cible(s)	Dose injectée par site (U) [Moyenne ±Ecart-type]
<b>Patients</b>				
1	Arnoldalgie Allodynie	NR	<i>Splenius cervicis</i>	35 ± 4,08
2	Cervicalgie Otalgie Arnoldalgie	NR	<i>Trapèze</i> <i>Splenius cervicis</i>	100 ± 0 36 ± 20,12
3	Cervicalgie Douleur temporale	NR	<i>Trapèze</i> <i>Occipitalis</i>	45 ± 21,21 35 ± 7,07
4	Otalgie	NR	<i>Trapèze</i> <i>Occipitalis</i> <i>Frontalis</i> <i>Temporalis</i> <i>Vertex (fascia)</i>	22,5 ± 10,6 25 ± 7,07 12,5 ± 17,6 10,0 ± 14,1 10,0 ± 0
5	Cervicalgie Douleur rhomboïde Paresthésies distales Otalgie Douleur temporale Allodynie	NR	<i>Splenius cervicis</i> <i>Trapèze</i> <i>Splénus capitis</i> <i>Temporalis</i> <i>Rhomboïde</i>	7,5 ± 10,6 45 ± 0 17,5 ± 3,53 20 ± 7,07 20 ± 0
6	Douleur temporale	Temporalis non atrophique	<i>Temporalis</i>	35 ± 0
7	Arnoldalgie Allodynie	NR	<i>Splenius cervicis</i> <i>Temporalis</i>	33,33 ± 28,86 16,66 ± 28,86
8	Cervicalgie Douleur temporale Allodynie	Contracture du creux sous occipital+ trapèze+ splénus capitis	<i>Splenius cervicis</i> <i>Trapèze</i>	60 ± 0 50 ± 0
9	Cervicalgie Arnoldalgie	Douleur au point d'Arnold, contracture cervicale	<i>Splenius cervicis</i> <i>Trapèze</i>	25 ± 0 45 ± 0
10	Cervicalgie Acouphène Otalgie Allodynie	Douleur au point d'Arnold	<i>Trapèze</i> <i>Splénus capitis</i>	45 ± 0 62,5 ± 17,67

\* NR= non renseigné

Les muscles injectés étaient, par ordre de fréquence, le *trapèze*, le *splenius cervicis*, le *temporalis*, le *splénus capitis*, l'*occipitalis*, le *rhomboïde* et le *frontalis*.

Chaque patiente bénéficiait d'un protocole individuel adapté à son syndrome myofascial :

- Les patientes présentant une névralgie d'Arnold étaient préférentiellement injectées dans le splénus cervicis en regard du creux sous occipital. (Patientes n°1, 2, 5, 7, 8 et 9)
- La cervicalgie peut être en lien avec le phénomène d'hypersensibilisation centrale médiée par le complexe trigémino-cervical mais peut correspondre à une atteinte de certains muscles d'insertion cervicale tel que le *trapèze* en faisant une cibles de choix. (Patientes n° 2,3,5,8,9 et 10)

- La présence d'une otalgie oriente en général vers une atteinte du splénius capitis (patiente n° 5 et 10)
- Les paresthésies des extrémités et notamment des doigts médians(majeur) orientent vers une implication du muscle trapèze comme c'est le cas pour la patiente n°5.

#### VI.3.4. Efficacité et sécurité de la toxine botulique

Les patientes ont bénéficié en moyenne de 4,3 séances au moment de la fin du recueil avec une fréquence d'injection moyenne de 3 mois.

L'efficacité de la toxine botulique est apparue majoritairement à la suite de la 1ere séance pour 70% des patientes. Une adaptation du protocole d'injection a été nécessaire chez 3 d'entre elles.

Le délai moyen avant de ressentir les premiers bénéfices était de 12,6 jours avec une durée d'action moyenne de 8,5 semaines.

Elles recevaient en moyenne entre 68,89 et 81,67 U de BOTOX® par séance.

- Concernant, la fréquence des crises ; on observe une diminution entre 50 et 70% chez 5 patientes (50%) et de plus de 70% chez 3 patientes (30%)
- Concernant la diminution du nombre de jours de céphalées par mois ;
  - Le nombre moyen de jours de céphalées par mois était de 6,6 jours après le traitement par toxine botulique contre 15,7 jours avant le traitement.
  - On observe une diminution > ou = 50% chez 8 patientes (80%) des cas et une diminution > ou = 70% chez 6 patientes (60%).
- Concernant la consommation d'antalgiques ;
  - On observe une diminution > ou = 50% chez 4 patientes sur les 6 dont nous avons les informations (67%) avec une consommation moyenne d'antalgiques par mois à 8 comprimés après le traitement par toxine contre 20 comprimés avant la toxine.
- Le traitement de fond initialement en place a pu être définitivement arrêté chez 8 patientes (80%), 1 patiente est toujours sous LAMICTAL® mais dans le cadre d'une épilepsie partielle.

Concernant le profil de tolérance, seules 2 patientes ont rapporté des effets indésirables ; il s'agissait dans un cas d'une diminution de mobilité cervicale après injection ciblée dans les *muscles trapèzes et splenius cervicis* et dans l'autre cas d'un déséquilibre postural après injection ciblée dans le *splenius cervicis*.

**Tableau 5. Efficacité et Sécurité de la toxine botulique**

	Effectif : n (%)	Total : n (%)
<b>Nombre de séance</b> (Moyenne ± Ecart-type)	4,3 ± 1,15	
<b>Nombre de séance nécessaire avant efficacité</b>		
1		
2	7 (70%)	
3	1 (10%)	
Total	2 (20%)	10 /10(100%)
<b>Dose injectée (U)</b> [Moyenne± Ecart-type]		
Séance n°1	68,89± 38,9	9/11(81%)
Séance n°2	77,78± 38,6	10/11(90%)
Séance n°3	81,67± 39,3	9/ 11 (81%)
<b>Diminution de la fréquence des crises</b>		
0-30%	1 (10%)	
30-50%	1 (10%)	
50-70%	5 (50%)	
70-100%	3 (30%)	
Total		10/ 10 (100%)
<b>Nombre de jours de céphalées par mois sous toxine</b> [Moyenne± Ecart-type]	6,6± 8,6	
<b>Diminution du nombre de jours de céphalées par mois</b>		
> ou = 30%	8 (80%)	
> ou = 50%	8 (80%)	
> ou = 70%	6 (60%)	
Total		10 (100%)
<b>Délai d'efficacité (jours)</b> [Moyenne ±Ecart-type]	12,6± 7,69	
<b>Durée d'action (semaines)</b> [Moyenne± Ecart-type]	8,5 ± 4,14	
<b>Nombre de prise de traitement de crise par mois sous toxine</b> [Moyenne± Ecart-type]	8,0± 8,58	
<b>Diminution du nombre de jours de prise de traitement de crise par mois post TB</b>		
> ou =50%	4 (67%)	6/10 (60%)
<b>Sevrage du traitement de fond</b>		
Oui	8 (80%)	
Non	2 (20%) *	
Total		10 (100%)
<b>Effets indésirables</b>		
Oui	2 (20%)	
Non	8 (80%)	
Total		10 (100%)
<b>Echelle de satisfaction (de 0 à 10)</b> [Moyenne± Ecart-type]	8,9±1,59	

\* Une patiente sous traitement de fond par LAMICTAL mais dans l'indication « Epilepsie ».

## VI.4. Discussion et perspectives

Cette série illustre la diversité des interactions entre la migraine et les syndromes myofasciaux. Parmi nos patientes, 3 profils non exclusifs les uns des autres se distinguent ;

- ✓ Dans certains cas, le syndrome myofascial agit comme une 2<sup>e</sup> douleur non migraineuse, bien identifiée par les patientes, et se surajoute aux céphalées migraineuses à l'origine d'une augmentation du nombre de jours avec céphalées par mois (au-delà de 15 jours) et donc d'une céphalée chronique quotidienne :

C'est le cas des patientes n° 1, 3, 7, 9 et 11 ; en plus des céphalées migraineuses, se sont surajoutés soit une « arnoldalgie » droite (n° 1 et 7), soit une cervicalgie associée à une douleur temporale (n° 3 et 9) ou encore une cervicalgie associée à une otalgie (n°11) qui se manifeste indépendamment de la maladie migraineuse et constitue un facteur de chronicisation.

- ✓ Dans d'autres cas, le syndrome myofascial agit comme un générateur secondaire (c'est-à-dire que les migraines partent systématiquement ou presque du site de douleur myofasciale) des crises migraineuses sans forcément induire une chronicisation :

C'est le cas des patientes n° 5, 6, 7, 8, 9 et 11 ; la douleur surajoutée est le point de départ des crises migraineuses. Dans la plupart des cas, elle fait suite à un facteur déclenchant algogène clairement identifié : orage migraineux (patientes n° 7 et 8), thrombophlébite cérébrale post opératoire (n°11) ou encore hémorragie intracérébrale spontanée ayant nécessité une craniotomie. (n°6).

Ce type de profil est fréquemment associé à la présence d'une allodynie notamment de la région cervicale ± du trapèze (n° 5, 7 et 9) ; il en découle que d'une part, le « bombardement » des centres de la douleur par des inputs nociceptifs prolongés a probablement entraîné un phénomène d'hypersensibilisation centrale, et d'autre part, que cette dernière est à l'origine de l'intensification de la fréquence des céphalées.

- ✓ Le plus souvent, différents syndromes myofasciaux sont intriqués mais chez certaines patientes il s'avère être très localisé et se limite au dérèglement d'un seul muscle dont l'injection de faible dose de toxine botulique ciblée peut s'avérer suffisante :

C'est le cas des patientes n°1, 6, 7 et 8 chez lesquelles l'examen clinique retrouve soit une implication du muscle *splenius cervicis* à l'origine d'une « arnoldalgie » isolée (n° 1 et 7) dont l'injection ciblée d'environ 34U de BOTOX® est suffisante, soit du muscle *temporalis* à l'origine de douleur temporale (n°6) survenu dans un contexte particulier d'hémorragie frontale droite ayant nécessité une craniotomie en regard du *temporalis* dont l'injection ciblée de 35U de BOTOX® s'est avérée suffisante ou encore du muscle *splenius capitis* à l'origine d'une otalgie (n°8).

Ainsi, de façon générale, ces patientes peuvent présenter soit un profil de migraine épisodique de haute fréquence soit une céphalée chronique quotidienne sans pour autant remplir les critères de migraines chroniques car les migraines représentent < 8 jours de céphalées par mois.

Dans la majorité des cas (54%), la douleur surajoutée en lien avec le syndrome myofascial était homolatérale au côté des crises migraineuses ce qui est concordant avec les données de la littérature. Par ailleurs, de nombreuses manifestations cliniques sont en rapport avec des douleurs projetées et permettent de mieux appréhender les muscles impliqués. Par exemple, l'otalgie qui était le signe fonctionnel le plus représenté (54%) oriente vers une atteinte du *splenius capitis* alors que l'arnoldalgie présente dans 36% des cas est en rapport avec les muscles *trapeze* et/ou *splenius cervicis*.

Ce travail présente néanmoins de nombreuses faiblesses notamment sur le plan méthodologique ; le design, la taille de l'effectif, le caractère rétrospectif avec les risques inhérents de biais de mémorisation ainsi que l'absence de groupe contrôle contre placebo.

Il montre cependant l'intérêt du ciblage par la toxine des sites impliqués dans les syndromes myofasciaux permettant une diminution du nombre de jours avec céphalées et une diminution de la consommation médicamenteuse.

Ce ciblage a pour intérêt de pouvoir diminuer les doses de toxine ; en effet la dose moyenne injectée par séance dans notre série variait entre 68,89 et 81,67 U de toxine botulique de type A ce qui est bien inférieur au protocole de référence utilisé dans PREEMPT, qui préconise d'utiliser entre 155 et 195 U. Par ailleurs, dans notre population, les cibles musculaires n'étaient pas strictement les mêmes que dans PREEMPT notamment aucune patiente n'était injectée dans les muscles *corrugators* qui sont à l'origine des rides dites « du lion » et dont l'injection de toxine confère un effet cosmétique.

Comme dans PREEMPT, on retrouve une efficacité dès la première séance dans la majorité des cas (70%) avec une efficacité déclarative, selon les critères définis par l'IHS, chez 80% des patientes. La durée d'action de la toxine est d'environ 2 mois, cependant il est préférable de maintenir un espacement des injections de 3 mois minimum en raison des risques d'immunisation avec production d'anticorps neutralisants; ce qui entrainerait une perte d'efficacité.

Sur le plan thérapeutique, on observe une diminution d'au moins 50% de la consommation de traitement de crise chez plus de la moitié des patientes (67%) et un sevrage du traitement de fond dans 80% des cas sachant que dans 1 cas il s'agit de la lamotrigine LAMICTAL® dont l'effet sur la migraine est moindre et l'indication principale est une épilepsie.

Enfin, seulement 2 patientes (20%) rapportent des effets indésirables qui sont en lien avec une faiblesse musculaire. Dans la littérature, les principaux effets indésirables rapportés sont des cervicalgies, une fatigue musculaire (65% dans le groupe toxine botulique A vs. 56,4% dans le groupe placebo dans l'étude PREEMPT 2). Peu d'effets indésirables graves ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés (3.5 % toxine botulique type A vs. 1.4% placebo) et aucun n'a mené au décès. (Diener et al., 2010)

Au total, notre série retrouve un profil d'efficacité et de tolérance similaire à ce qui est décrit dans la littérature dans une population de patientes migraineuses épisodiques à haute fréquence ou chroniques associée à un syndrome douloureux myofascial.

Ces données s'ajoutent à celles qui sont en faveur d'une participation de la constitution des syndromes myofasciaux dans la chronicisation de la migraine chronique. Elles suggèrent que les syndromes myofasciaux sont responsables de douleurs surajoutées non migraineuses (otalgie, arnoldalgie, etc.), et modifient ainsi le tableau douloureux. Plus encore, dans certains cas, les syndromes myofasciaux peuvent se comporter comme des « générateurs secondaires » ; les crises migraineuses débutant principalement à ce niveau.

Cela rejoint les récents travaux de Burstein qui a publié une revue de la littérature suggérant un lien entre le réseau nociceptif intracrânien issu des méninges et l'innervation des tissus extra crâniens tels que le périoste, les muscles et les fascias péri crâniens dont les fibres nociceptives traverseraient la voûte crânienne par les sutures. Cette hypothèse est renforcée par la mise en évidence de substances algogènes au sein même des tissus extra crâniens. (*Burstein et al., 2017*)



## Conclusion

---

L'objet de ce travail était d'apporter des éléments supplémentaires quant à la place du syndrome myofascial dans la migraine ; ainsi, il apparaît qu'il est non seulement un facteur de chronicisation mais aussi un générateur des crises de migraine par un mécanisme de sensibilisation périphérique.

Ainsi, les trigger points apparaissent être une cible thérapeutique de choix. Cette stratégie nécessite la réalisation d'un examen clinique minutieux et ciblé à la recherche d'un syndrome myofascial, de triggers points et/ou de signes indirects tels que décrits dans notre série.

Compte tenu de l'importance des syndromes myofasciaux dans l'histoire naturelle de la migraine, il apparaît d'une importance majeure de les détecter le plus précocement possible afin de les traiter suffisamment tôt.

C'est pourquoi, nous préconisons de réaliser les injections de toxine botulique selon un protocole « *follow the pain* » adapté à chaque patient contrairement au protocole « *fixed dose fixed site* » utilisé dans PREEMPT, chez des patients ayant une céphalée chronique quotidienne définie comme une migraine épisodique à haute fréquence ou une migraine chronique associée à un syndrome douloureux myofascial surajouté en association à une prise en charge multidisciplinaire (ostéopathie, kinésithérapie, acupuncture, TENS, etc.)

Ce travail nous éclaire également sur les différents d'action de la toxine botulique dans la migraine chronique ; action locale sur les syndromes myofasciaux et désensibilisation centrale par plasticité cérébrale.

L'actualité dans le domaine de la migraine chronique a été récemment marquée par l'acceptation par la *Food and Drug Administration* du premier Gépant, l'Erenumab (AIMOVIG®), qui est antagoniste du récepteur du CGRP et qui a fait preuve de son efficacité dans le traitement préventif de la migraine chronique. Il s'agit d'un protocole d'injection sous cutanée dès toutes les 4 semaines pendant 3 mois permettant une diminution significative du nombre de jours de migraine par mois contre placebo de -6,6 jours versus -4,2 jours ; différence -2,5 jours, [95% IC -3,5 à -1,4]  $p < 0,0001$  avec cependant des effets indésirables, dont les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes supérieures, les nausées et la douleur au point d'injection. (Tepper et al., 2017)

Le coût de ce nouveau traitement est estimé à 575 dollars par injection indépendamment du dosage, ce qui correspond à 6900 dollars par an alors qu'une séance de toxine botulique avec les doses proposées dans notre étude revient à environ 300 euro avec une durée d'efficacité de 3 à 6 mois ce qui revient à un coût annuel variant entre 600 à 1200 euro.

D'autres études plus robustes, randomisées en double aveugle contre placebo, seraient nécessaires afin d'objectiver l'efficacité de la toxine botulique en ciblant le sous-groupe migraine chronique associée à un syndrome myofascial et d'évaluer la place de la toxine botulique et des anti CGRP dans la stratégie thérapeutique de la migraine chronique.

## Références bibliographiques

---

- Aicua-Rapun, I., Martínez-Velasco, E., Rojo, A., Hernando, A., Ruiz, M., Carreres, A., Porqueres, E., Herrero, S., Iglesias, F., and Guerrero, A.L. (2016). Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain* 17, 112.
- Aurora, S.K., Dodick, D.W., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Diener, H.C., Brin, M.F., and PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 30, 793–803.
- Aurora, S.K., Winner, P., Freeman, M.C., Spierings, E.L., Heiring, J.O., DeGryse, R.E., VanDenburgh, A.M., Nolan, M.E., and Turkel, C.C. (2011). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 51, 1358–1373.
- Aydinlar, E.I., Dikmen, P.Y., Kosak, S., and Kocaman, A.S. (2017). OnabotulinumtoxinA effectiveness on chronic migraine, negative emotional states and sleep quality: a single-center prospective cohort study. *J Headache Pain* 18, 23.
- Bartsch, T. (2005a). Migraine and the neck: new insights from basic data. *Curr Pain Headache Rep* 9, 191–196.
- Bartsch, T. (2005b). Migraine and the neck: new insights from basic data. *Curr Pain Headache Rep* 9, 191–196.
- Behbehani, M.M. (1995). Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog. Neurobiol.* 46, 575–605.
- Bernstein, C., and Burstein, R. (2012). Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol* 8, 89–99.
- Bigal, M.E., and Lipton, R.B. (2006). Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 46, 1334–1343.
- Bigal, M.E., and Lipton, R.B. (2009). What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr. Opin. Neurol.* 22, 269–276.
- Bigal, M.E., and Lipton, R.B. Modifiable Risk Factors for Migraine Progression. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 46, 1334–1343.
- Binder, W.J., Brin, M.F., Blitzer, A., Schoenrock, L.D., and Pogoda, J.M. (2000). Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123, 669–676.
- Blumenfeld, A., Silberstein, S.D., Dodick, D.W., Aurora, S.K., Turkel, C.C., and Binder, W.J. (2010). Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache* 50, 1406–1418.

- Bouloche, N., Denuelle, M., Payoux, P., Fabre, N., Trotter, Y., and Géraud, G. (2010). Photophobia in migraine: an interictal PET study of cortical hyperexcitability and its modulation by pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *81*, 978–984.
- Bron, C., and Dommerholt, J.D. (2012). Etiology of myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep* *16*, 439–444.
- Burstein, R., and Jakubowski, M. (2004). Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. *Ann. Neurol.* *55*, 27–36.
- Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B.J., and Bajwa, Z.H. (2000). An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* *47*, 614–624.
- Burstein, R., Jakubowski, M., Garcia-Nicas, E., Kainz, V., Bajwa, Z., Hargreaves, R., Becerra, L., and Borsook, D. (2010). Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann. Neurol.* *68*, 81–91.
- Burstein, R., Blake, P., Schain, A., and Perry, C. (2017). Extracranial origin of headache. *Curr. Opin. Neurol.* *30*, 263–271.
- Butera, C., Colombo, B., Bianchi, F., Corsi, M., Messina, R., Amadio, S., Guerriero, R., Comi, G., and Del Carro, U. (2016). Refractory chronic migraine: is drug withdrawal necessary before starting a therapy with onabotulinum toxin type A? *Neurol. Sci.* *37*, 1701–1706.
- Buzzi, M.G., Cologno, D., Formisano, R., and Rossi, P. (2005). Prodromes and the early phase of the migraine attack: therapeutic relevance. *Funct. Neurol.* *20*, 179–183.
- Calandre, E.P., Hidalgo, J., García-Leiva, J.M., and Rico-Villademoros, F. (2006). Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? *Eur. J. Neurol.* *13*, 244–249.
- Cho, S.-J., Song, T.-J., and Chu, M.K. (2017). Treatment Update of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* *21*, 26.
- Costa, C., Tozzi, A., Rainero, I., Cupini, L.M., Calabresi, P., Ayata, C., and Sarchielli, P. (2013). Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. *J Headache Pain* *14*, 62.
- Dalkara, T., Zervas, N.T., and Moskowitz, M.A. (2006). From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol Sci* *27*, s86–s90.
- De Ridder, D., and Van de Heyning, P. (2007). The Darwinian plasticity hypothesis for tinnitus and pain. *Prog. Brain Res.* *166*, 55–60.
- Delnooz, C.C.S., Pasman, J.W., Beckmann, C.F., and van de Warrenburg, B.P.C. (2013). Task-free functional MRI in cervical dystonia reveals multi-network changes that partially normalize with botulinum toxin. *PLoS ONE* *8*, e62877.
- Delnooz, C.C.S., Pasman, J.W., and van de Warrenburg, B.P.C. (2015a). Dynamic cortical gray matter volume changes after botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurobiol. Dis.* *73*, 327–333.

- Delnooz, C.C.S., Pasman, J.W., and van de Warrenburg, B.P.C. (2015b). Dynamic cortical gray matter volume changes after botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurobiol. Dis.* 73, 327–333.
- Denuelle, M., and Fabre, N. (2013). Functional neuroimaging of migraine. *Rev. Neurol. (Paris)* 169, 380–389.
- Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., and Geraud, G. (2007). Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 47, 1418–1426.
- Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., and Geraud, G. (2008). Posterior cerebral hypoperfusion in migraine without aura. *Cephalalgia* 28, 856–862.
- Denuelle, M., Bouloche, N., Payoux, P., Fabre, N., Trotter, Y., and Géraud, G. (2011). A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks. *Neurology* 76, 213–218.
- Diener, H.C., Dodick, D.W., Aurora, S.K., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Lipton, R.B., Silberstein, S.D., Brin, M.F., and PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 30, 804–814.
- Diener, H.C., Holle, D., Müller, D., Nägel, S., and Rabe, K. (2013). [Chronic migraine]. *Nervenarzt* 84, 1460–1466.
- Dodick, D.W. (2018a). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache* 58 *Suppl 1*, 4–16.
- Dodick, D.W. (2018b). Migraine. *Lancet* 391, 1315–1330.
- Dodick, D.W., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Aurora, S.K., Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Diener, H.-C., Brin, M.F., and PREEMPT Chronic Migraine Study Group (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 50, 921–936.
- Fernández-de-Las-Peñas, C. (2015). Myofascial Head Pain. *Curr Pain Headache Rep* 19, 28.
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Cuadrado, M.L., and Pareja, J.A. (2006). Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine. *Cephalalgia* 26, 1061–1070.
- Florencio, L.L., Chaves, T.C., Carvalho, G.F., Gonçalves, M.C., Casimiro, E.C.B., Dach, F., Bigal, M.E., and Bevilacqua-Grossi, D. (2014). Neck pain disability is related to the frequency of migraine attacks: a cross-sectional study. *Headache* 54, 1203–1210.
- García-Leiva, J.M., Hidalgo, J., Rico-Villademoros, F., Moreno, V., and Calandre, E.P. (2007). Effectiveness of ropivacaine trigger points inactivation in the prophylactic management of patients with severe migraine. *Pain Med* 8, 65–70.
- Géraud, G., and Donnet, A. (2013). [Migraine and hypothalamus]. *Rev. Neurol. (Paris)* 169, 372–379.

Géraud, G., Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., and Chollet, F. (2005). [Positron emission tomographic studies of migraine]. *Rev. Neurol. (Paris)* 161, 666–670.

Gerwin, R. (2011). Treatment of chronic migraine headache with onabotulinumtoxinA. *Curr Pain Headache Rep* 15, 336–338.

Giamberardino, M.A., Tafuri, E., Savini, A., Fabrizio, A., Affaitati, G., Lerza, R., Di Ianni, L., Lapenna, D., and Mezzetti, A. (2007a). Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms. *J Pain* 8, 869–878.

Giamberardino, M.A., Tafuri, E., Savini, A., Fabrizio, A., Affaitati, G., Lerza, R., Di Ianni, L., Lapenna, D., and Mezzetti, A. (2007b). Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms. *J Pain* 8, 869–878.

Goadsby, P.J., Holland, P.R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., and Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol. Rev.* 97, 553–622.

Grazzi, L., and Usai, S. (2015). Onabotulinum toxin A (Botox) for chronic migraine treatment: an Italian experience. *Neurol. Sci.* 36 Suppl 1, 33–35.

Hagan, R.R., Fallucco, M.A., and Janis, J.E. (2016a). Supraorbital Rim Syndrome: Definition, Surgical Treatment, and Outcomes for Frontal Headache. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4, e795.

Hagan, R.R., Fallucco, M.A., and Janis, J.E. (2016b). Supraorbital Rim Syndrome: Definition, Surgical Treatment, and Outcomes for Frontal Headache. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4, e795.

Hao, R., Li, Z., Chen, X., and Ye, W. (2018). Efficacy and possible mechanisms of Botulinum Toxin type A on hypertrophic scarring. *J Cosmet Dermatol* 17, 340–346.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33, 629–808.

Hou, M., Xie, J.-F., Kong, X.-P., Zhang, Y., Shao, Y.-F., Wang, C., Ren, W.-T., Cui, G.-F., Xin, L., and Hou, Y.-P. (2015). Acupoint injection of onabotulinumtoxin A for migraines. *Toxins (Basel)* 7, 4442–4454.

Ingvarsdén, B.K., Laursen, H., Olsen, U.B., and Hansen, A.J. (1997). Possible mechanism of c-fos expression in trigeminal nucleus caudalis following cortical spreading depression. *Pain* 72, 407–415.

Jacky, B.P.S., Garay, P.E., Dupuy, J., Nelson, J.B., Cai, B., Molina, Y., Wang, J., Steward, L.E., Broide, R.S., Francis, J., et al. (2013). Identification of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) as a protein receptor for botulinum neurotoxin serotype A (BoNT/A). *PLoS Pathog.* 9, e1003369.

Jiang, B., Zu, W., Xu, J., Xiong, Z., Zhang, Y., Gao, S., Ge, S., and Zhang, L. (2018). Botulinum toxin type A relieves sternocleidomastoid muscle fibrosis in congenital muscular torticollis. *Int. J. Biol. Macromol.* 112, 1014–1020.

Kelman, L. (2004). The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 44, 865–872.

Kelman, L. (2006). The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 26, 214–220.

Khalil, M., Zafar, H.W., Quarshie, V., and Ahmed, F. (2014). Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, U.K. *J Headache Pain* 15, 54.

Kim, C.C., Bogart, M.M., Wee, S.A., Burstein, R., Arndt, K.A., and Dover, J.S. (2010a). Predicting migraine responsiveness to botulinum toxin type A injections. *Arch Dermatol* 146, 159–163.

Kim, C.C., Bogart, M.M., Wee, S.A., Burstein, R., Arndt, K.A., and Dover, J.S. (2010b). Predicting migraine responsiveness to botulinum toxin type A injections. *Arch Dermatol* 146, 159–163.

Kim, H.-S., Yun, P.-Y., and Kim, Y.-K. (2016). A clinical evaluation of botulinum toxin-A injections in the temporomandibular disorder treatment. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 38, 5.

Kollewe, K., Escher, C.M., Wulff, D.U., Fathi, D., Paracka, L., Mohammadi, B., Karst, M., and Dressler, D. (2016). Long-term treatment of chronic migraine with OnabotulinumtoxinA: efficacy, quality of life and tolerability in a real-life setting. *J Neural Transm (Vienna)* 123, 533–540.

Lange, D.J., Rubin, M., Greene, P.E., Kang, U.J., Moskowitz, C.B., Brin, M.F., Lovelace, R.E., and Fahn, S. (1991). Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve* 14, 672–675.

Lantéri-Minet, M. (2008). [Identification of chronic daily headache risk factors to prevent migraine progression]. *Rev Prat* 58, 639–642.

Lanteri-Minet, M., Valade, D., Géraud, G., Lucas, C., Donnet, A., and Société française d'étude des migraines et des céphalées (2013). [Guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children]. *Rev. Neurol. (Paris)* 169, 14–29.

Lantéri-Minet, M., Demarquay, G., Alchaar, H., Bonnin, J., Cornet, P., Douay, X., Dousset, V., Géraud, G., Guillouf, V., Navez, M., et al. (2014a). 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. <http://www.em-premium.com/data/revues/16245687/v15i5/S1624568714001085/>.

Lantéri-Minet, M., Demarquay, G., Alchaar, H., Bonnin, J., Cornet, P., Douay, X., Dousset, V., Géraud, G., Guillouf, V., Navez, M., et al. (2014b). 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. <http://www.em-premium.com/data/revues/16245687/v15i5/S1624568714001085/>.

Lantéri-Minet, M., Demarquay, G., Alchaar, H., Bonnin, J., Cornet, P., Douay, X., Dousset, V., Géraud, G., Guillouf, V., Navez, M., et al. (2014c). [Management of chronic daily headache in

migraine patients: medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society)]. *Rev. Neurol. (Paris)* 170, 162–176.

Laursen, J.C., Cairns, B.E., Dong, X.D., Kumar, U., Somvanshi, R.K., Arendt-Nielsen, L., and Gazerani, P. (2014). Glutamate dysregulation in the trigeminal ganglion: a novel mechanism for peripheral sensitization of the craniofacial region. *Neuroscience* 256, 23–35.

Lee, M.J., Lee, C., Choi, H., and Chung, C.-S. (2016). Factors associated with favorable outcome in botulinum toxin A treatment for chronic migraine: A clinic-based prospective study. *J. Neurol. Sci.* 363, 51–54.

Levy, D., Strassman, A.M., and Burstein, R. (2009). A critical view on the role of migraine triggers in the genesis of migraine pain. *Headache* 49, 953–957.

Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Fei, Y., Mehring, M., Vertosick, E.A., Vickers, A., and White, A.R. (2016). Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev* CD001218.

Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L.J., Steiner, T.J., Barré, J., Katsarava, Z., Lainez, J.M., Lampl, C., Lantéri-Minet, M., Rastenyte, D., et al. (2012). The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur. J. Neurol.* 19, 703–711.

Lipton, R.B., and Silberstein, S.D. (2015). Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 55 *Suppl* 2, 103-122-126.

Lipton, R.B., Serrano, D., Buse, D.C., Pavlovic, J.M., Blumenfeld, A.M., Dodick, D.W., Aurora, S.K., Becker, W.J., Diener, H.-C., Wang, S.-J., et al. (2016). Improving the detection of chronic migraine: Development and validation of Identify Chronic Migraine (ID-CM). *Cephalalgia* 36, 203–215.

Liu, M.T., Armijo, B.S., and Guyuron, B. (2012). A comparison of outcome of surgical treatment of migraine headaches using a constellation of symptoms versus botulinum toxin type A to identify the trigger sites. *Plast. Reconstr. Surg.* 129, 413–419.

Malick, A., and Burstein, R. (2000). Peripheral and central sensitization during migraine. *Funct. Neurol.* 15 *Suppl* 3, 28–35.

Martelletti, P., Katsarava, Z., Lampl, C., Magis, D., Bendtsen, L., Negro, A., Russell, M.B., Mitsikostas, D.-D.D., and Jensen, R.H. (2014). Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 15, 47.

Mathew, N.T., and Jaffri, S.F.A. (2009). A double-blind comparison of onabotulinumtoxin A (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache* 49, 1466–1478.

Mathew, N.T., Kailasam, J., and Meadors, L. (2008). Predictors of response to botulinum toxin type A (BoNTA) in chronic daily headache. *Headache* 48, 194–200.

May, A. (2017). Understanding migraine as a cycling brain syndrome: reviewing the evidence from functional imaging. *Neurol. Sci.* 38, 125–130.

Moskowitz, M.A. (2008). Defining a pathway to discovery from bench to bedside: the trigeminovascular system and sensitization. *Headache* 48, 688–690.

Moskowitz, M.A., Nozaki, K., and Kraig, R.P. (1993). Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J. Neurosci.* 13, 1167–1177.

Negro, A., and Martelletti, P. (2011). Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? *J Headache Pain* 12, 593–601.

Ng-Mak, D.S., Fitzgerald, K.A., Norquist, J.M., Banderas, B.F., Nelsen, L.M., Evans, C.J., Healy, C.G., Ho, T.W., and Bigal, M. (2011). Key concepts of migraine prodrome: a qualitative study to develop a post-migraine questionnaire. *Headache* 51, 105–117.

Nosedá, R., and Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain* 154 Suppl 1.

Nosedá, R., Borsook, D., and Burstein, R. (2017). Neuropeptides and Neurotransmitters That Modulate Thalamo-Cortical Pathways Relevant to Migraine Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 57, 97–111.

Olesen, J., Burstein, R., Ashina, M., and Tfelt-Hansen, P. (2009). Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *The Lancet Neurology* 8, 679–690.

P, R., A, A., and M.g, B. Prodromes and predictors of migraine attack. *Functional Neurology* Vol. XX, 185–191.

Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., and Montecucco, C. (2017). Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol. Rev.* 69, 200–235.

Poungvarin, N. (2001). The first world report of botulinum A toxin injection for status migrainosus. *J Med Assoc Thai* 84, 1199–1203.

Pringsheim, T., Davenport, W.J., and Becker, W.J. (2010). Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ* 182, E269-276.

Puledda, F., and Goadsby, P.J. (2017). An Update on Non-Pharmacological Neuromodulation for the Acute and Preventive Treatment of Migraine. *Headache* 57, 685–691.

Ranoux, D., Martiné, G., Espagne-Dubreuilh, G., Amilhaud-Bordier, M., Caire, F., and Magy, L. (2017). OnabotulinumtoxinA injections in chronic migraine, targeted to sites of pericranial myofascial pain: an observational, open label, real-life cohort study. *J Headache Pain* 18, 75.

Rossi, P., Ambrosini, A., and Buzzi, M.G. (2005). Prodromes and predictors of migraine attack. *Funct. Neurol.* 20, 185–191.

de Ru, J.A. (2013). Botulinum toxin-A is an effective and safe treatment for chronic migraine. *Headache* 53, 1165–1167.

Russo, M., Manzoni, G.C., Taga, A., Genovese, A., Veronesi, L., Pasquarella, C., Sansebastiano, G.E., and Torelli, P. (2016a). The use of onabotulinum toxin A (Botox®) in



the treatment of chronic migraine at the Parma Headache Centre: a prospective observational study. *Neurol. Sci.* 37, 1127–1131.

Russo, M., Manzoni, G.C., Taga, A., Genovese, A., Veronesi, L., Pasquarella, C., Sansebastiano, G.E., and Torelli, P. (2016b). The use of onabotulinum toxin A (Botox®) in the treatment of chronic migraine at the Parma Headache Centre: a prospective observational study. *Neurol. Sci.* 37, 1127–1131.

Schoenen, J. (2010). Botulinum toxin in headache treatment: finally a promising path? *Cephalalgia* 30, 771–773.

Shah, J.P., Phillips, T.M., Danoff, J.V., and Gerber, L.H. (2005). An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 99, 1977–1984.

Shah, J.P., Thaker, N., Heimur, J., Aredo, J.V., Sikdar, S., and Gerber, L. (2015). Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PM R* 7, 746–761.

Silberstein, S.D. (2001a). Review of botulinum toxin type A and its clinical applications in migraine headache. *Expert Opin Pharmacother* 2, 1649–1654.

Silberstein, S.D. (2001b). Review of botulinum toxin type A and its clinical applications in migraine headache. *Expert Opin Pharmacother* 2, 1649–1654.

Silberstein, S., Lipton, R., Dodick, D., Freitag, F., Mathew, N., Brandes, J., Bigal, M., Ascher, S., Morein, J., Wright, P., et al. (2009). Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache* 49, 1153–1162.

Silberstein, S.D., Blumenfeld, A.M., Cady, R.K., Turner, I.M., Lipton, R.B., Diener, H.-C., Aurora, S.K., Sirimanne, M., DeGryse, R.E., Turkel, C.C., et al. (2013). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J. Neurol. Sci.* 331, 48–56.

Silberstein, S.D., Dodick, D.W., Aurora, S.K., Diener, H.-C., DeGryse, R.E., Lipton, R.B., and Turkel, C.C. (2015). Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 996–1001.

Simpson, D.M., Hallett, M., Ashman, E.J., Comella, C.L., Green, M.W., Gronseth, G.S., Armstrong, M.J., Gloss, D., Potrebic, S., Jankovic, J., et al. (2016a). Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 86, 1818–1826.

Simpson, D.M., Hallett, M., Ashman, E.J., Comella, C.L., Green, M.W., Gronseth, G.S., Armstrong, M.J., Gloss, D., Potrebic, S., Jankovic, J., et al. (2016b). Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 86, 1818–1826.

Stovner, L.J., and Andree, C. (2010). Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 11, 289–299.

Tepper, D. (2013). Prevention of migraine. *Headache* 53, 1397–1398.

Tepper, S., Ashina, M., Reuter, U., Brandes, J.L., Doležil, D., Silberstein, S., Winner, P., Leonardi, D., Mikol, D., and Lenz, R. (2017). Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 16, 425–434.

Tfelt-Hansen, P., Pascual, J., Ramadan, N., Dahlöf, C., D’Amico, D., Diener, H.-C., Hansen, J.M., Lanteri-Minet, M., Loder, E., McCrory, D., et al. (2012). Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 32, 6–38.

Tiesler, U. (2008). [First results of clinical studies on botulinum toxin A in migraine and headache]. *Nervenarzt* 79 Suppl 1, 44–46.

Travell, J.G., and Funt, L.A. (1985). Myofascial pain: diagnosis and treatment. A DM special interview. *Dent Manage* 25, 44–53.

Vikelis, M., Argyriou, A.A., Dermitzakis, E.V., Spingos, K.C., and Mitsikostas, D.D. (2016). Onabotulinumtoxin-A treatment in Greek patients with chronic migraine. *J Headache Pain* 17, 84.

Wang, J., Qin, X., Xie, W., and Wang, W. (2017). [Migraine without aura treated with balance acupuncture therapy: a randomized controlled trial]. *Zhongguo Zhen Jiu* 37, 805–809.

Wheeler, A., and Smith, H.S. (2013). Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology* 306, 124–146.

Whitcup, S.M., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., and Brin, M.F. (2014). Development of onabotulinumtoxinA for chronic migraine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1329, 67–80.

Yamane, K. (2014). [Progression from episodic migraine to chronic migraine]. *Rinsho Shinkeigaku* 54, 997–999.

Zhao, L., Chen, J., Li, Y., Sun, X., Chang, X., Zheng, H., Gong, B., Huang, Y., Yang, M., Wu, X., et al. (2017). The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 177, 508–515.

Zhou, J.Y., and Wang, D. (2014). An update on botulinum toxin A injections of trigger points for myofascial pain. *Curr Pain Headache Rep* 18, 386.

*Bibliographie réalisée de juillet 2017 à mai 2018.*

## **Annexes**

---

**Annexe 1. Critères ICHD-3 $\beta$  : Migraine**

**Annexe 2. Critères ICHD-3 $\beta$  : Migraine chronique**

**Annexe 3. Utilisation thérapeutique de la toxine botulique**

**Annexe 4. Questionnaire Hospital Anxiety and Depression scale (HAD)**

**Annexe 5. Echelle MIDAS**

**Annexe 6. Auto-questionnaire : Identify Chronic Migraine (ID-CM) selon Lipton**

## Annexe 1. Critères ICHD-3β : Migraine avec et sans aura

**Table 1.** International classification for headache disorders (ICHD)-3β

Criteria for Migraine	
<b>Without aura</b>	
A.	At least five attacks fulfilling criteria B–D
B.	Headache attacks lasting 4–72 h (untreated or unsuccessfully treated)
C.	Headache has at least two of the following four characteristics: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Unilateral location</li><li>2. Pulsating quality</li><li>3. Moderate or severe pain intensity</li><li>4. Aggravation by or causing avoidance of routine physical activity (e.g., walking or climbing stairs)</li></ol>
D.	During headache at least one of the following: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Nausea and/or vomiting</li><li>2. Photophobia and phonophobia</li></ol>
E.	Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis
<b>With aura</b>	
A.	At least two attacks fulfilling criteria B and C
B.	One or more of the following fully reversible aura symptoms: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Visual</li><li>2. Sensory</li><li>3. Speech and/or language</li><li>4. Motor</li><li>5. Brain stem</li><li>6. Retinal</li></ol>
C.	At least two of the following four characteristics: <ol style="list-style-type: none"><li>1. At least one aura symptom spreads gradually over ≥5 min, and/or two or more symptoms occur in succession</li><li>2. Each individual aura symptom lasts 5–60 min</li><li>3. At least one aura symptom is unilateral</li><li>4. The aura is accompanied, or followed within 60 min, by headache</li></ol>
D.	Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis, and transient ischemic attack has been excluded

*Classification des céphalées ICHD-3β selon l'IHS*

## Annexe 2. Critères ICHD-3β : Migraine chronique

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.

*Management of chronic daily headache in migraine patients: medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society)(Lantéri-Minet et al., 2014c)*

### Annexe 3. Critères ICHD-3β : Céphalées par abus médicamenteux

---

A. Céphalée présente au moins 15 jours par mois chez un patient ayant une céphalée pré-existante.

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.

*Management of chronic daily headache in migraine patients: medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society)(Lantéri-Minet et al., 2014c)*

## Annexe 4. Utilisation thérapeutique de la toxine botulique

---

### Therapeutic uses for botulinum toxin.

---

Focal dystonias—sustained muscular activity producing abnormal and functional disability.

- Blepharospasm<sup>a</sup>
- Cervical (torticollis, anterocollis, laterocollis)<sup>a</sup>
- Laryngeal (spasmodic dysphonia)
- Oromandibular (opening or closing of the mouth/jaw)
- Orolingual (mouth and tongue involved)
- Limb (occupational or task-driven, parkinsonism)
- Tremor (due to dystonia)

Nondystonic disorders of involuntary muscle contraction and movement

- Hemifacial spasm<sup>a</sup>
- Tremor (essential, parkinsonism)
- Myokymia and synkinesis
- Tics
- Myoclonus
- Benign fasciculations
- Bruxism

Disorders of conjugate eye movement (strabismus<sup>a</sup>, nystagmus, oscillopsia)

Spasticity (due to stroke, cerebral palsy, multiple sclerosis, brain or spinal cord injury)<sup>a</sup>

Cosmetic disorders (hyperhidrosis<sup>a</sup>, undesirable wrinkles caused by hyperkinetic muscles<sup>a</sup>, e.g., face, anterior neck)

Disorders of localized muscle spasm

- Sphincter "spasms"

o

Bladder (detrusor-sphincter dyssynergia)

o

Gastrointestinal (achalasia, anismus, cricopharyngeal, lower esophagus, rectal)

- Skeletal muscle (myofascial pain, lumbar paraspinal muscle spasm, post-operative spasms after prostatectomy or hemorrhoidectomy)

Pain Disorders

- Headaches (1°-chronic migraine<sup>a</sup> & tension-type; 2°-TMJD, dystonia)
- Shoulder pain following stroke (caused by spasticity<sup>a</sup>)
- Osteoarthritis of large joints
- Pelvic pain (vestibulodynia, pelvic floor muscle spasm, interstitial cystitis)
- Neck pain after dissection surgery/radiotherapy for cancer
- Neuropathic pain (post-herpetic neuralgia, spinal radiculopathy)

---

Conditions for which botulinum toxin has been shown to have proven or promising experimental results (modified from Wheeler, 1997).

<sup>a</sup> FDA approved indications.

*Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications* (Wheeler and Smith, 2013)

## Annexe 5. Questionnaire Hospital Anxiety and Depression scale (HAD)

### Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

**1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)**

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

**2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois**

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

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

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

**4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses**

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

**5. Je me fais du souci**

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

**6. Je suis de bonne humeur**

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

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

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

**8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti**

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

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

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

**10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence**

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

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

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

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

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

**13. J'éprouve des sensations soudaines de panique**

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

**14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision**

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

HAS santé 2014



## Annexe 6. Echelle MIDAS

### QUESTIONNAIRE MIDAS

**Durant les 3 derniers mois, en raison de vos céphalées/migraines :**

		<b>JOURS</b>
<b>1</b>	Combien de jours avez-vous manqué le travail (ou l'école) ?	
<b>2</b>	Pendant combien d'autres jours avez-vous eu une productivité de travail réduite de plus de 50% ?	
<b>3</b>	Pendant combien de jours n'avez-vous pas pu faire vos activités ménagères habituelles ?	
<b>4</b>	Pendant combien de jours votre productivité en tâches ménagères était réduite de plus de 50% ?	
<b>5</b>	Pendant combien de jours avez-vous manqué à vos activités familiales, sociales ou de loisirs ?	
<b>TOTAL</b>		

On détermine 4 grades :

Grade I	Peu ou pas de sévérité	0 à 5 j
Grade II	Sévérité discrète	6 à 10 j
Grade III	Sévérité modérée	11 à 20 j
Grade IV	Sévérité importante	>20 j

## Annexe 7. Auto-questionnaire : Identify Chronic Migraine (ID-CM) selon Lipton

### What was the **FREQUENCY** of your headaches?

When answering the next 2 questions, if you don't remember the exact number of headache days, please give the best answer you can. If a headache lasted more than 1 day, count each day.

1. In the last 3 months (past 90 days), on how many days did you have a headache of any type? Number of days:  If you answered 45 days or more, check the "Frequency" box
2. In the last month (past 30 days), on how many days did you have a headache of any type? Number of days:  If you answered 15 days or more, check the "Frequency" box

**FREQUENCY**

### What were your **SYMPTOMS** when you had headaches in the last month (past 30 days)?

Describe the pain and other symptoms you have with your headaches. If you have more than 1 type of headache, please answer for your most severe type.

	A Never	B Rarely	C Less than half the time	D Half the time or more
3. How often were you unusually sensitive to light (e.g. you felt more comfortable in a dark place)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. How often were you unusually sensitive to sound (e.g. you felt more comfortable in a quiet place)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. How often was the pain moderate or severe?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. How often did you feel nauseated or sick to your stomach?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

If you answered "C" or "D" to questions 3, 4, AND 5, check the "Symptoms" box

If you answered "C" or "D" to both questions 5 AND 6, check the "Symptoms" box

**SYMPTOMS**

### What was your **MEDICATION USE** for headache in the last month (past 30 days)?

When answering the next 2 questions, only count medications you take as needed to relieve headache.

7. How many days did you use over-the-counter medications to treat your headache attacks? Number of days:  If you answered 10 days or more to either question, check the "Medication Use" box
8. How many days did you use prescription medications to treat your headache attacks? Number of days:

**MEDICATION USE**

### How often did headache interfere with **ACTIVITIES** in the last month (past 30 days)?

9. How many days did you miss work or school because of your headaches? Number of days:  If you answered 10 days or more to either question, check the "Activities" box
10. How many days did you miss family, social, or leisure activities because of your headaches? Number of days:

**ACTIVITIES**

### How often did headache affect **MAKING PLANS** in the last month (past 30 days)?

- |   | A<br>Never            | B<br>Rarely           | C<br>Less than<br>half the<br>time | D<br>Half the<br>time<br>or more |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| 11. How often did your headaches interfere with making plans?             | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/>            |
| 12. How often did you worry about making plans because of your headaches? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/>            |
- If you answered "D" to either question, check the "Making Plans" box

**MAKING PLANS**

*Improving the detection of chronic migraine: Development and validation of Identify Chronic Migraine (ID-CM)(Lipton et al., 2016)*

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



## Migraine et Syndrome myofascial :

---

La migraine chronique est une pathologie très fréquente et extrêmement invalidante ce qui en fait un enjeu de santé publique majeur.

Les traitements prophylactiques actuellement validés sont le Topiramate EPITOMAX® et la toxine botulique de type A qui a été approuvée aux Etats-Unis par la *Food and Drug Administration* avec un niveau de preuve maximal selon l'*American Academy of Neurology* à la suite de la publication de deux essais cliniques randomisés en double aveugle. Actuellement, elle n'est pas validée par les autorités sanitaires françaises dans cette indication.

Le syndrome myofascial douloureux est très fréquemment associé à la migraine et de nombreuses études attestent de la contribution des triggers points dans le phénomène de sensibilisation périphérique à l'origine du déclenchement et de l'entretien des migraines. Ces triggers points apparaissent donc être une cible thérapeutique de choix.

Dans notre série, les 11 patients sélectionnés présentaient une migraine épisodique à haute fréquence ou chronique associée à un syndrome myofascial surajoutés en échec thérapeutique. Ils ont bénéficié d'injections de toxine botulique ciblées selon un protocole « *follow the pain* » adapté à chaque patient en fonction de l'examen clinique.

Nous avons observé une amélioration sur la fréquence des crises soit une diminution  $\geq$  ou = 50% chez 80% des patients avec une diminution de la consommation de traitement de crise de  $\geq$  50% chez 67% des patients avec un excellent profil de tolérance. Le syndrome myofascial agit donc comme un générateur périphérique ; ainsi l'injection ciblée de toxine botulique contribue à l'amélioration des migraines.

---

Mots-clés : Migraine, Syndrome myofascial, Toxine botulique type A

### [Migraine and Myofascial pain syndrom]

---

Chronic migraine is a very frequent, highly incapacitating disease ; which makes it a major health problem. The prophylactic treatments currently validated are Topiramate EPITOMAX® as well as Type A Botulinum toxin that has been approved by the FDA, following the American Academy of Neurology's claim that it shows maximum level of proof, as evidenced by the publication of two randomized double-blind studies. So far, the French Health Authorities have not validated its use in that indication.

The myofascial pain syndrome is frequently associated with migraine, moreover many studies point to the decisive role of « trigger points » in the peripheric sensitization that leads to the onset and the continuation of migraine attacks. Therefore, the trigger points feature as privileged therapeutic targets.

The 11 patients under scrutiny in the study suffered from highly frequent episodic migraine attacks or from chronic migraine associated with extra myofascial pain, that baffled treatment. They were given injections of botulinum toxin, following a protocol called « follow the pain », that is, varying with each patient according to the clinical examination.

This led to a fall by about 50% in the frequency of attacks, concerning 80% of the patients together with a fall of more than 50% in the consumption of emergency drugs for 67% of them, with excellent tolerance. Myofascial syndrom therefore operates as a peripheric trigger ; it responds to injections of botulinum toxin, resulting in improved conditions in the treatment of migraines.

---

Keywords : Migraine, Myofascial pain syndrom, Type A Botulinum toxin