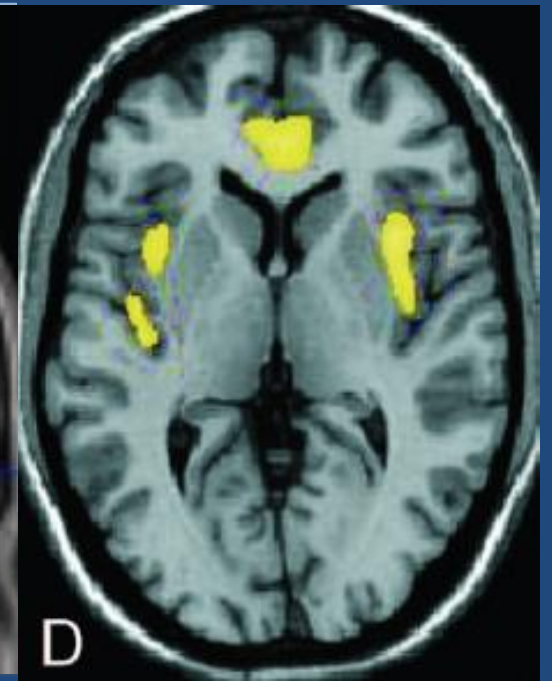
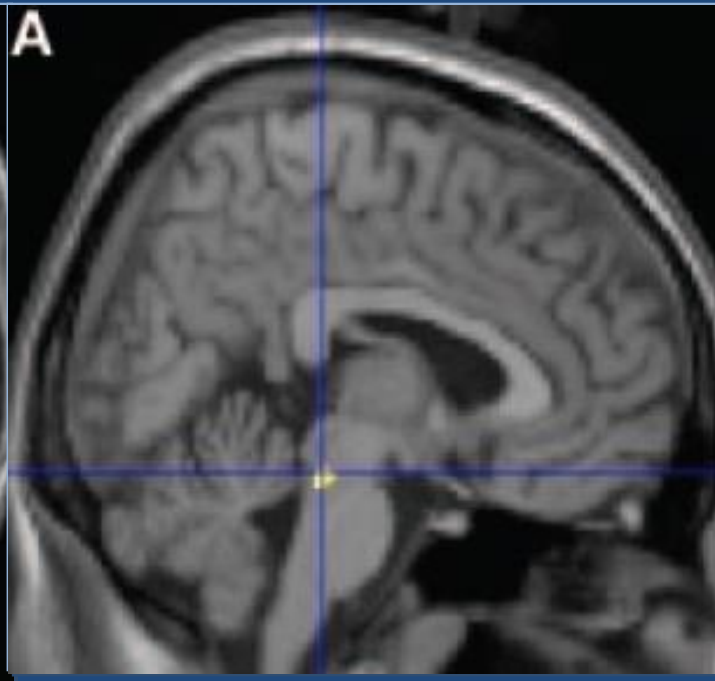
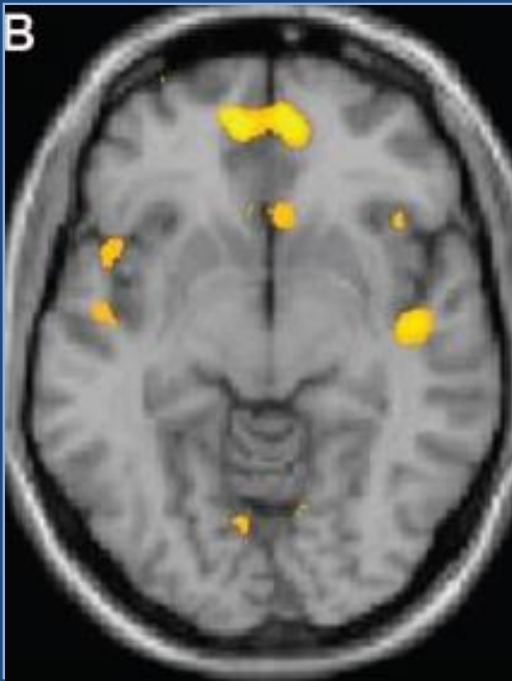
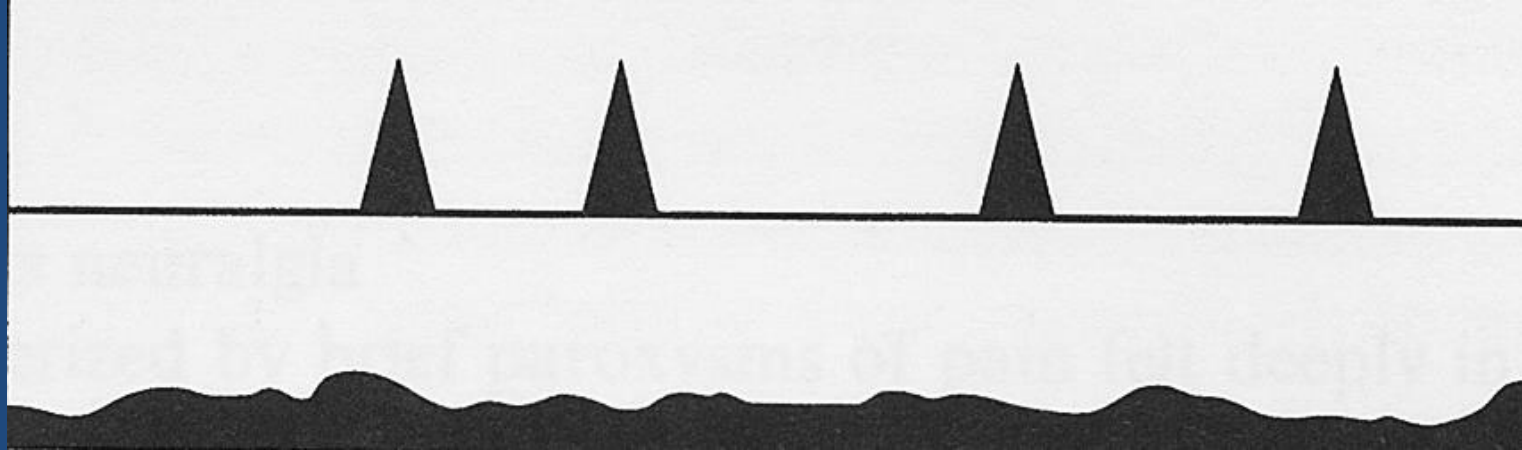


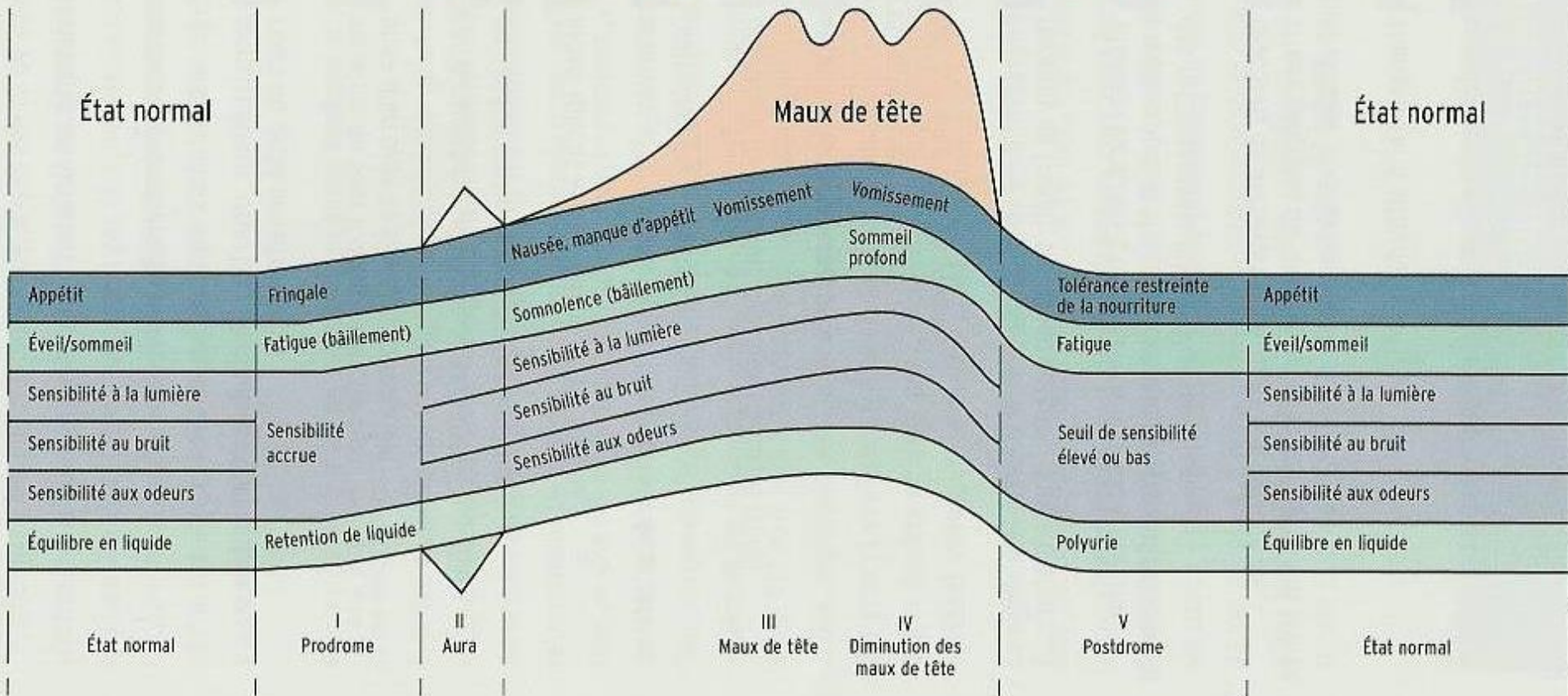
1) Le diagnostic doit être exact

Migraine

Céphalées
tensionnelles

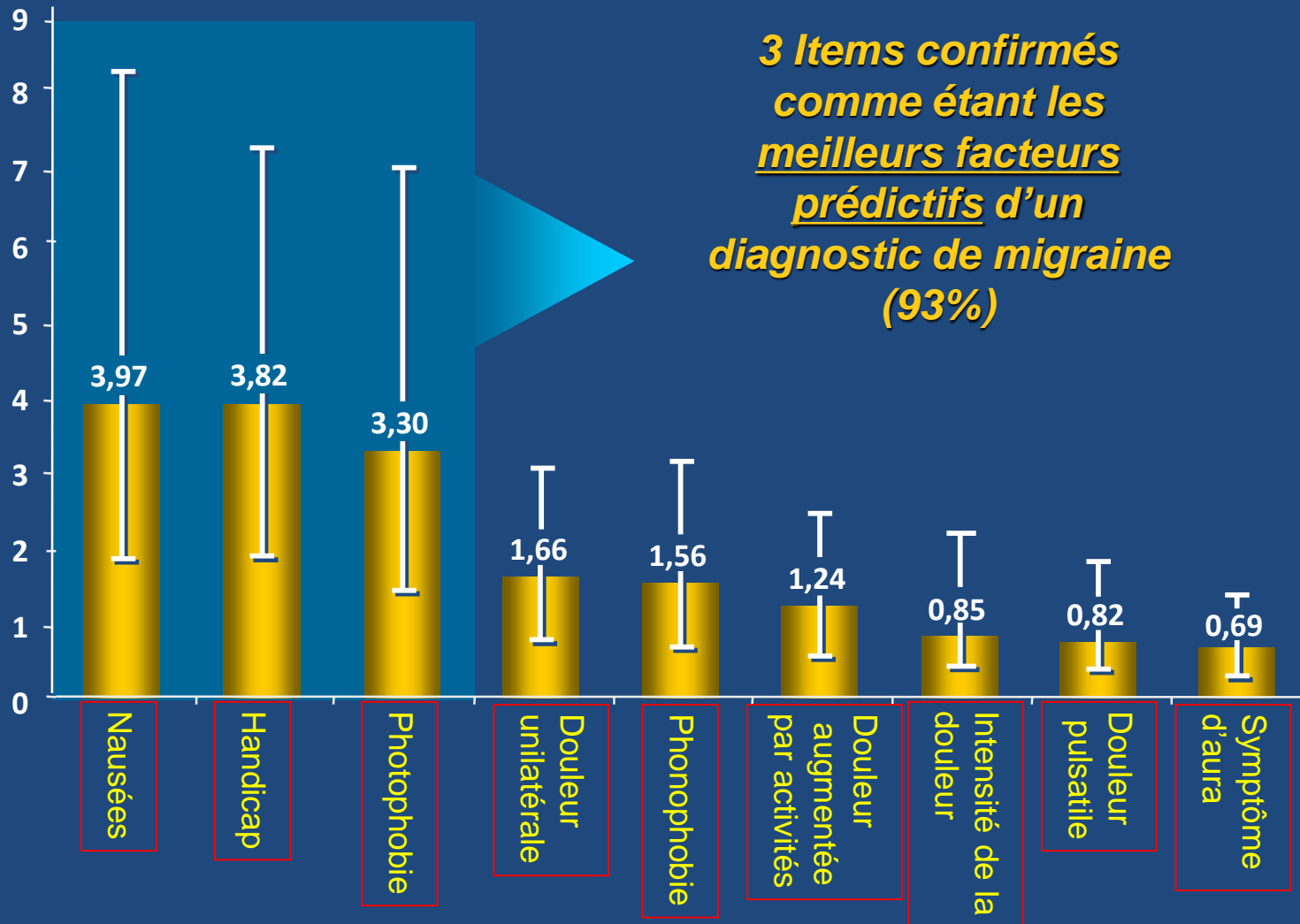


Caractéristique d'une crise de migraine



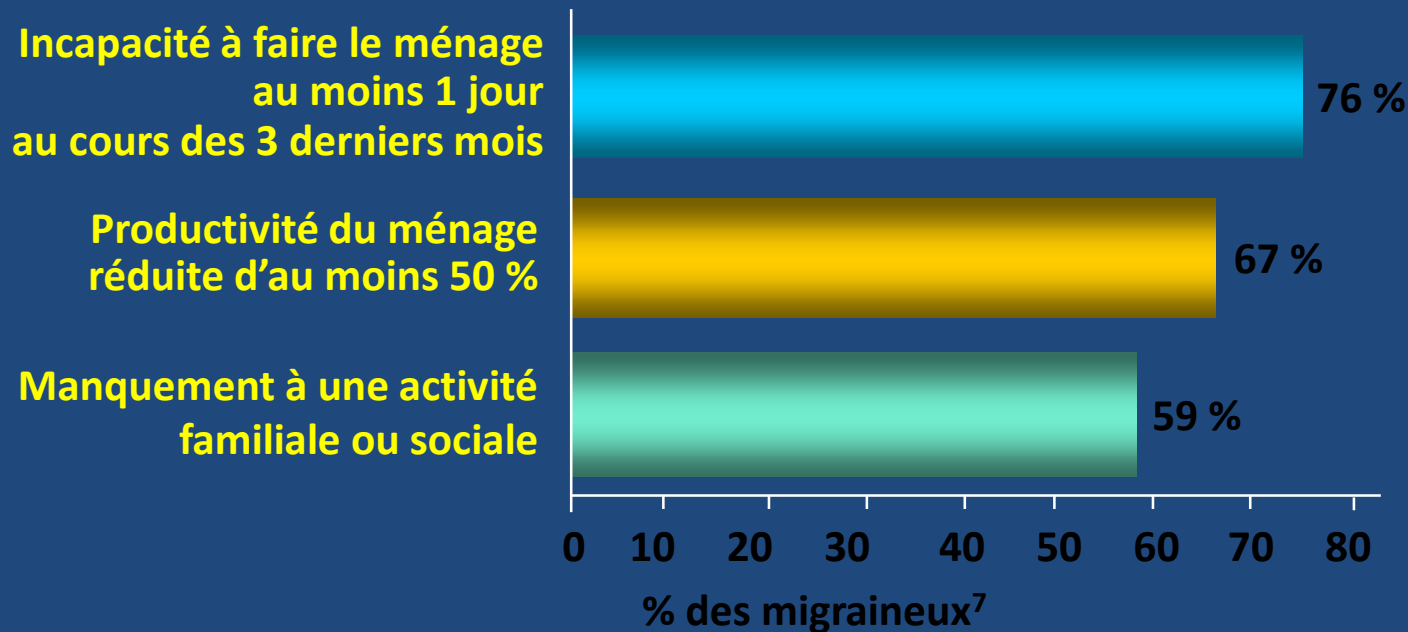
Diagnostic de la migraine: coefficients de risque corrigés* pour chaque item de l'outil de dépistage

Coefficients de risque corrigés pour un diagnostic selon les règles



Impact de la migraine sur la vie familiale et sociale

23 % des ménages comprennent au moins 1 patient migraineux⁷



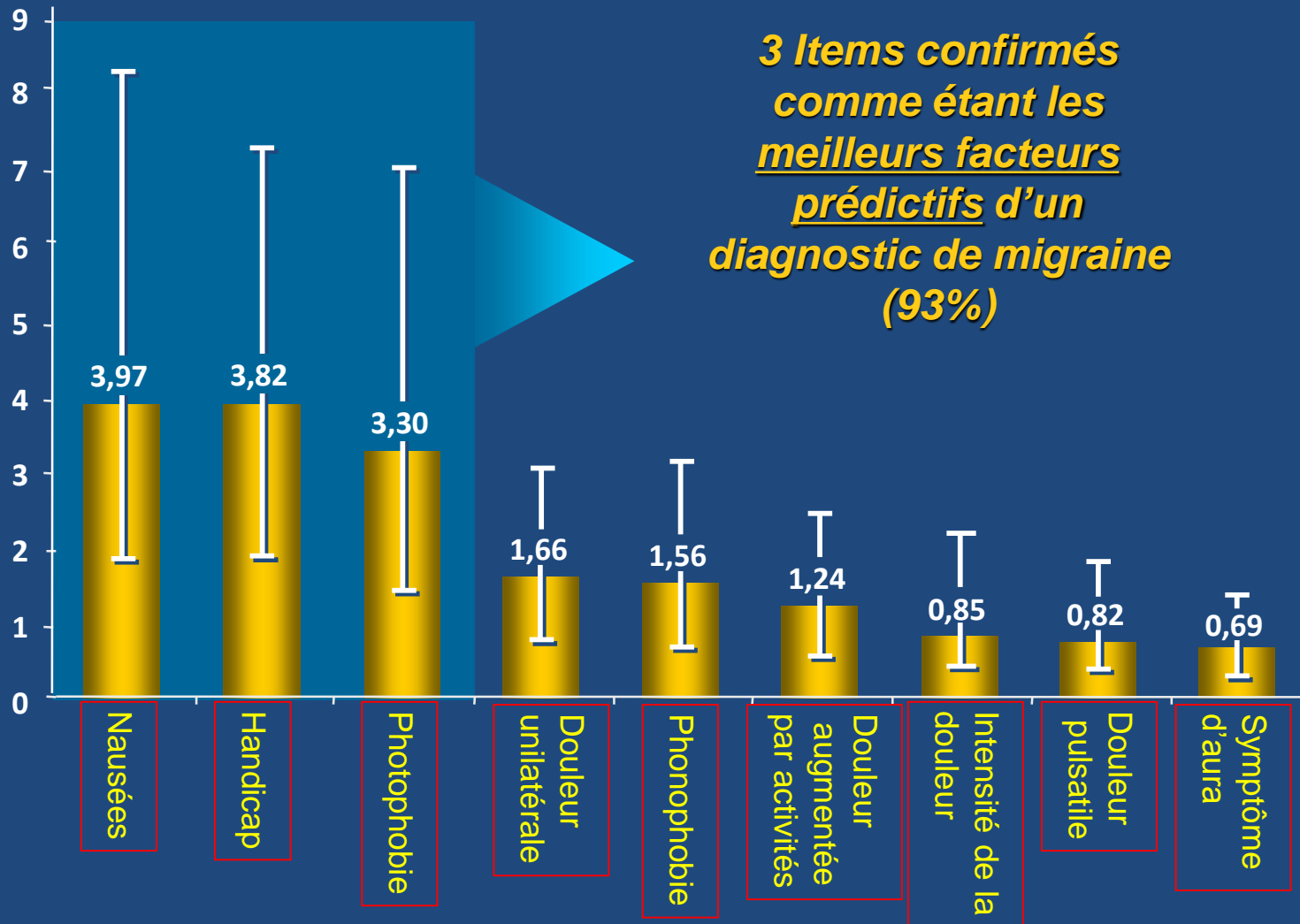
61 % des patients signalent un impact défavorable sur la famille¹⁴

7. Lipton RB et al. *Headache*. 2001;41:646-657.

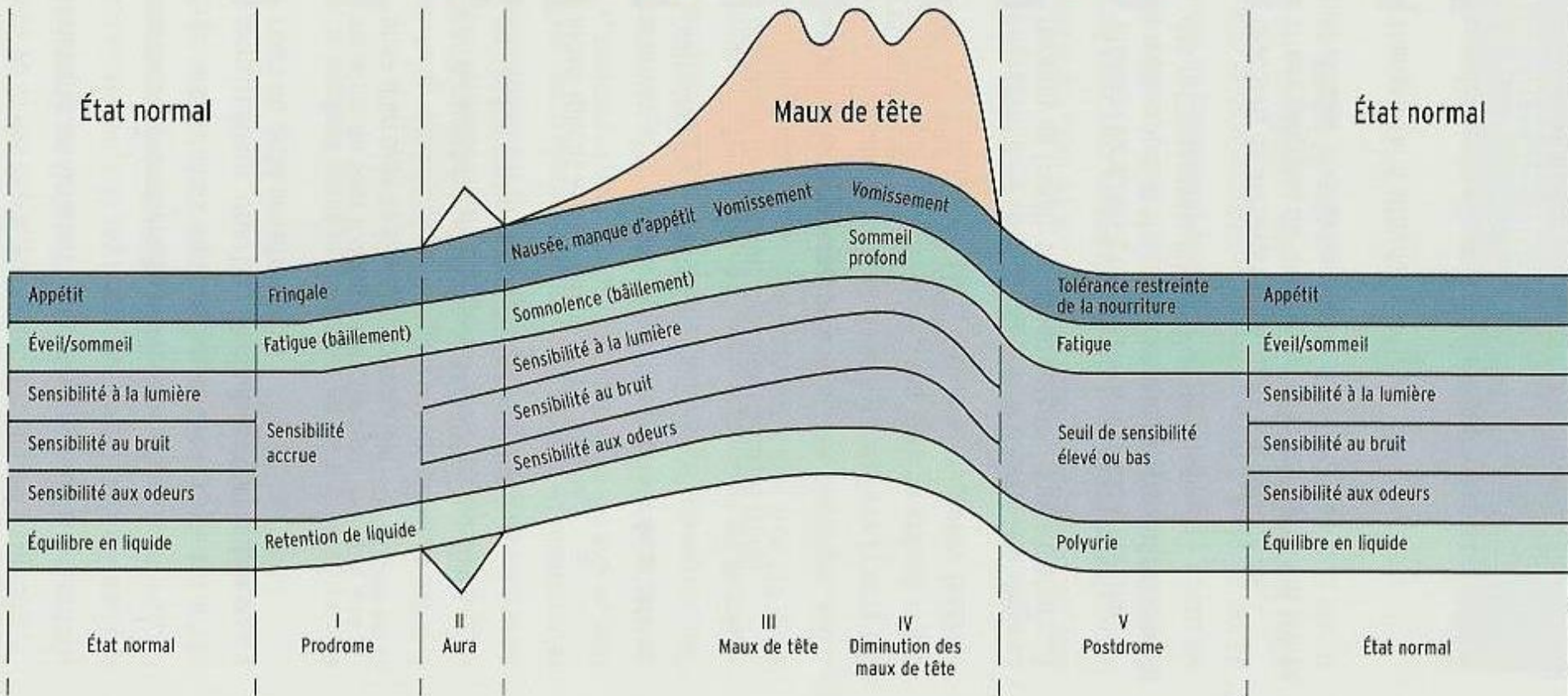
14. Smith R. *Headache*. 1998;38:423-426.

Diagnostic de la migraine: coefficients de risque corrigés* pour chaque item de l'outil de dépistage

Coefficients de risque corrigés pour un diagnostic selon les règles



Caractéristique d'une crise de migraine



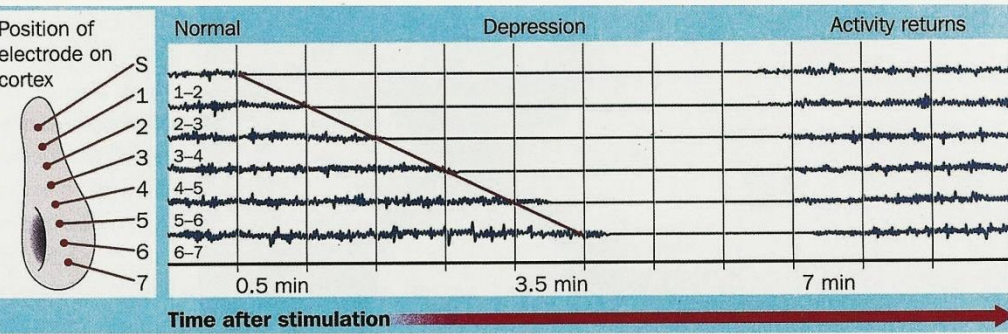


Figure 4.1 Leao found that noxious stimulation of the exposed cortex of a rabbit produced a spreading decrease in electrical activity that moved at a rate of 2–3 mm/min. Reading from the rabbit cortex illustrating spreading depression of EEG activity. Reproduced with permission from Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359–90

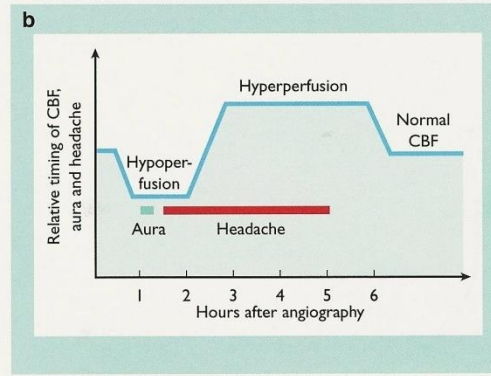
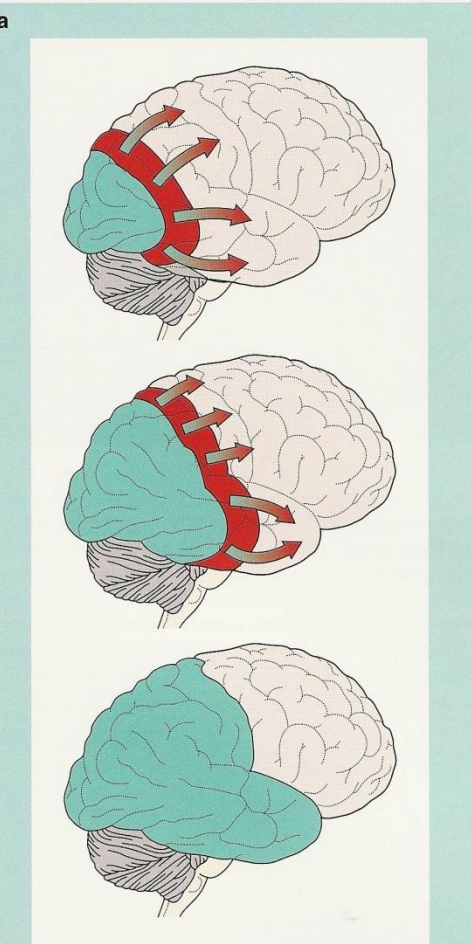
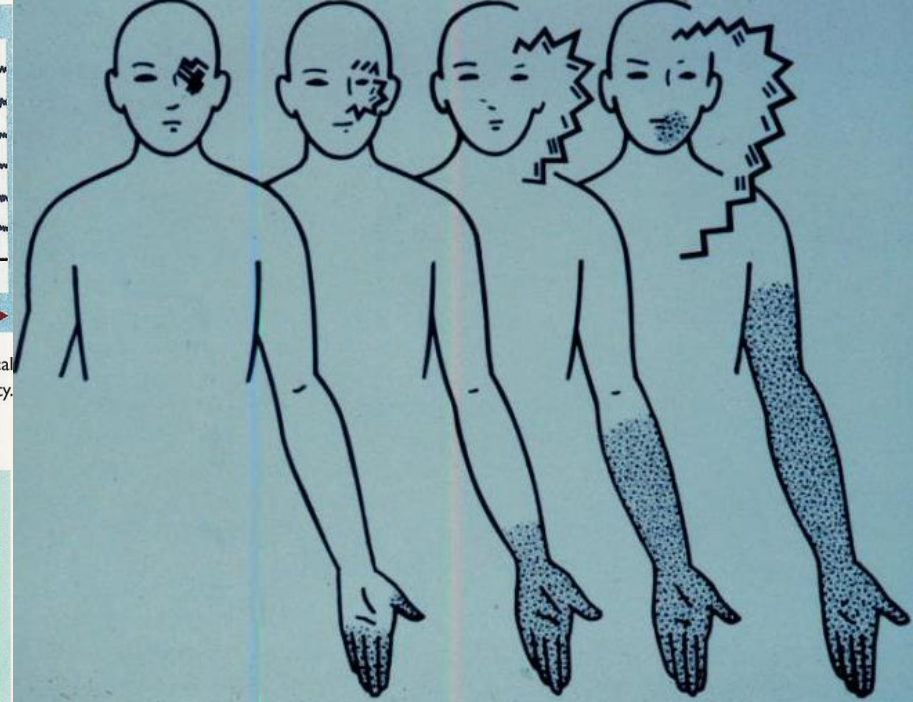
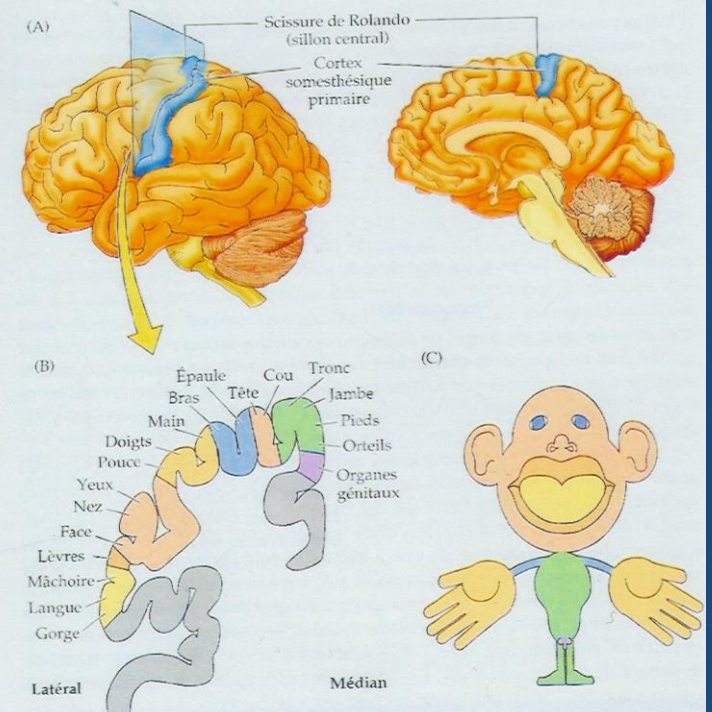


Figure 4.2 Line drawing (panel a) of the spreading oligemia observed with studies of cerebral blood flow (CBF) during aura after Lauritzen. Adapted with permission from Lauritzen M. Cortical spreading depression as a putative migraine mechanism. *Trends Neurosci* 1987;10:8–13, with permission from Elsevier Science. Panel b illustrates the variable time course and relationship of the changes in cerebral blood flow and the symptomatology of migraine. Adapted with permission from Olesen J, Friberg L, Skyhoj-Olesen T, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28:791–8



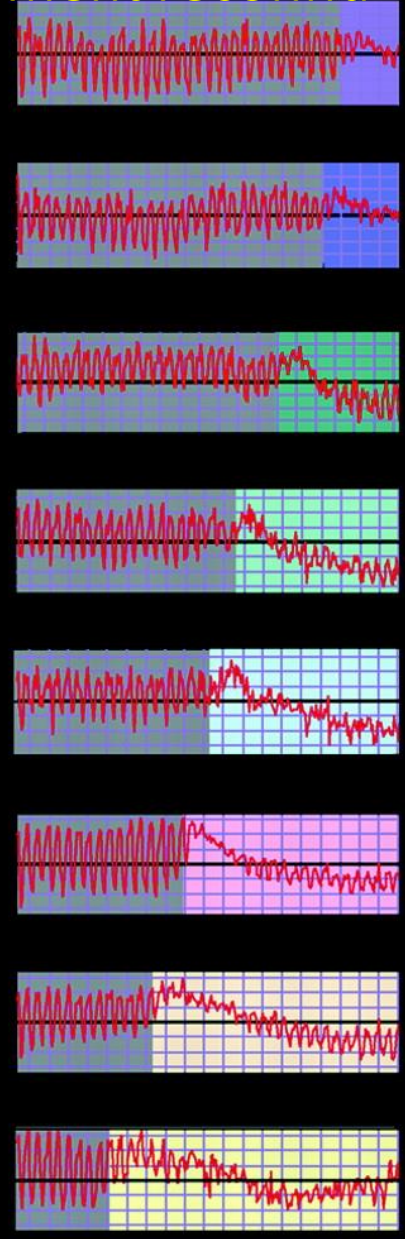
Pour couper l'aura, il n'y a pas de traitement reconnu



A

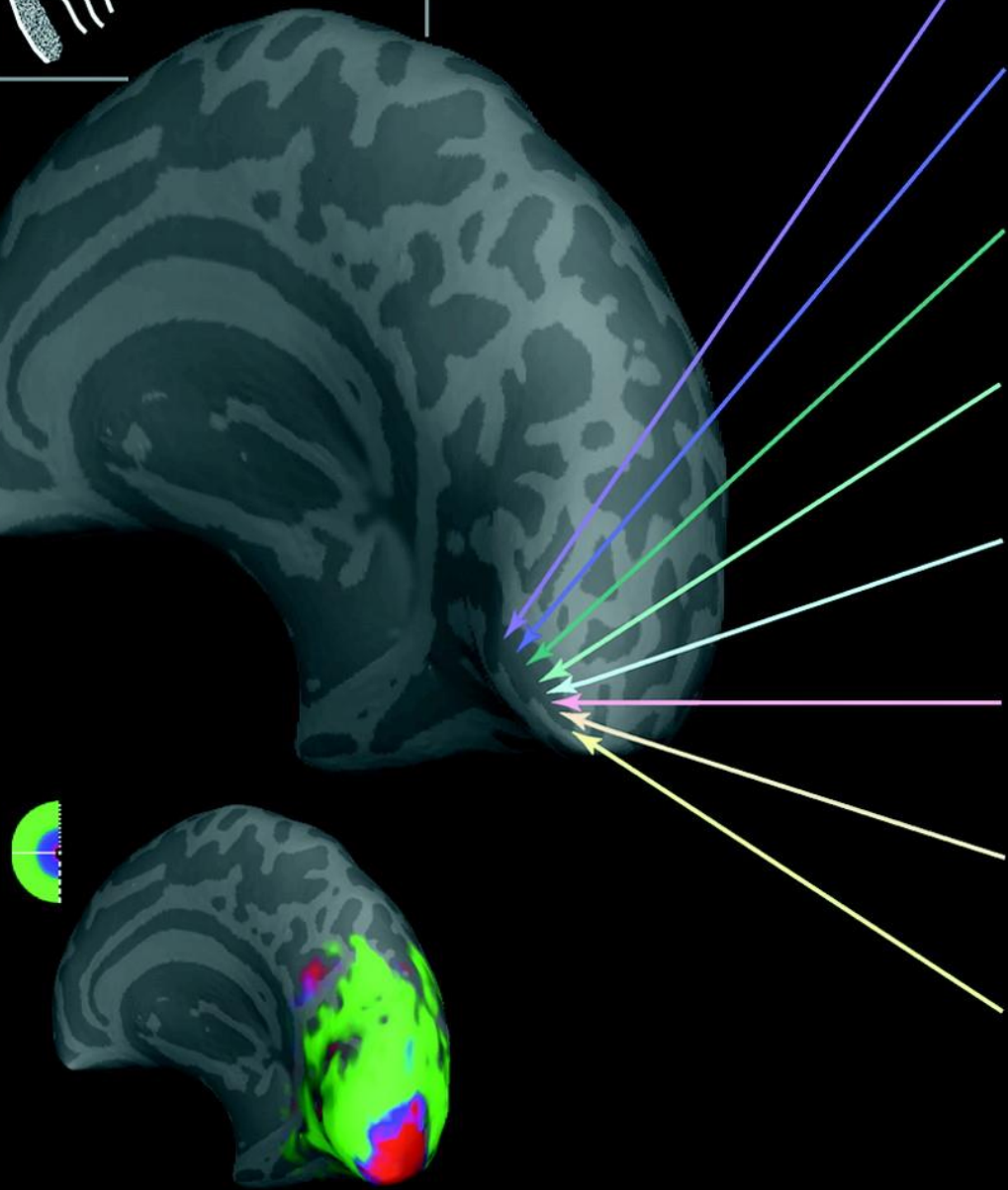
B

C

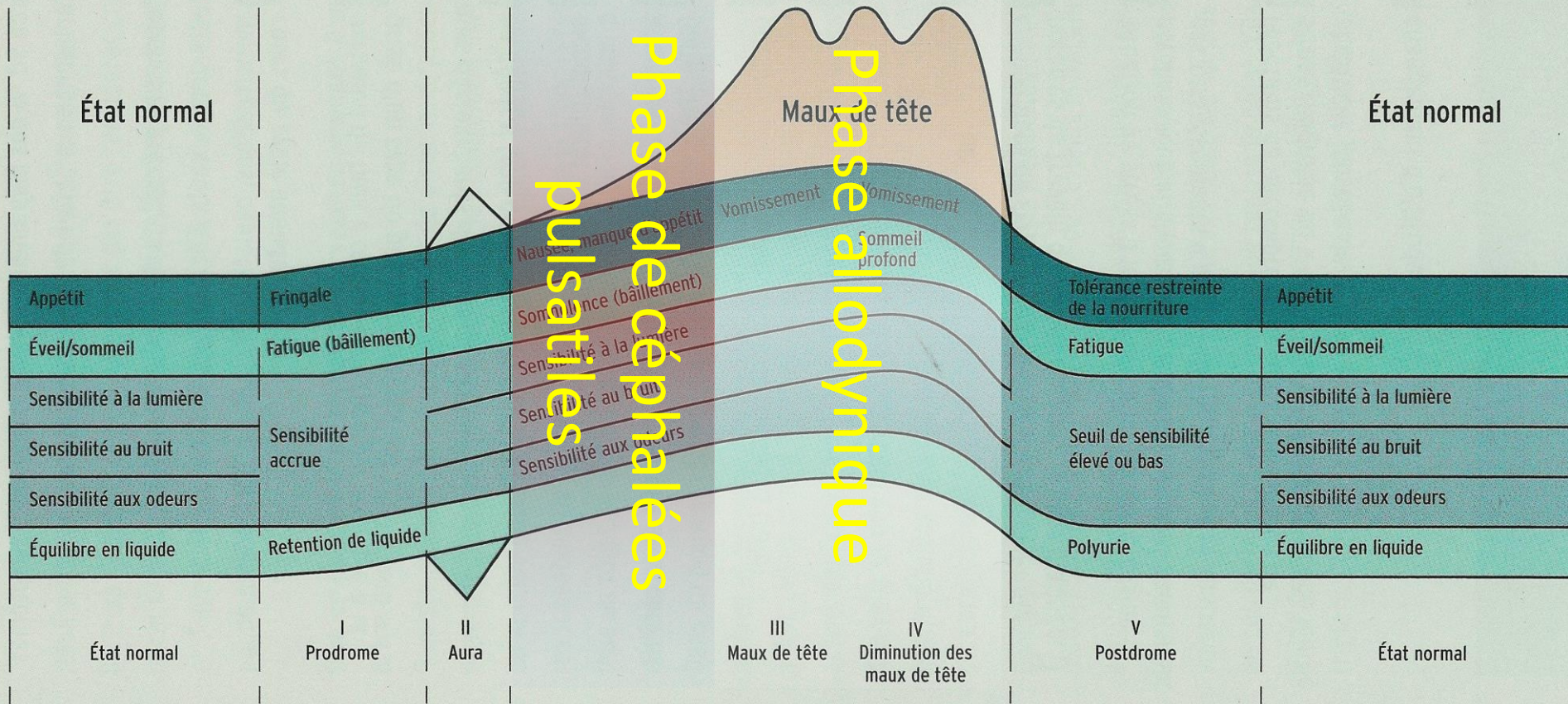


eccentricity

time (sec)



Caractéristique d'une crise de migraine

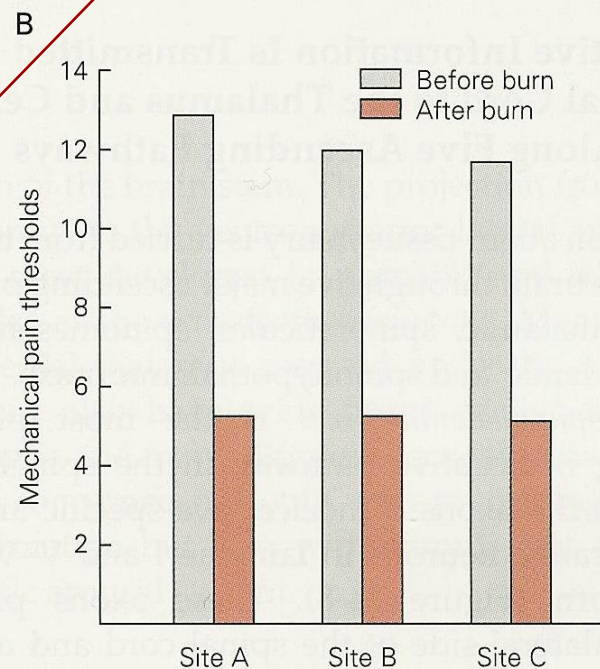
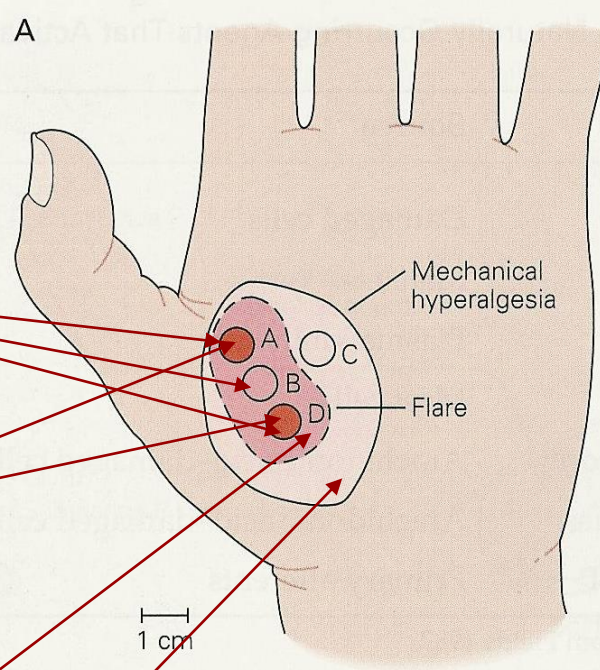


1) Mesure du seuil de sensibilité à la douleur

2) Stimulus douloureux à 53 °

3) Rougeur

4) Zone d'hyperalgésie persistante



Outre les modulations sensibles « périphériques » il existe une libération de neuropeptides

Des fibres nerveuses auparavant « insensibles » sont ainsi devenues actives



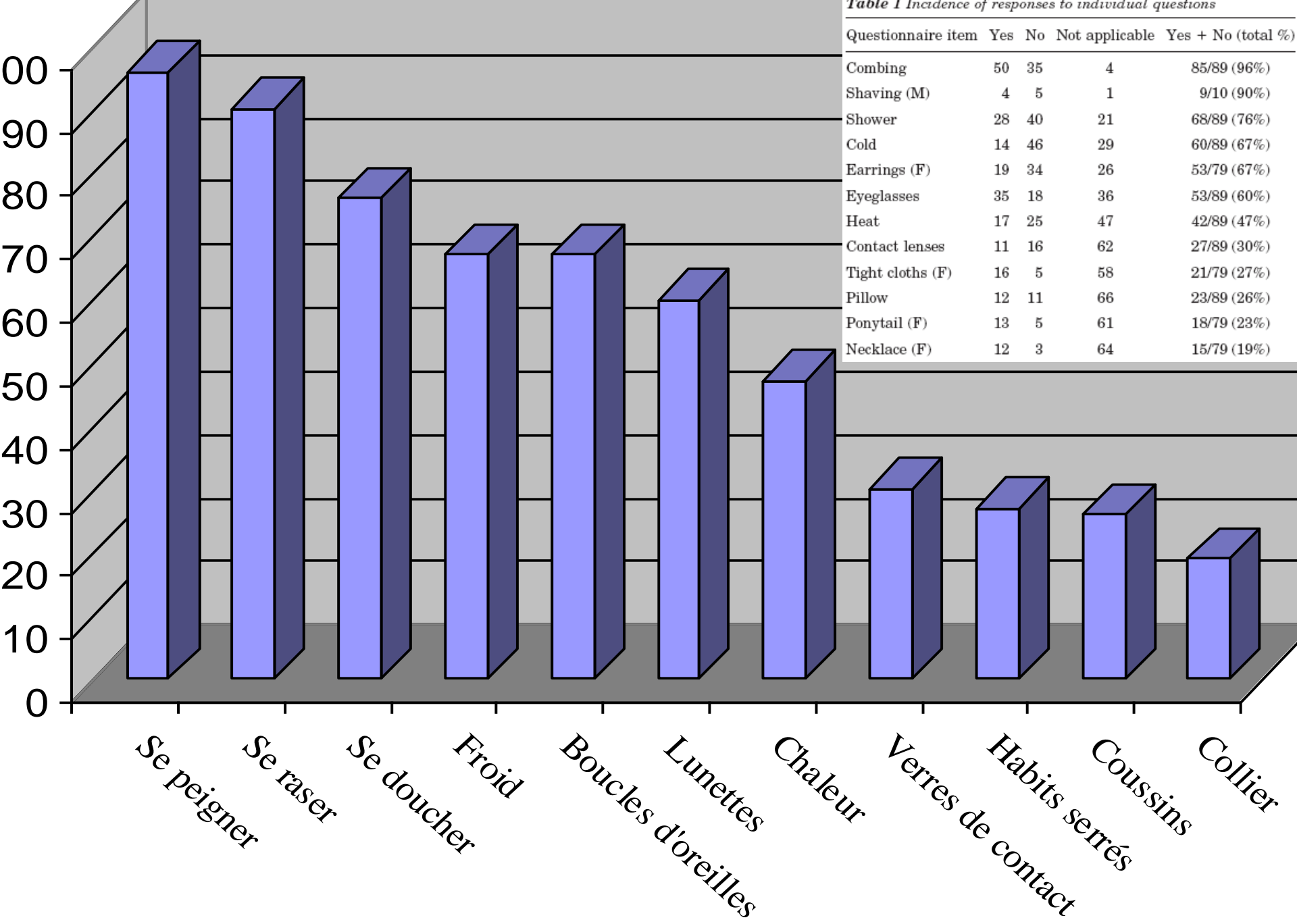


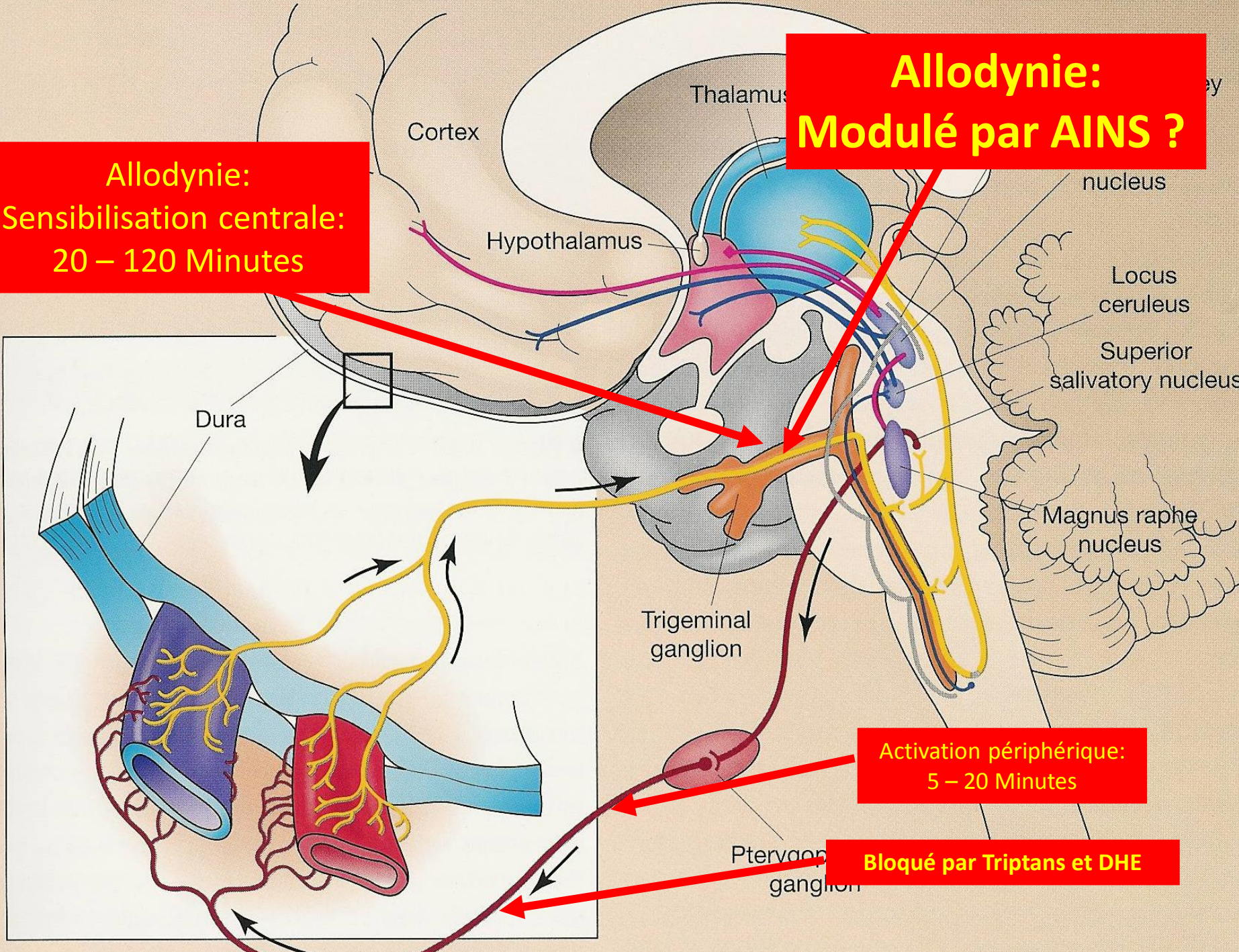
Table 1 Incidence of responses to individual questions

Questionnaire item	Yes	No	Not applicable	Yes + No (total %)
Combing	50	35	4	85/89 (96%)
Shaving (M)	4	5	1	9/10 (90%)
Shower	28	40	21	68/89 (76%)
Cold	14	46	29	60/89 (67%)
Earrings (F)	19	34	26	53/79 (67%)
Eyeglasses	35	18	36	53/89 (60%)
Heat	17	25	47	42/89 (47%)
Contact lenses	11	16	62	27/89 (30%)
Tight cloths (F)	16	5	58	21/79 (27%)
Pillow	12	11	66	23/89 (26%)
Ponytail (F)	13	5	61	18/79 (23%)
Necklace (F)	12	3	64	15/79 (19%)

Se peigner
 Se raser
 Se doucher
 Froid
 Boucles d'oreilles
 Lunettes
 Chaleur
 Verres de contact
 Habits serrés
 Coussins
 Collier

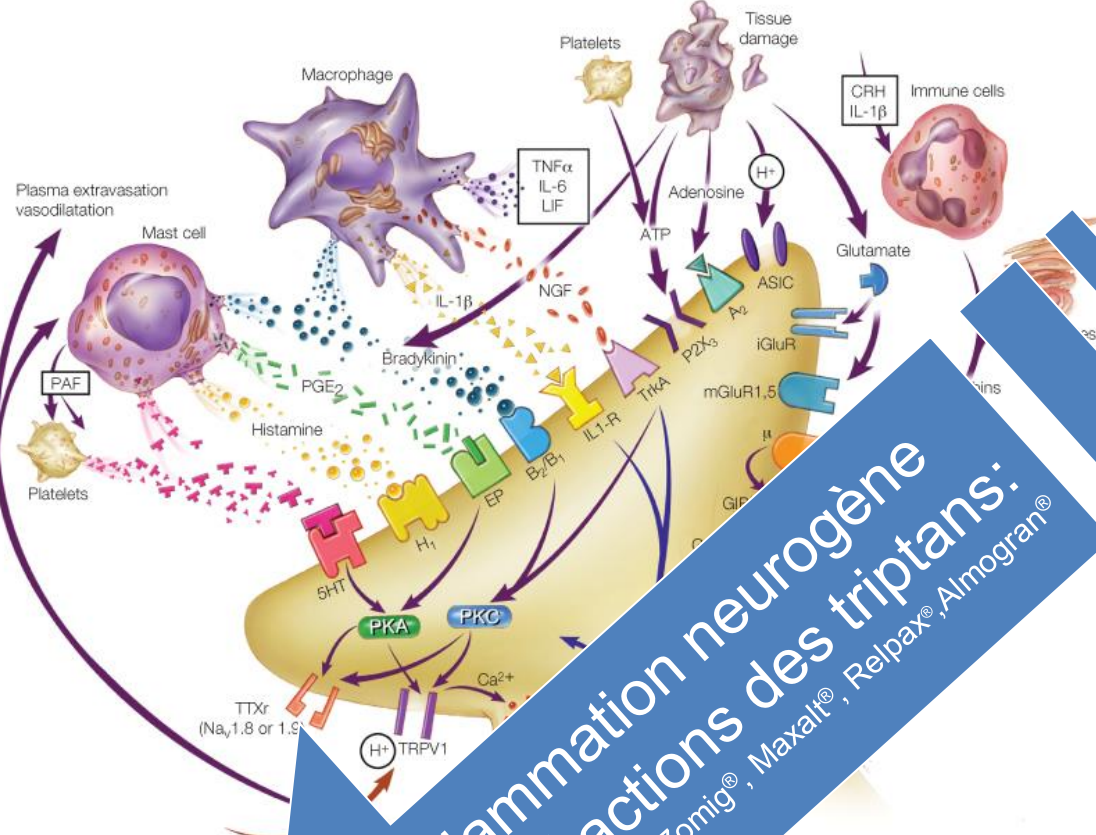
Allodynie:
Sensibilisation centrale:
20 – 120 Minutes

Allodynie:
Modulé par AINS ?

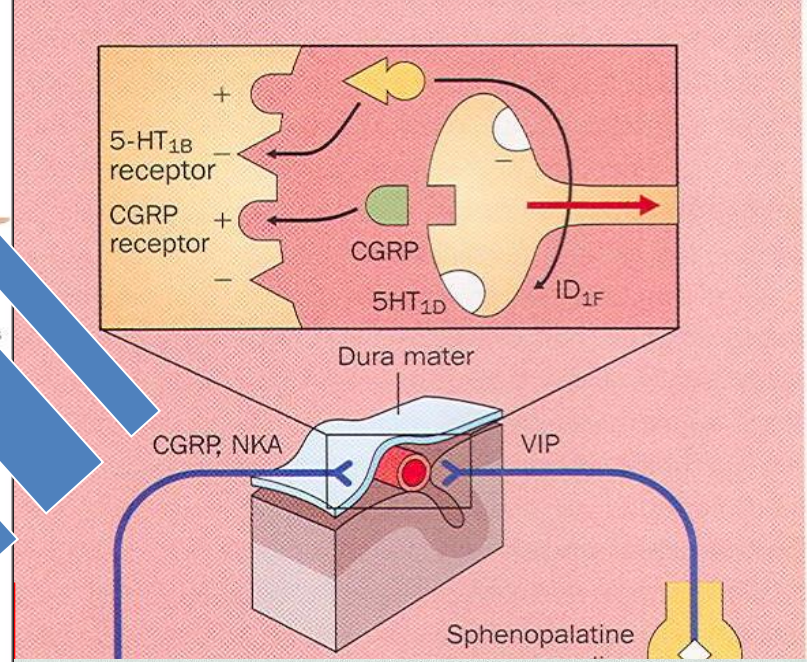


Activation périphérique:
5 – 20 Minutes

Bloqué par Triptans et DHE



Inflammation neurogène
Sites d'actions des triptans:
 Naramig®, Imigran®, Zomig®, Maxalt®, Relpax®, Almogran®



- Neuropeptide release**
- vasodilation
 - neurogenic inflammation

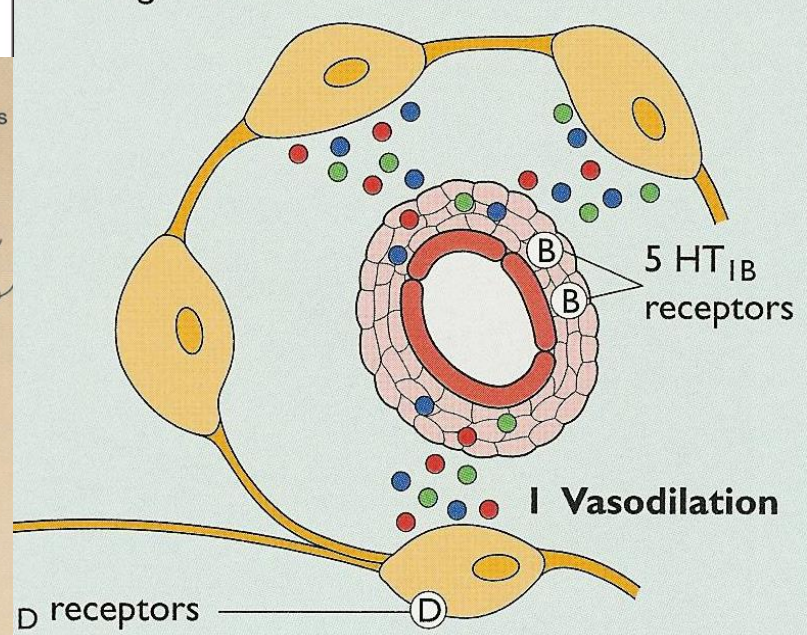
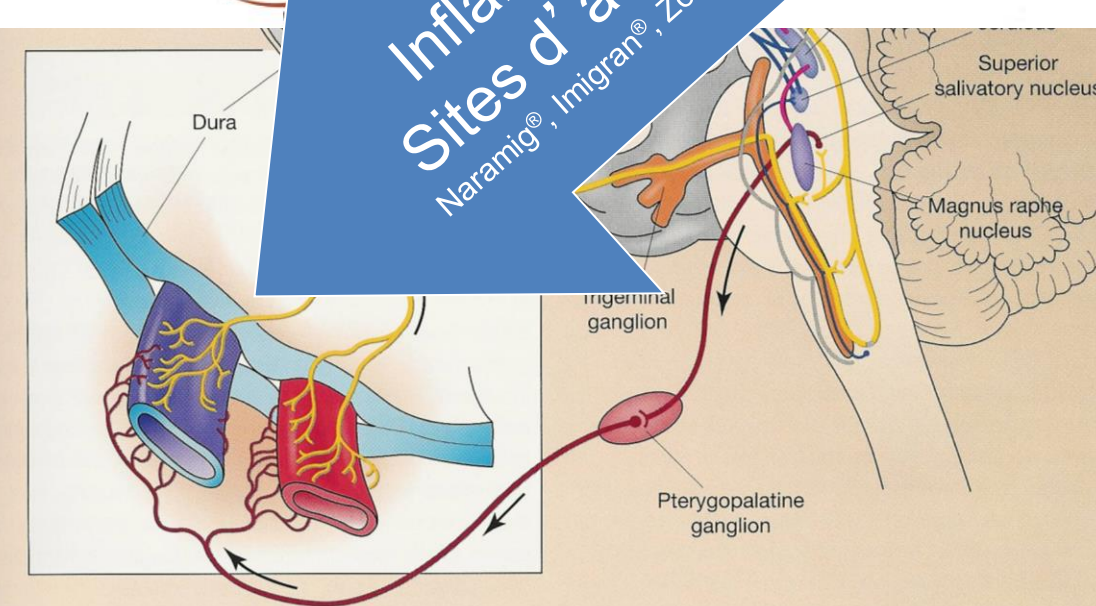


Tableau 8 - Traitements de crise

	Effets indésirables	Contre-indications
Antalgiques		
Aspirine	Troubles digestifs, hémorragies	Allergie ou asthme déclenché par l'aspirine ou les AINS Ulcère gastroduodénal en évolution
Paracétamol	-	Insuffisance hépatique
Dextropropoxyphène	Nausées, vomissements, somnolence	Insuffisance rénale
Codéine (contenue dans de nombreuses préparations)	Nausées, vomissements, somnolence	Insuffisance respiratoire
Anti-inflammatoires		
Ibuprofène (Nureflex®, Advil®) Kétoprofène (Profénid®, Biprofénid®) Naproxène (Naprosyne®, Apranax®) Flurbiprofène (Cébutid®100) Acide méfénamique (Ponstyl®) Diclofénac (Voltarène®) Fénoprofène (Nalgésic®) Indométacine (Indocid®)	Troubles digestifs, hémorragies	Allergie ou asthme déclenché par l'aspirine ou les AINS Ulcère gastroduodénal en évolution
Dérivés de l'ergotamine		
Tartrate d'ergotamine (Gynergène® caféiné cp) Dihydroergotamine (Dihydroergotamine® injectable s.c. ou i.v., Diergospray®)	Paresthésies, troubles circulatoires périphériques, Nausées, vomissements	Coronaropathies, HTA incontrôlée, artérite des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral Insuffisance rénale ou hépatique Association aux triptans
Triptans		
Almotriptan, Almogran® cp 12,5 mg Naratriptan, Naramig® cp 2,5 mg Élétriptan, Relpax® cp 40 mg Sumatriptan, Imigrane®, cp 50 mg, spray nasal 20 et 10 mg, injection s.c. Zolmitriptan, Zomig®, cp 2,5 mg; Zomigoro®, cp orodispersible	Nausées, vertiges, somnolence Lourdeur, douleur ou pression thoracique, ou au cou, ou aux membres Palpitations, tachycardie Spasme coronaire exceptionnel	Coronaropathies, pathologie artérielle ischémique, HTA non contrôlée, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire Syndrome de Wolff-Parkinson-White Association aux dérivés ergotés, aux macrolides, aux antiprotéases

cp : comprimé ; s.c. : sous-cutanée ; i.v. : intraveineuse ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; HTA : hypertension artérielle.

Fovatriptan (Menamig)

		Dose unitaire	Dose maximale/24h
Sumatriptan	s.c.	6 mg	12 mg
	cp.	50 mg	200 mg
	supp.	25 mg	50 mg
	spray nasal	20 mg	40 mg
Naratriptan	cp.	2.5 mg	5 mg
Zolmitriptan	cp.	2.5 mg	10 mg
	cp. lingual	2.5 mg	10 mg
	spray nasal	5 mg	10 mg
Rizatriptan	cp.	5/10 mg	30 mg
	cp. lingual	5/10 mg	30 mg
Eletriptan	cp.	40/80 mg	160 mg
Almotriptan	cp.	12.5 mg	25 mg
Frovatriptan	cp.	2.5 mg	5 mg

Sumatriptan versus Sumatriptan & Naproxen sodium (500mg)

- Double aveugle, effet sur une attaque, n=1470
- 2h: soulagement et analgésie: **Sumatriptan/Naproxen** > placebo
- Analgésie: **Sumatriptan/Naproxen**>Suma>Nap>placebo

Gain thérapeutique: **Sumatriptan/Naproxen** 16.4%, Suma 7.6%, Nap 3.7%

OnabotulinumtoxinA (Botox)



- Trials show lack of effect for episodic migraine but FDA approved for chronic migraine
 - Prophylaxis of headaches in adult patients with chronic migraine (≥ 15 days per month with headache lasting 4 hours a day or longer)
- Mechanism of action uncertain
 - Muscle? Effects on pain transmission?

Oral Inhaled DHE (Levadex)



- Completed pivotal phase 3 trial
- Met all necessary endpoints
- 2nd phase 3 trial not required
- Ongoing long-term safety extension trial, PK trial, PD trial
- Safety and tolerability very good in clinical trials thus far (31% Levadex vs 25% placebo)
- Drug after-taste most common (6% vs 2%)



Sumatriptan Iontophoretic Patch (ZECUITY)



“Needleless” SC Sumatriptan (Sumavel DosePro)



• Snap...



• Flip...



• & Press





AVP-825
First and Only
Breath-Powered
Powder
Formulation of
Sumatriptan

AVP-825 is an investigational drug-device combination product utilizing a novel Breath Powered intranasal technology to deliver a low-dose of sumatriptan powder.

65



CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) IN MIGRAINE

- CGRP IS RELEASED INTO JUGULAR VENOUS SYSTEM DURING A MIGRAINE ATTACK
- CGRP INFUSION EVOKES MIGRAINE
- CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS EFFECTIVELY ABORT A MIGRAINE ATTACK
- SERUM CGRP LEVELS ELEVATED IN CHRONIC MIGRAINE

Lassen L, Hadenlev P, Jacobsen V et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22:54-61

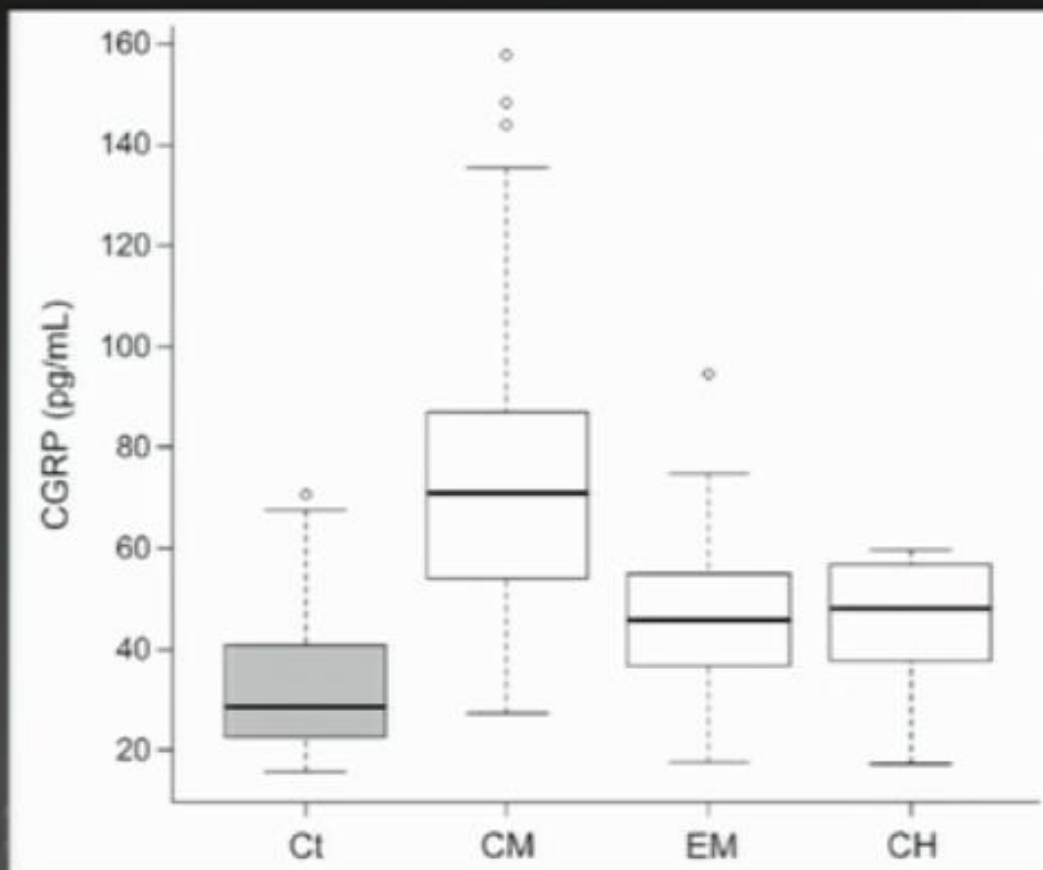
Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain*. 1994;117 (Pt 3):427-434

Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW et al. Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist BIBN 4096 BS for the Acute Treatment of Migraine. *N Engl J Med*. 2004;350:1104-1110

Ho TW, Mannix LK, Fan X et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008;70:1304-1312

Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;372:2115-2123

CGRP LEVELS ARE INCREASED IN CHRONIC MIGRAINE



Eva Cernuda-Morollón,
PhD
Davinia Larrosa, MD
César Ramón, MD
Juan Vega, MD
Pablo Martínez-Camblor,
PhD
Julio Pascual, MD, PhD

Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine

Neurology® 2013;81:1191-1196

Transmagnetic Stimulation (TMS)



- Portable, hand-held devices have been developed (Neuralieve)
- Animal research suggests TMS inhibits cortical spreading depression
 - Goadsby et al presented at 2009 AAN
- Lipton et al. *Lancet Neurology* 2010;9:373-380
 - 164 patients (82 sham and 82 TMS) with migraine with aura
 - Statistical significance for 2, 24 and 48-hour pain-free in TMS group
 - Response noted when treatment during aura only or during pain-phase



www.cefaly.com

Cause des échecs thérapeutiques

Diagnostic erroné

Traitement inadéquat ou insuffisant

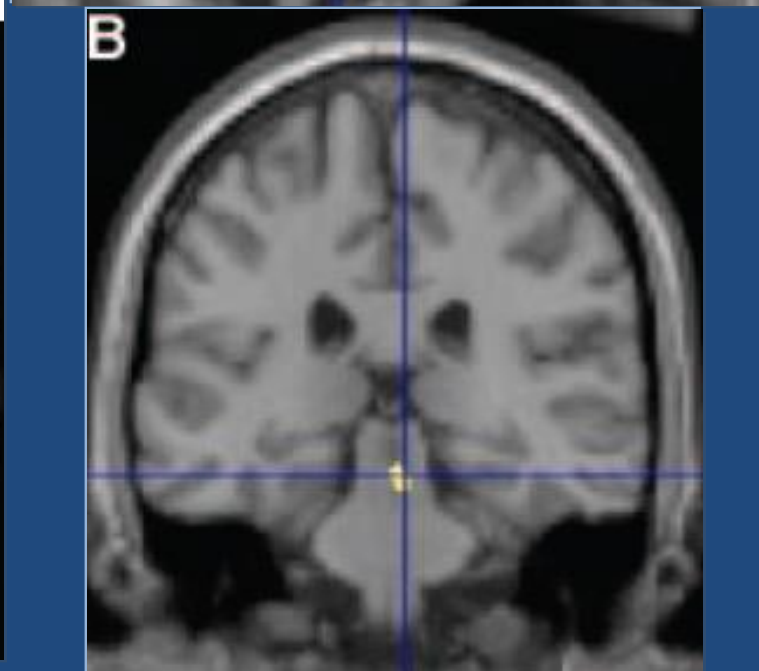
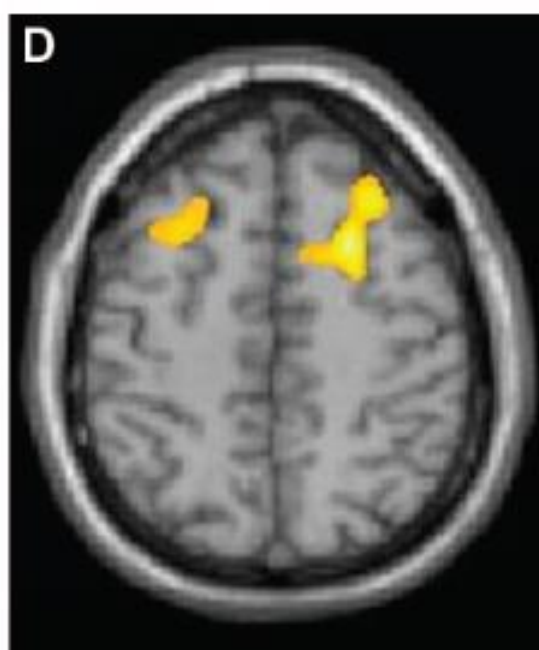
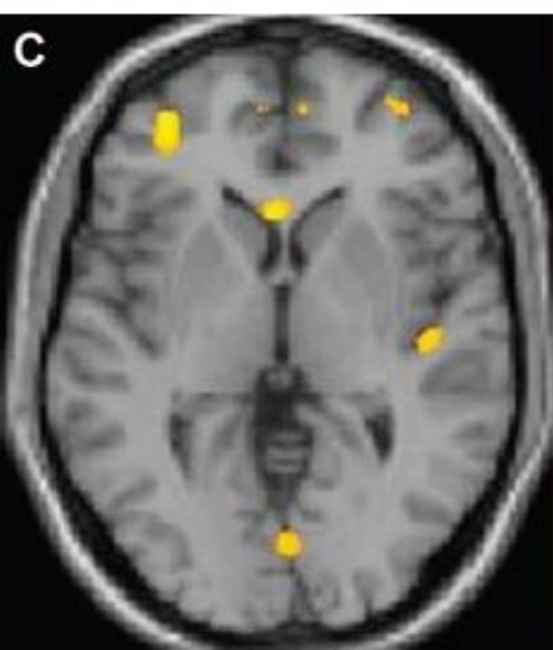
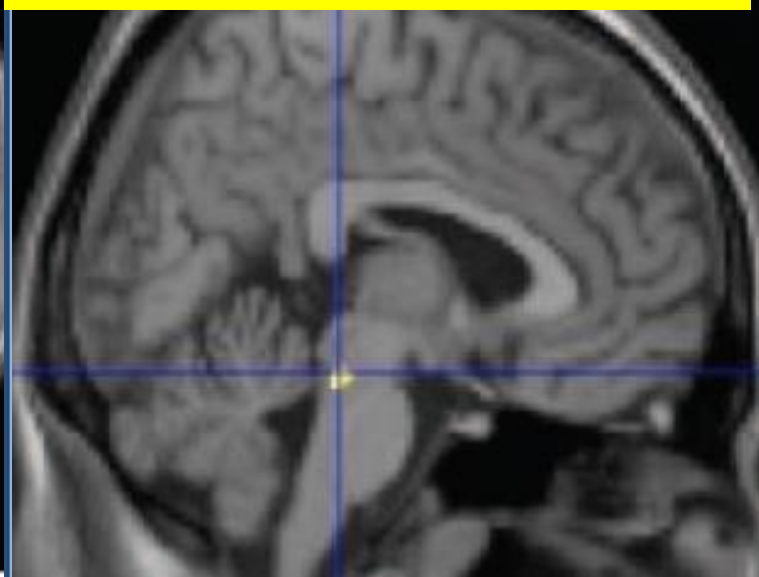
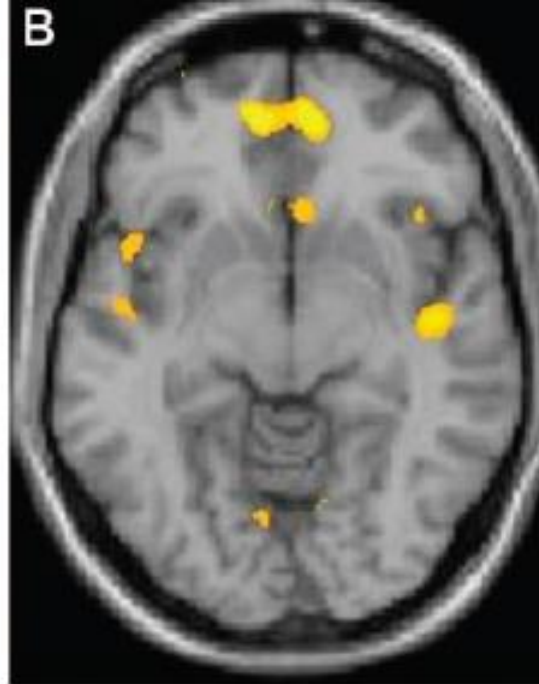
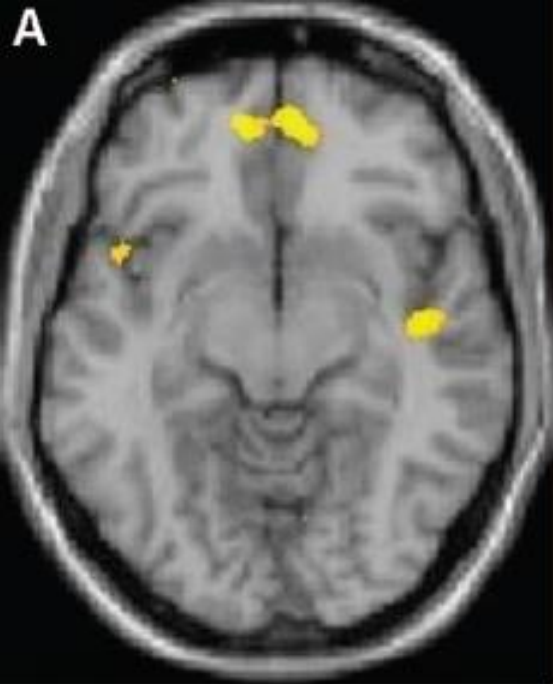
Arrêt trop rapide de la médication préventive

Ne pas avoir reconnu les facteurs précipitants majeurs

Ne pas avoir évalué les comorbidités

Abus médicaments

Situation chronique



Ttt de fond des migraines

- Chez qui?
- À partir de quel nombre de crises/mois ou degré d'invalidité?
- Quelle prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse proposer

Les critères déterminants sont:

La quantité de médicaments de la crise consommée par mois

Leur efficacité

Le Handicap sur la vie quotidienne

Les répercussions sur la vie quotidienne et professionnelle

Ces critères sont très variables d'une personne à l'autre...



Il se justifie en cas de crises fréquentes (> 2–3 par mois), sévères, longues et répondant mal au traitement de crise.

Débuter par les médicaments de fond majeurs.

- Choisir d'abord les médicaments qui n'ont pas été encore essayés
- Tenir compte des contre-indications et des pathologies associées (par exemple, intérêt des bêtabloquants chez le sujet anxieux ou hypertendu).
- Prescrire un traitement après l'autre.
- Augmenter progressivement les doses.
- S'accorder au moins 2 mois de traitement à doses efficaces pour conclure sur le bénéfice ou l'échec.
- Demander au patient de tenir un agenda précis des crises pour juger objectivement de la modification de fréquence.

propranolol, métoprolol, oxétorone, amitriptyline, Topiramate et Valproate de Sodium, Riboflavine, Co-enzyme Q10, éventuellement BOTOX.

Bêtabloquants:

- propranolol 80-160 mg,
- métoprolol 100-200 mg (sélection, autres substances possibles)

Anticonvulsivants:

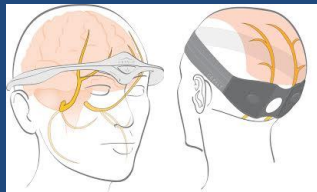
- topiramate 25-200 mg,
- valproate 500-1500 mg,
- lamotrigine particulièrement lors de migraines avec aura 25-300 mg (prescription de valproate et de lamotrigine uniquement par un neurologue !)

Substances naturelles :

- magnésium 25 mmol,
- Riboflavine (vitamine B2) 400 mg (le matin ; posologie rapidement progressive),
- coenzyme Q10 3x100 mg

Stimulateur:

<http://www.cefaly.com/fr/>

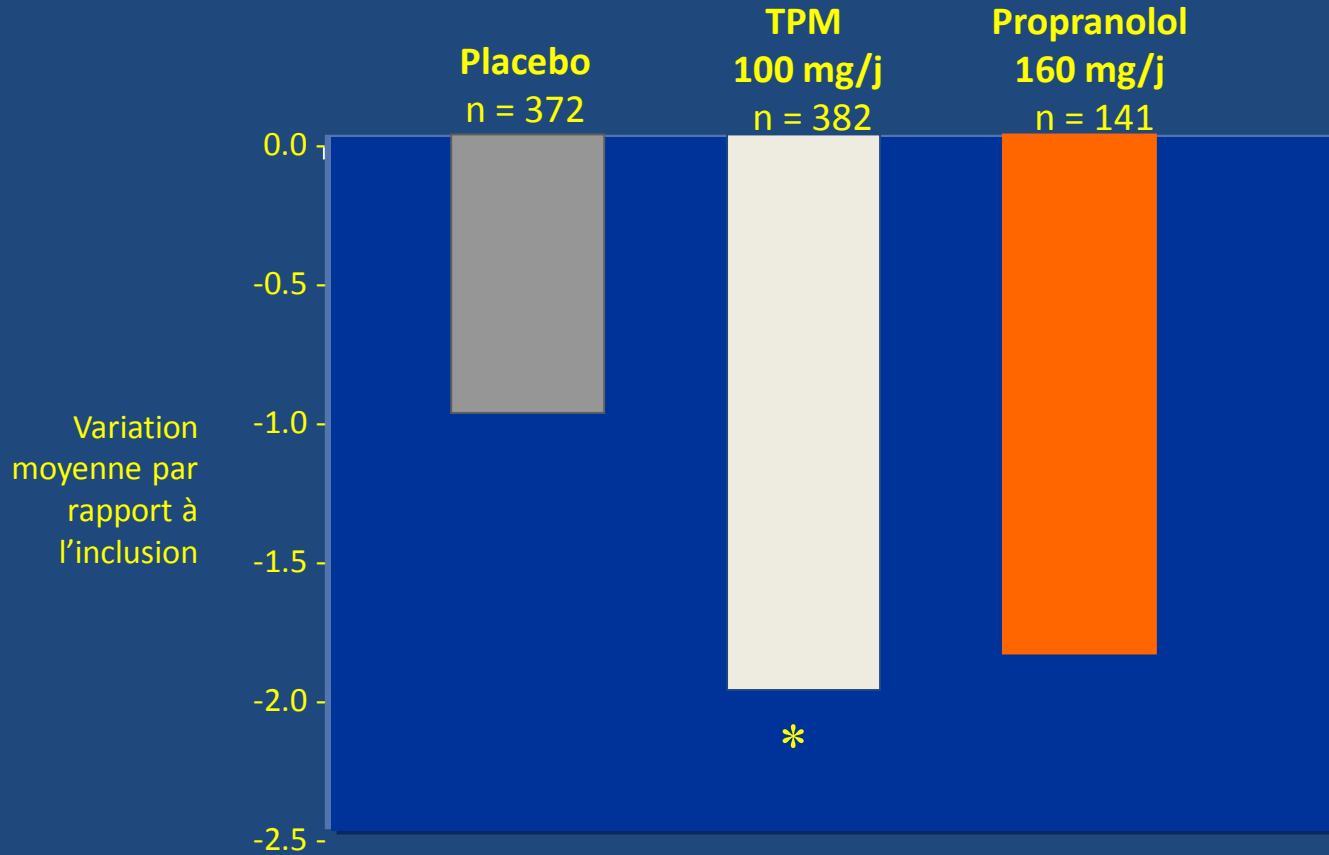


Société Suisse Etude des Céphalées
<http://www.headache.ch/Therapieempfehlungen>

Topiramate

Études MIGR-001, MIGR-002 et MIGR-003

→ A 100 mg/j : réduction de la fréquence mensuelle par rapport à l'inclusion (résultats poolés)



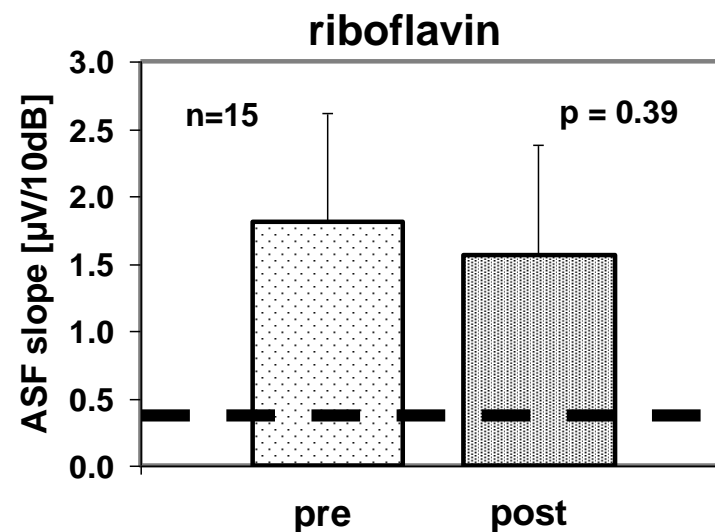
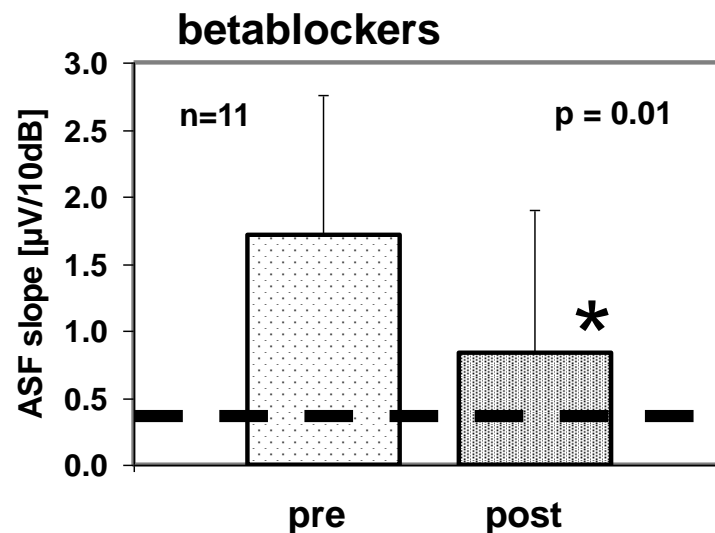
* $p < 0,001$, topiramate vs placebo.

MIGR-001 / MIGR-002 / MIGR-003
(poolées)

*Amélioration clinique
superposable*

*Amélioration de
l'habituatation sous
B-bloqueurs, mais pas
sous riboflavine*

Sándor PS, Áfra J, Mascia A, Schoenen J:
*Prophylactic treatment of migraine with
beta-blockers and riboflavin: differential
effects on the intensity dependence of
auditory evoked cortical potentials.*
Headache 40: 30-36, 2000



ACE and ARB



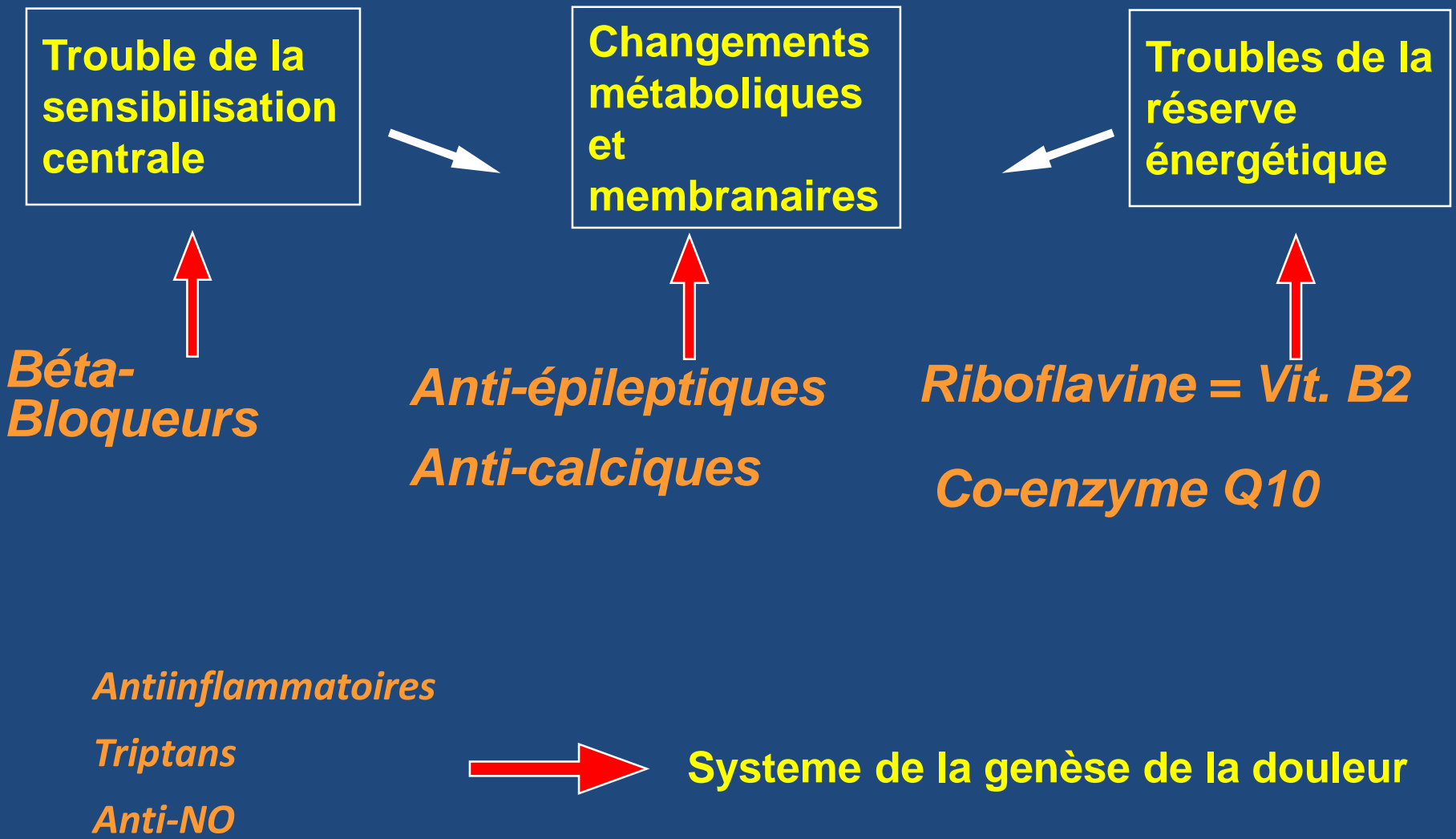
- Not in 2000 guidelines
- Lisinopril (Zestril)- 1 class II study. Now Level C
 - Side effects: cough, fatigue, headache, dizziness, diarrhea
- Candesartan (Atacand)-1 class II study. Now Level C, however, recent DB, PC trial found 16 mg candesartan as good as propranolol LA 160 mg*
 - Side effects: headache, nausea, myalgias, abdominal pain
- Telmisartan (Micardis) – 1 negative class II study.

* **Stovner LJ, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia 2013 Dec 11. [Epub ahead of print]**

Herbs, minerals vitamins and supplements

- Petasites (Petadolex) 50-75 mg bid Class A
- B2 (25-400 mg), chelated magnesium (400-600 mg), Mig 99 (feverfew) Class B
- Coenzyme Q10 (300 mg) Class C
- Magnesium can cause diarrhea
- CoQ10 can cause rash
- Petadolex can cause belching

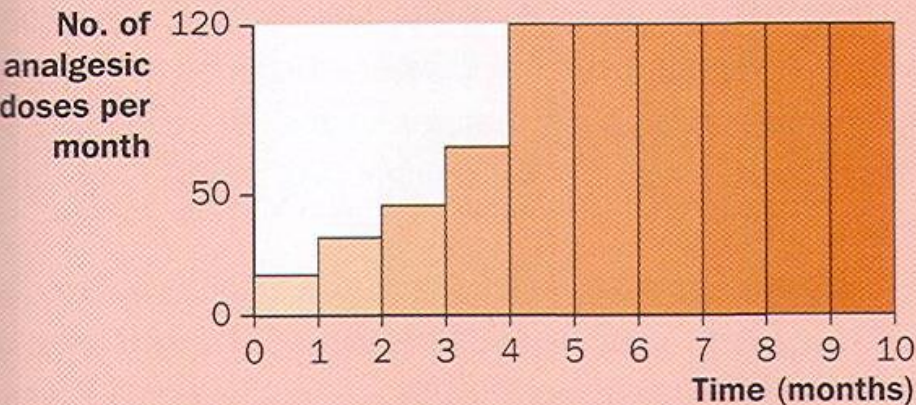
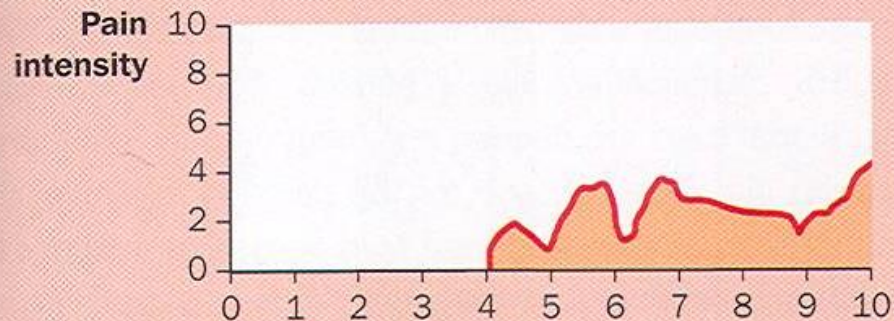
Impacts thérapeutiques possibles



Migraine transformée



TEMPORAL PROFILE OF CHRONIC MIGRAINE



1.8 Transformed migraine

- A** Daily or almost daily (>15 days/month) head pain for >1 month
- B** Average headache duration of >4 hours/day (if untreated)
- C** At least one of the following:
- History of episodic migraine meeting any IHS criteria 1.1 to 1.6
 - History of increasing headache frequency with decreasing severity of migrainous features over at least 3 months
 - Headache at some time meets IHS criteria for migraine 1.1 to 1.6 other than duration
- D** Does not meet criteria for new daily persistent headache (4.7) or hemicrania continua (4.8)
- E** At least one of the following:
- There is no suggestion of one of the disorders listed in groups 5–11
 - Such a disorder is suggested, but it is ruled out by appropriate investigations
 - Such disorder is present, but first migraine attacks do not occur in close temporal relation to the disorder

Céphalées induites par la prise exagérée de médicaments:

- AINS: Plus de 15 jours/ mois pour 3 mois.
- Triptans: Plus de 10 jours / mois pour 3 mois
- Ergots: Plus de 10 jours / mois pour 3 mois
- Combinaison: Plus de 10 jours / mois pour 3 mois

Céphalées induite par des sevrages de:

- Caféine (>200mg/j pour 15 jours)
- Œstrogènes
- Opioides
- Autres

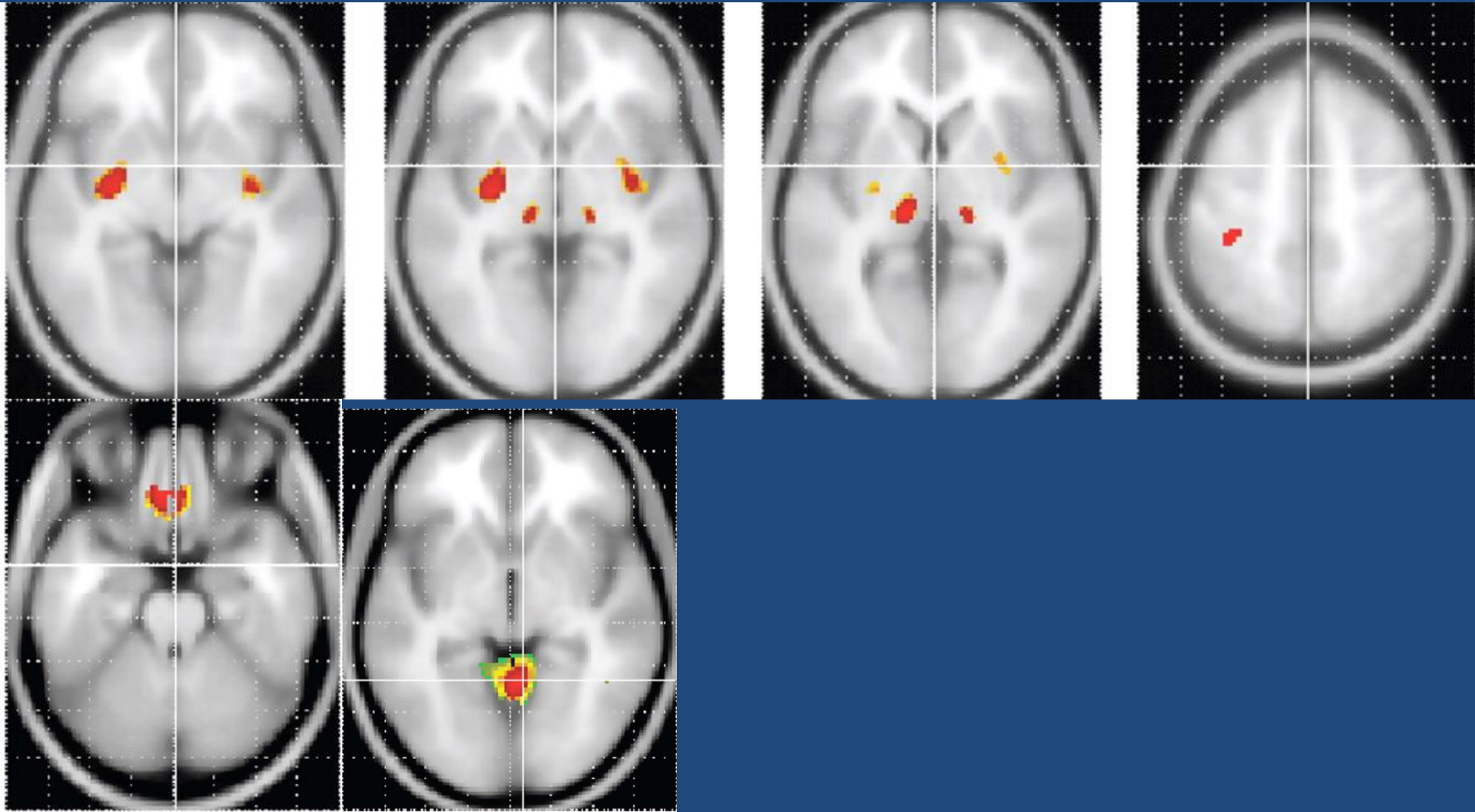
Plusieurs facteurs influent sur la nature de l'abus médicamenteux :

- l'effet psychotrope de certaines molécules (caféine, codéine, dextropropoxyphène, tramadol) ;
- l'automédication et la facilité pour se procurer le traitement ;
- la susceptibilité individuelle au développement d'une addiction.

Les traitements sont ceux des céphalées chroniques après sevrage de l'abus.

**Substances incriminées dans les céphalées chroniques quotidiennes
par abus médicamenteux d'après quatre séries totalisant 388 patients.**

Substances incriminées	Pourcentage (%) des patients utilisateurs			
	Baumgartner ^[6] N = 54	Diener ^[22] N = 90	Mieli ^[69] N = 128	Boulan ^[13] N = 116
Caféine				
Pyrazolés	100	94	87	90
Barbituriques	77	44	71	--
Ergotamine	63	72	47	30
Dihydroergotamine	80	61	24	46
Para-aminophénols	--	42	--	04
Indométacine	48	45	22	--
Phénothiazines	--	--	13	--
Paracétamol	--	--	12	--
Propoxyphène	--	--	--	47
Salicylés	--	--	--	32
Autres analgésiques	43	20	08	30
Codéine	--	08	26	33
Opiacés	26	34	--	17
Tranquillisants mineurs	--	03	09	05
	26	10	22	--



Brain. 2006 Feb;129(Pt 2):543-50. Epub 2005 Dec 5.

Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine.

Fumal A et al.



Contrôle

Abus
médicamenteux

Sevrage

Stop tous les médicaments de la crise ou du moins essayer de les maintenir
À la plus faible dose possible.

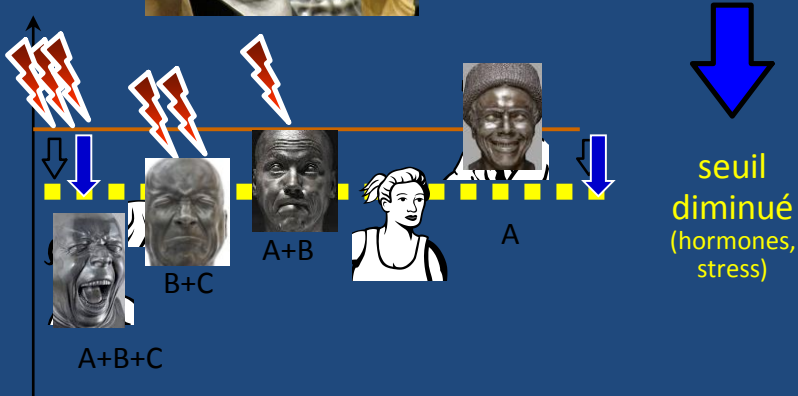
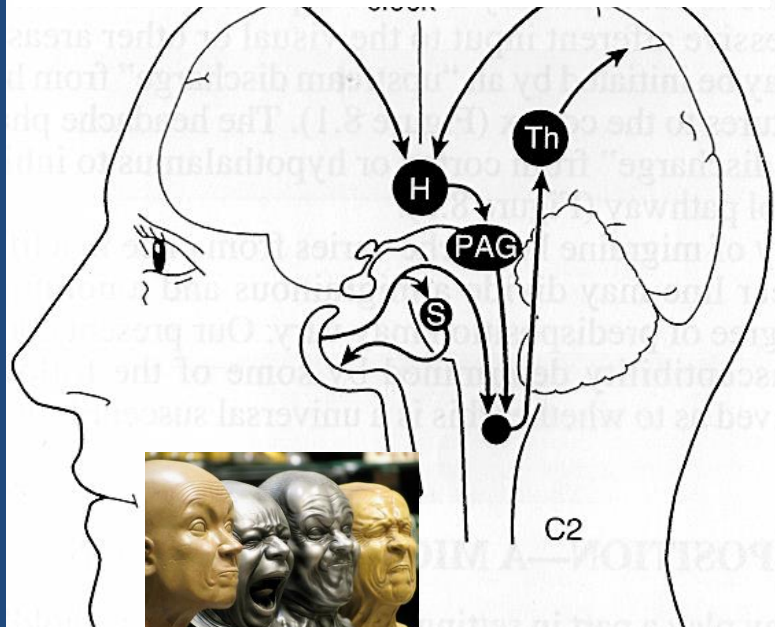
Utilisation d'un traitement de fond

Neurostimulateurs

Si nécessaire corticoïdes voire hospitalisation

Attitudes comportementales

Traitement des facteur déclenchant



situation de „stress“:
4 patients sur 5
 souffrent de crises de
 migraine

Facteurs psychologiques

- contrariété
- anxiété
- émotion
- choc psychologique

Modification du mode de vie

- déménagement
- **changement du mode de travail**
- vacances
- voyages, altitude
- surmenage...

Aliments

- **alcool**
- chocolat
- graisses cuites
- agrumes
- fromages

Habitudes alimentaires

- jeûne
- hypoglycémie
- **repas sautés ou irréguliers**

Facteurs hormonaux

- **règles**
- contraceptifs oraux
- bruit
- odeurs
- vibrations...

Facteurs sensoriels

- lumières
- bruit
- odeurs...
- vibrations...

Facteurs climatiques

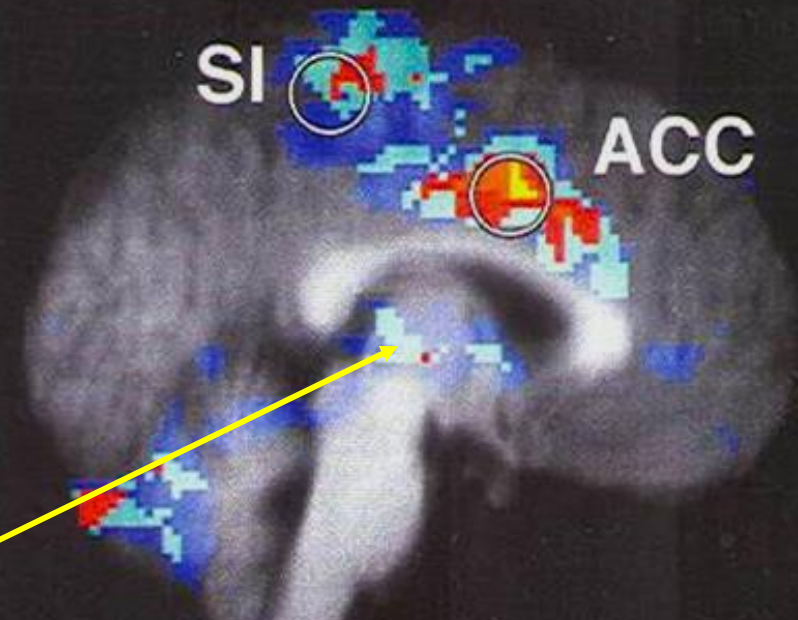
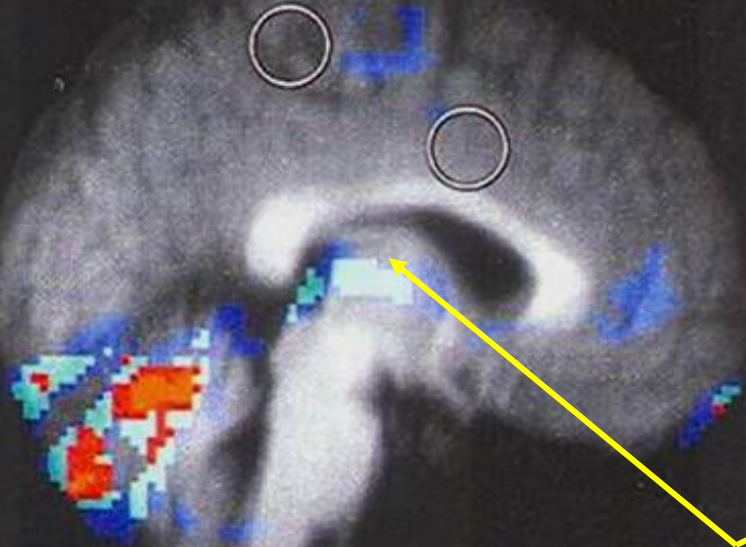
- vent chaud
- orage
- chaleur humide...

Autres facteurs

- traumatisme crânien
- **rythmes de sommeil (week-end)**
- stimuli sensoriels
- **altitude**

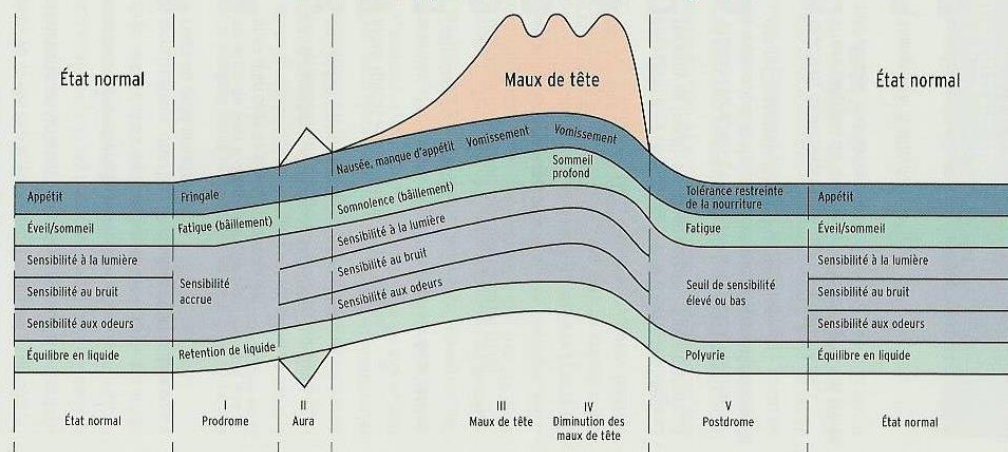
LOW

HIGH



Thalamus

Caractéristique d'une crise de migraine



Comment moduler ?

« Mental »

Hypnose
Sophrology
Méditation
Relaxation
Biofeedback
Yoga
Mindfulness

« Spiritual »

Priar
Ritual behaviors
Yoga
Méditation
bouddhist

« Energy »

Massage
Tigger
Homéopathy
Acupuncture
Qi gong

« Stimulation »

TENS
Acupuncture
Massage
Aromathérapie
Massages
Music

« Mouvement »

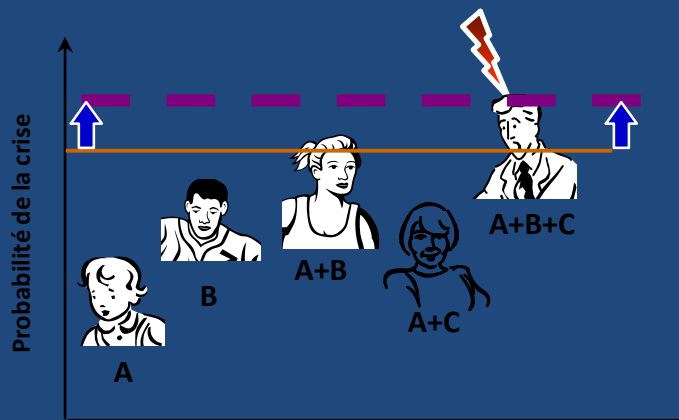
Exercice
Danse
T' ai Chi
Qi Gong
Yoga

« Mécanical »

Chiropractic ttt
Ostéopathic ttt
Massages

« Nutrition »

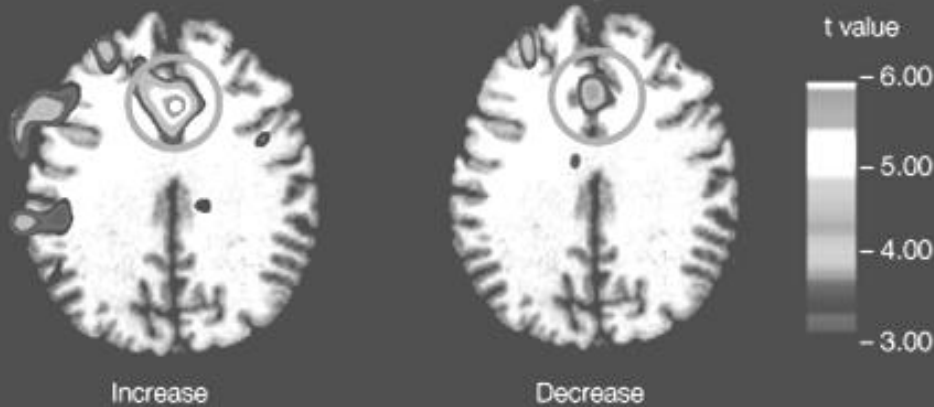
Vitamines
Diets
Herbs
Homéopathy
Aromathérapie



situation „thérapie“:
1 patient sur 5 souffre
de crises de migraine

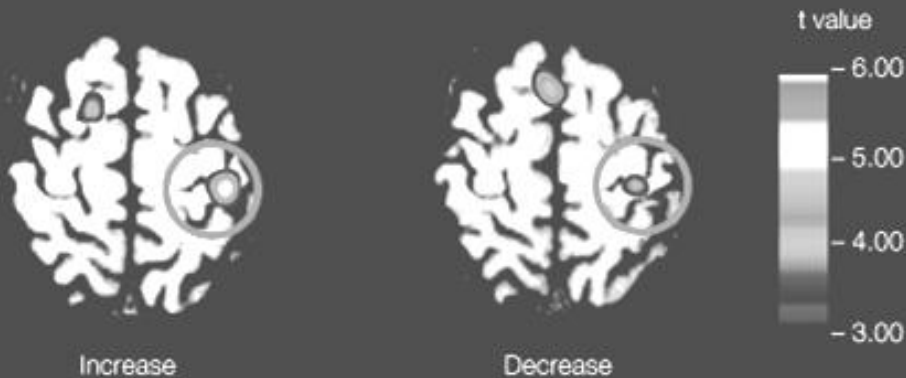
Effets de l'hypnose sur la douleur

A Hypnotic modulation of pain unpleasantness



Cortex cingulaire antérieur

B Hypnotic modulation of pain Intensity

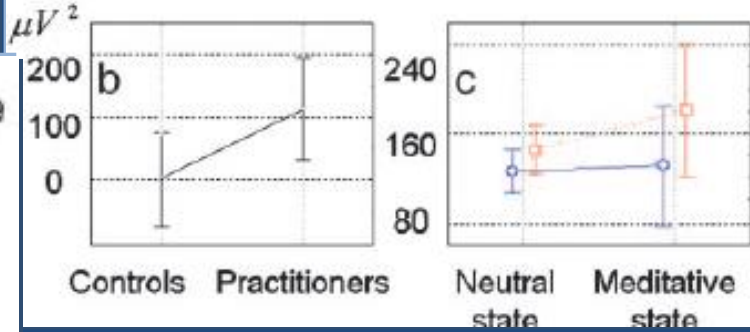
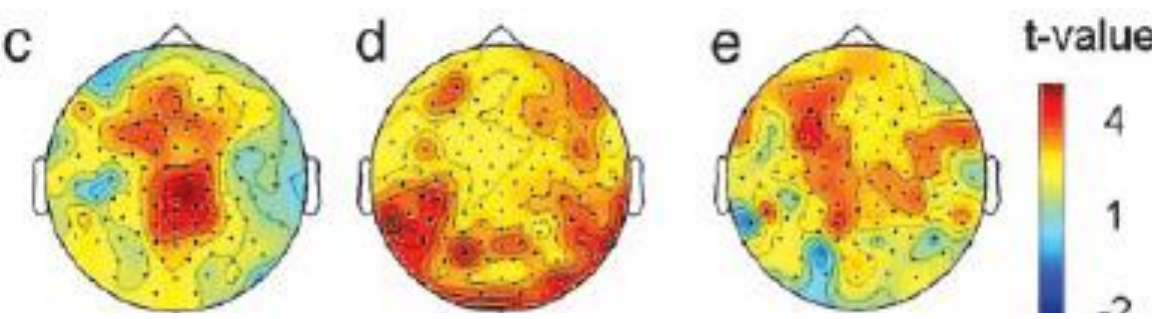
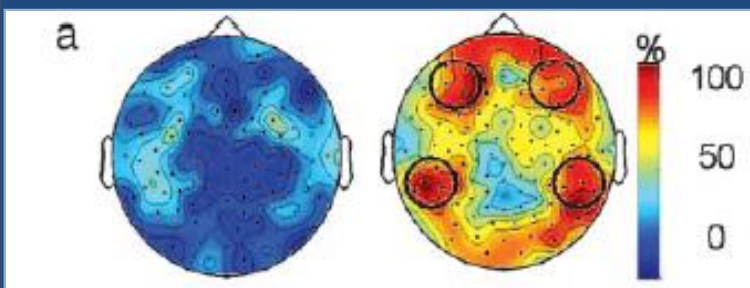
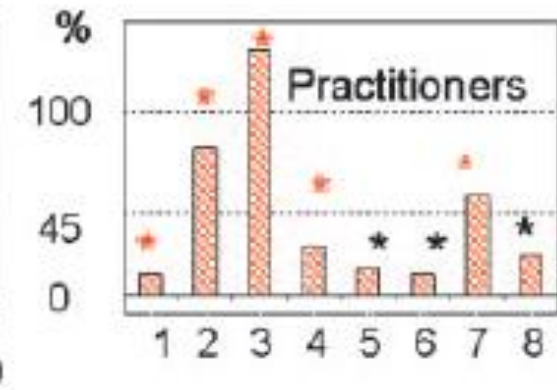
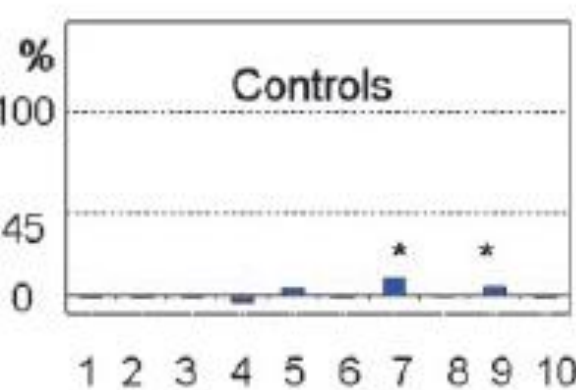


Cortex somatosensoriel

Aussi réduction d'amplitude des potentiels 300ms après le stimulus (P300)

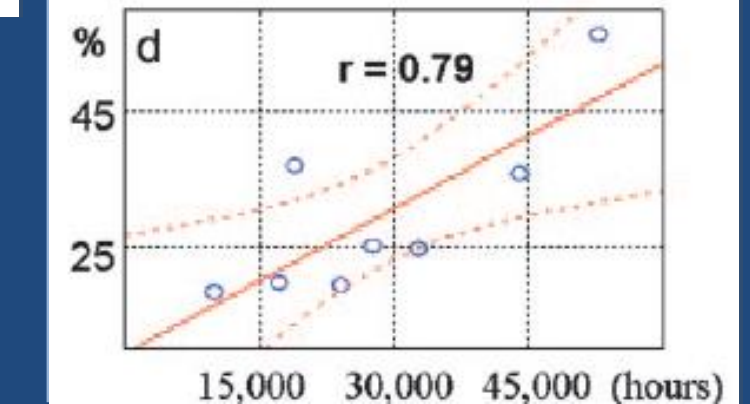
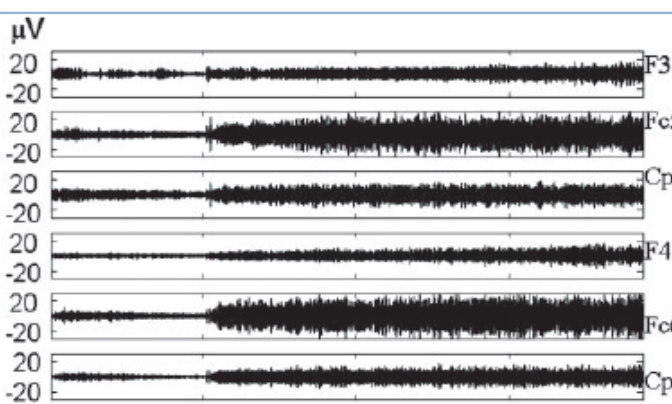
Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice

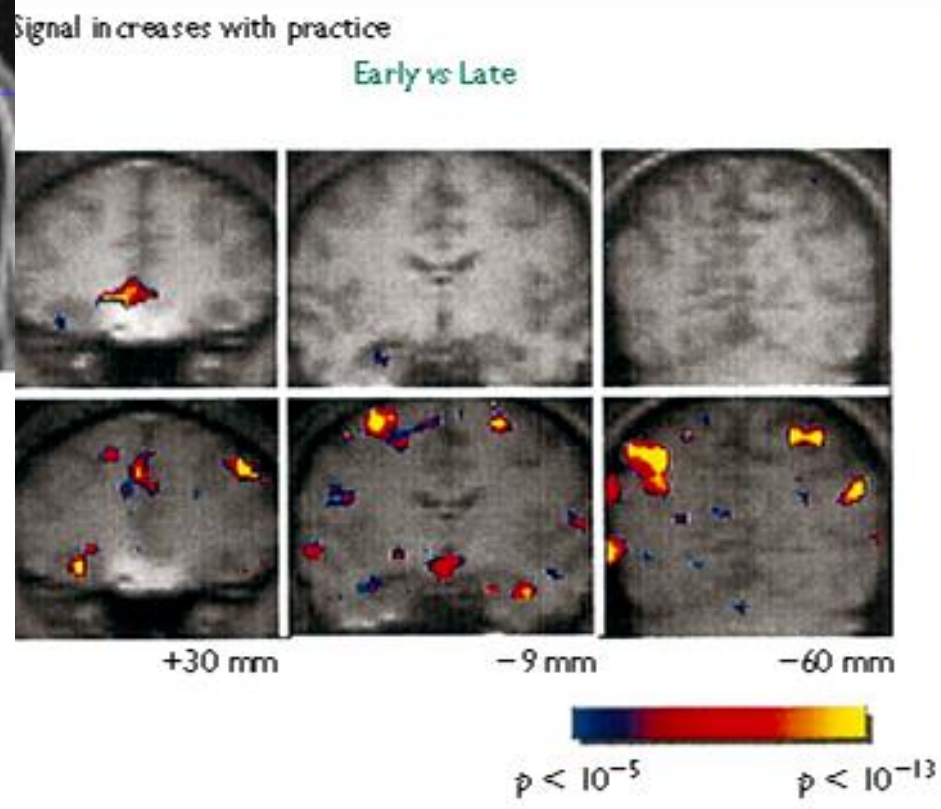
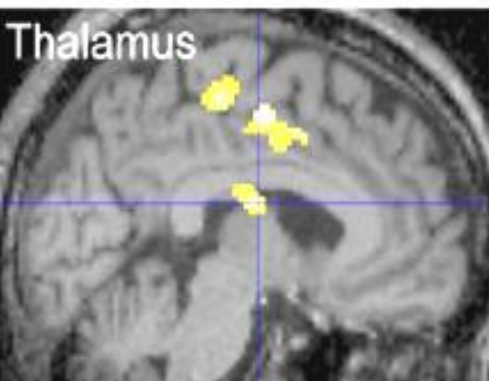
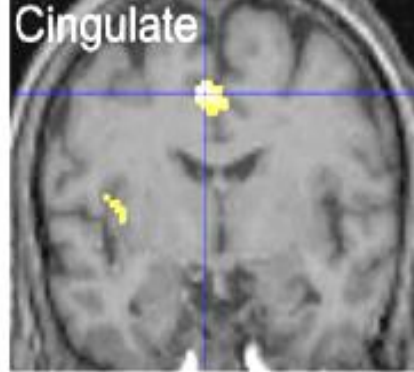
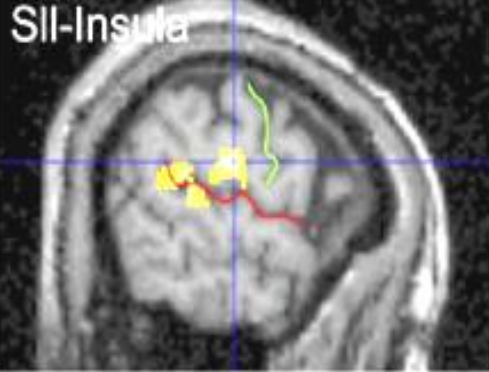
Antoine Lutz^{*†}, Lawrence L. Greischar^{*}, Nancy B. Rawlings^{*}, Matthieu Ricard[‡], and Richard J. Davidson^{*†}



Différence des activités Deltas entre pratiquants et novices

Stade initial Durant la méditation Après la méditation





Activation:

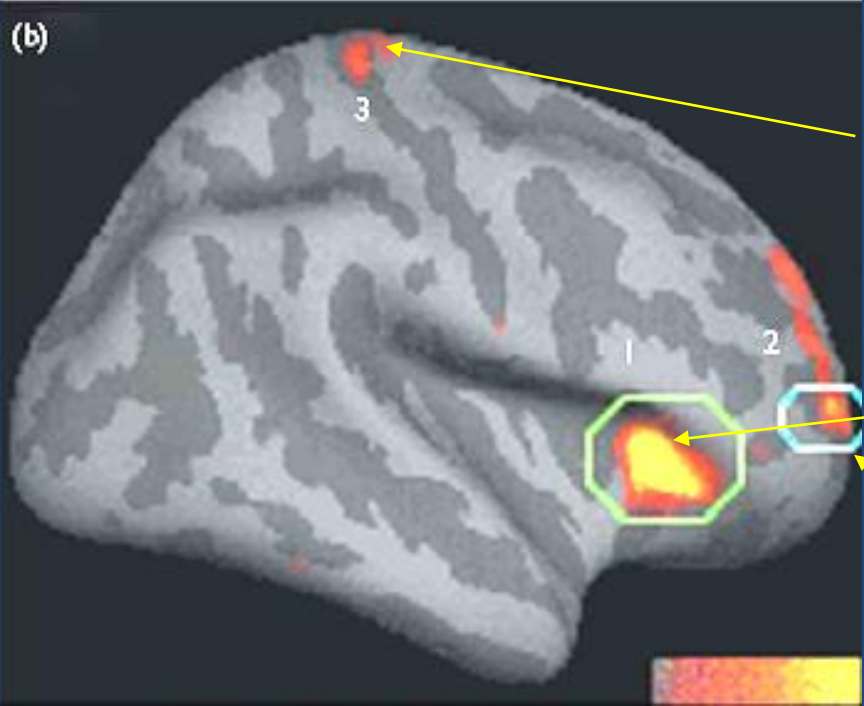
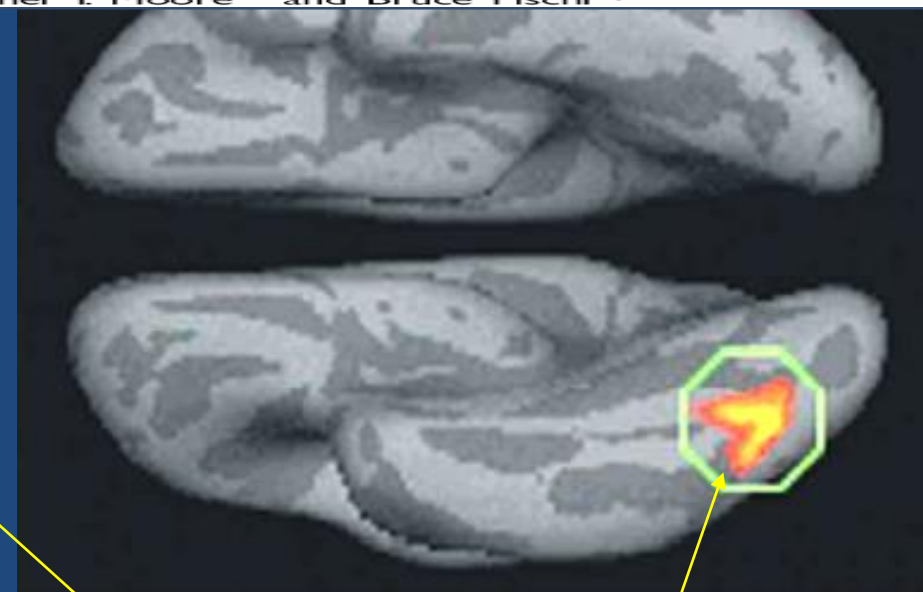
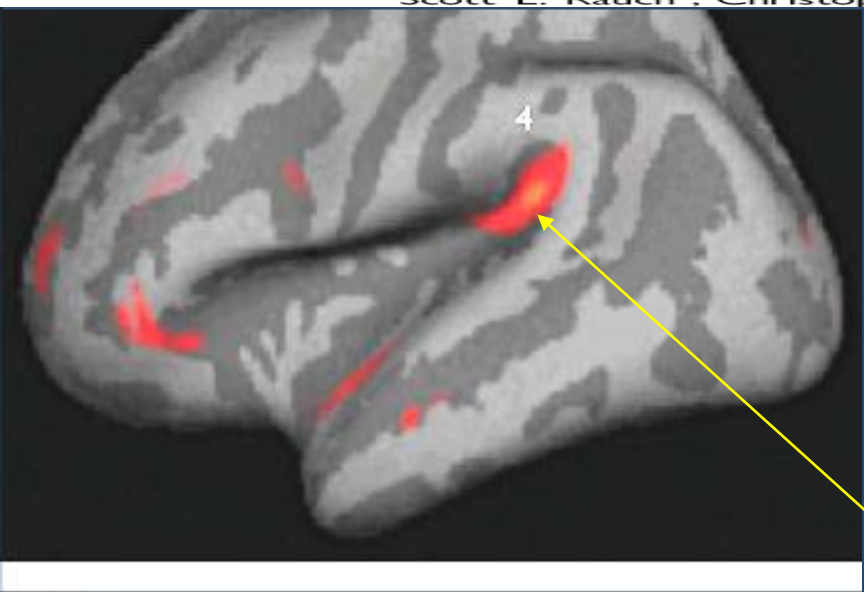
- Putamen
- Mesencephalon
- Anterior cingulate cortex,**
- Hippocampic and parahippocampic regions
- Thalamus

Activation with training:

- Prefrontal regions**
- Somatosensory cortex**
- Pré- and postcentral gyri,
- Hippocampic and parahippocampic regions

Meditation experience is associated with increased cortical thickness

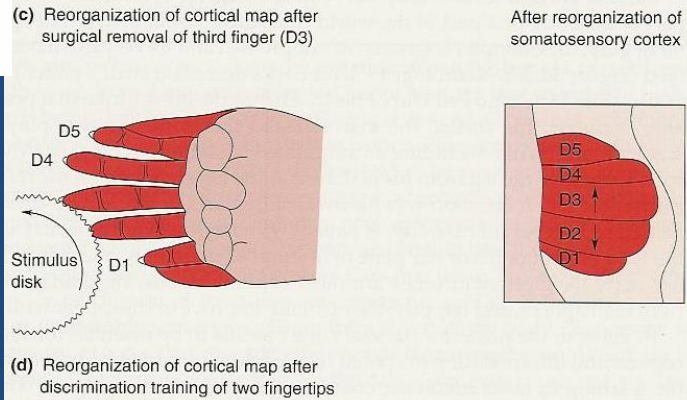
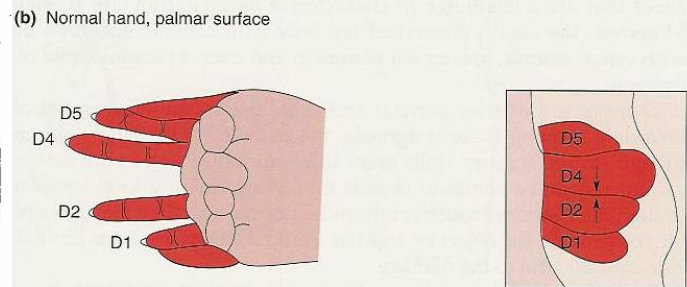
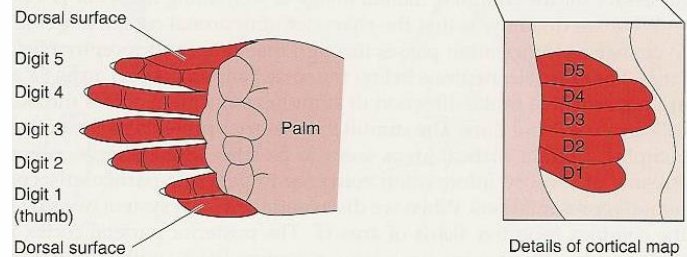
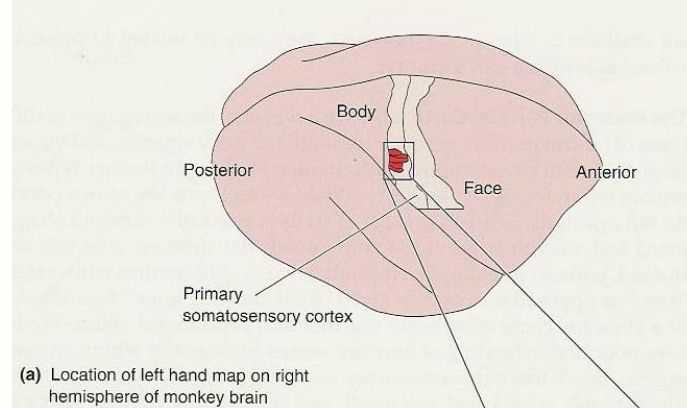
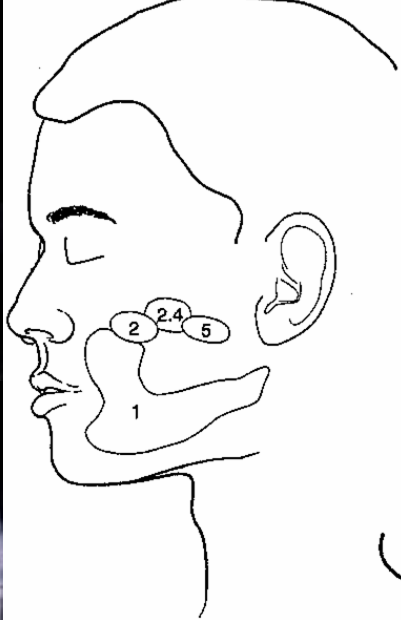
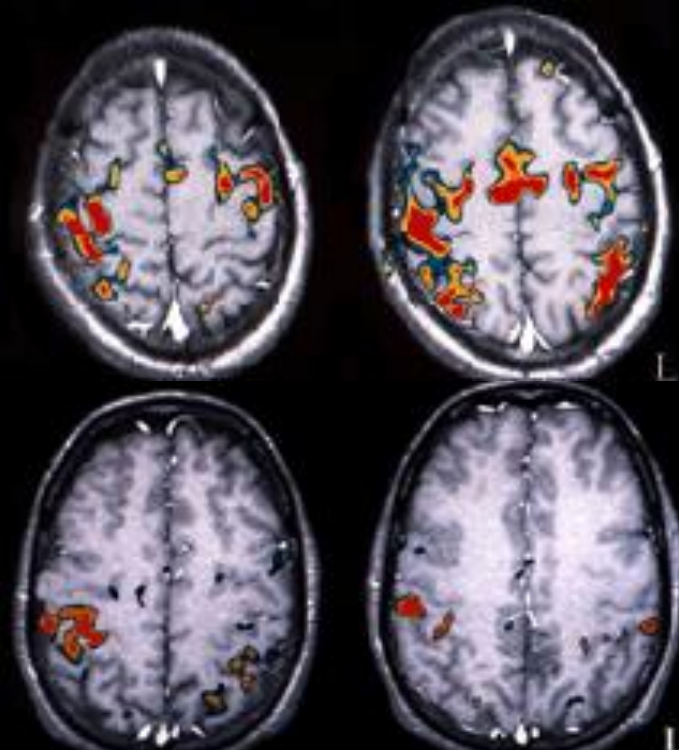
Sara W. Lazar^a, Catherine E. Kerr^b, Rachel H. Wasserman^{a,b}, Jeremy R. Gray^c, Douglas N. Greve^d, Michael T. Treadway^a, Metta McGarvey^e, Brian T. Quinn^d, Jeffery A. Dusek^{f,g}, Herbert Benson^{f,g}, Scott L. Rauch^a, Christopher I. Moore^{h,i} and Bruce Fischl^{d,j}



Cortex auditif
Cortex somatosensoriel

Cortex visuel temporo-occipital
« site de l'expérience de la méditation » ?

Insula
Aire Brodmann 9-10



L'HIPPOCAMPE DES CHAUFFEURS DE TAXI LONDONIENS



Cortical plasticity

Il existe des phénomènes pathophysiologiques distincts dans le cadre de la migraine.

Mécanismes inflammatoires

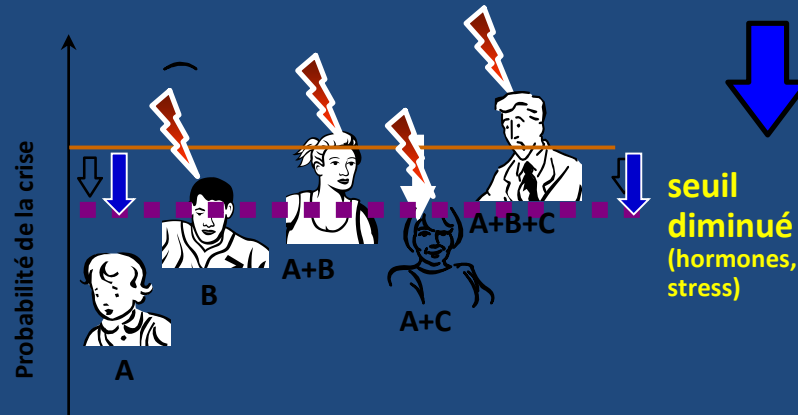
Changements biochimiques

Diminution du seuil de sensibilité cortico-sous cortical

Système trigemino-vasculaire

Diminution des réserves énergétiques mitochondriales

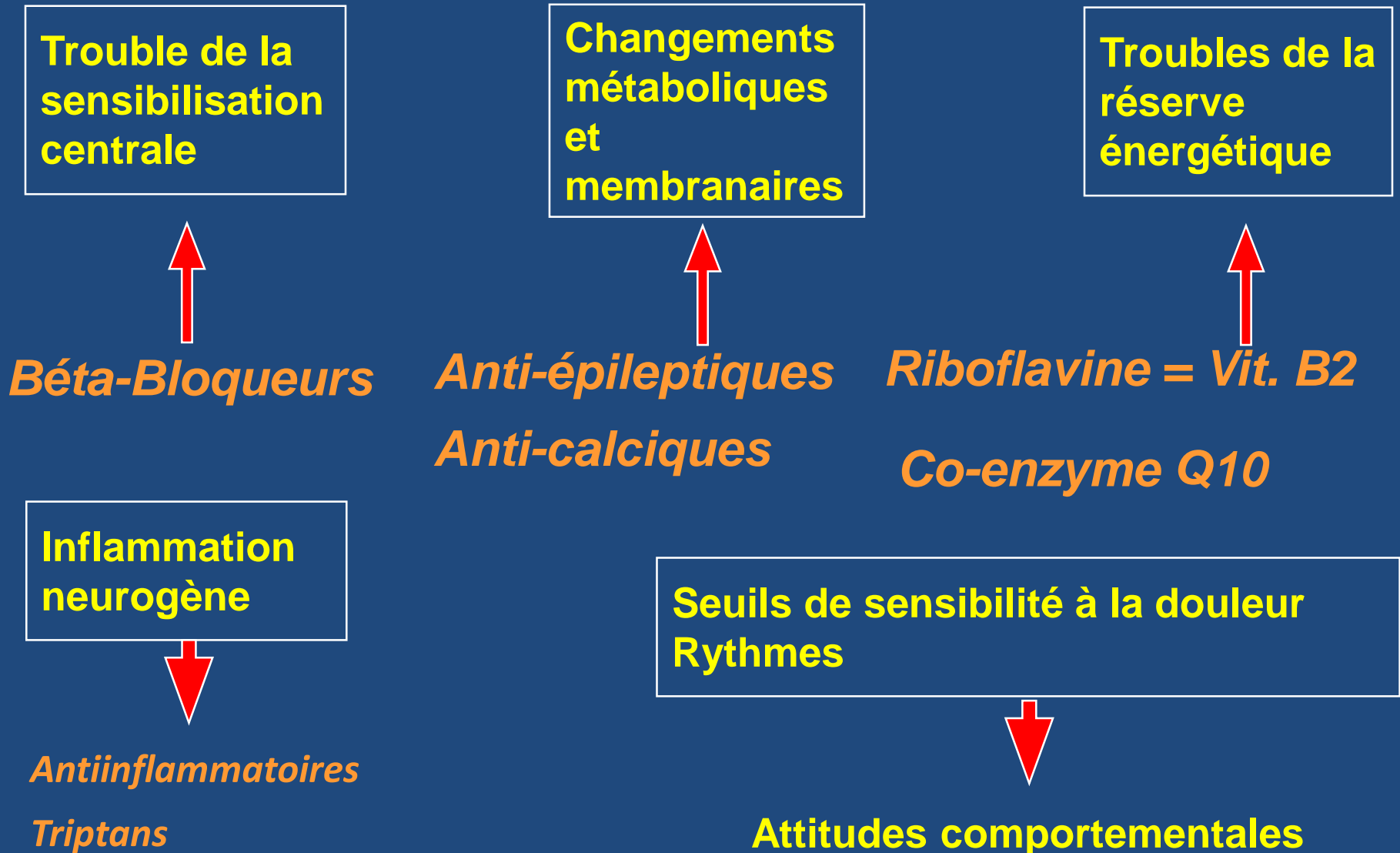
Systèmes centraux modulation de la douleur



Neurophysiologie

Spectroscopie IRM

Impacts thérapeutiques possibles





Questions ????