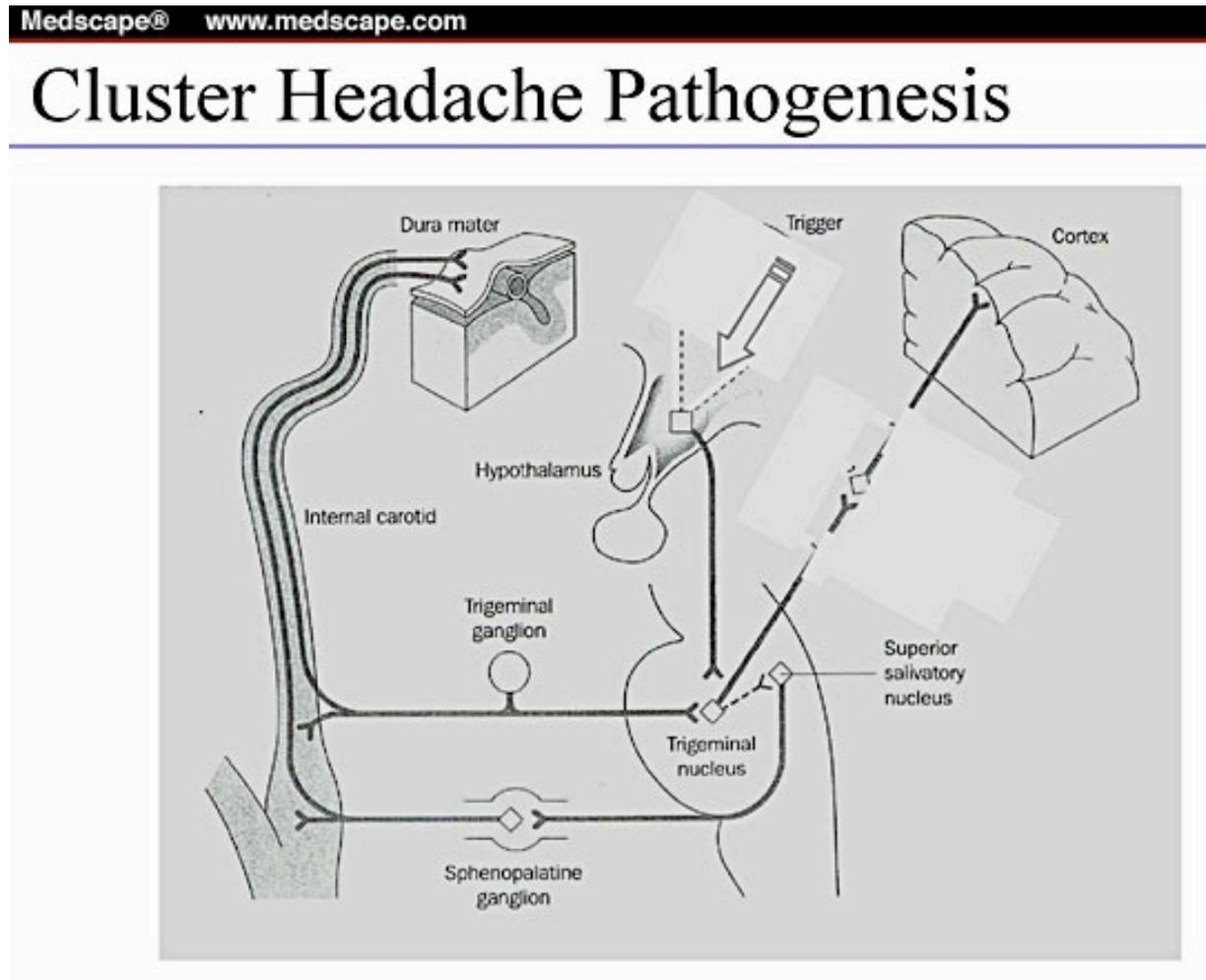


## **Algies Vasculaires de la Face (suite)**

Eric Belot  
1<sup>er</sup> janvier 2007

## Principaux mécanismes physiopathologiques en action dans l'AVF

Plusieurs publications évoquent des hypothèses passant du rôle de l'axe HH, des neuromédiateurs, de l'activation des systèmes sympathiques et para sympathiques et de la génétique sans converger vers des certitudes scientifiquement prouvées.



C'est pourquoi nous préférons rapporter les propos de plusieurs auteurs.

« De nombreux travaux rapportent des modifications du tonus vasculaire dans le territoire carotidien, des modifications de la sécrétion de neuromédiateurs ainsi qu' un dysfonctionnement de l'hypothalamus postérieur au cours de la crise. Ces résultats suggèrent la survenue d'un dysfonctionnement explosif du système trigémino-vasculaire dans la région du sinus caverneux qui prendrait naissance au niveau du système nerveux central.

Concomitante d'une augmentation du taux de sérotonine locale, une vasodilatation localisée lors des crises a été montrée par artériographie carotidienne, angio-IRM et doppler transcranien.

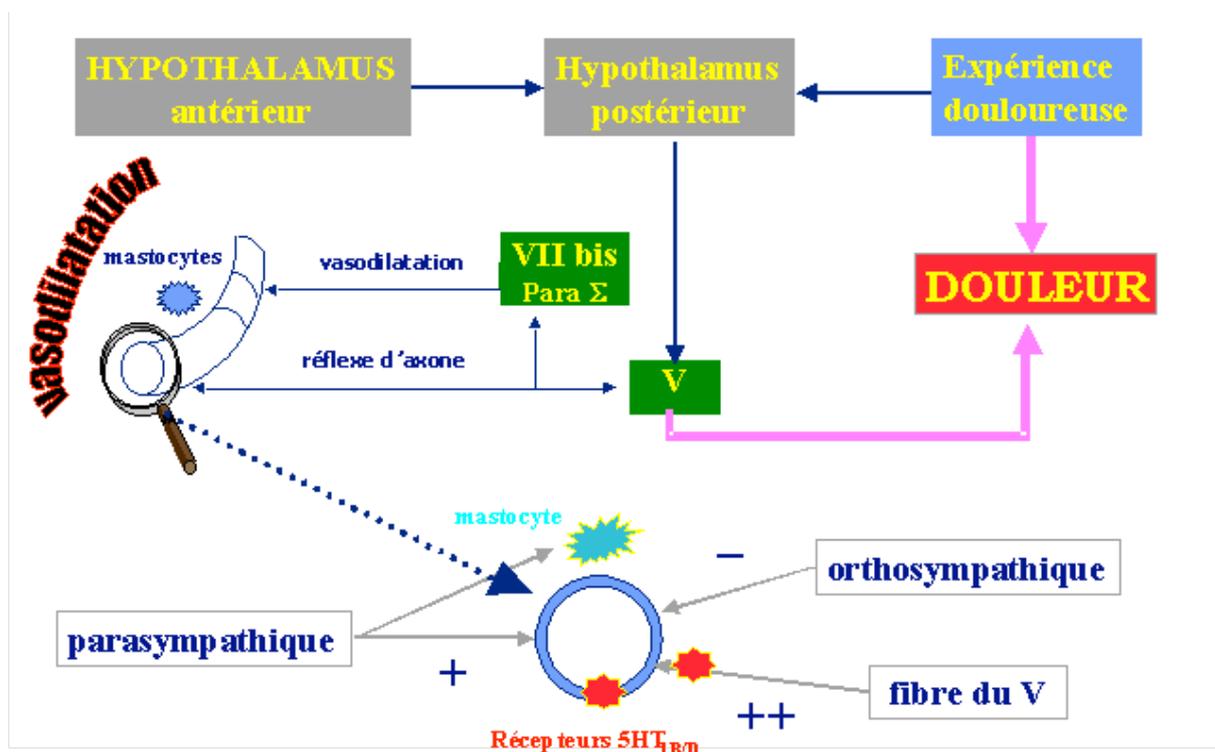
L'augmentation du taux plasmatique de *calcitonin gene-related peptide* ( CGRP, vasodilatateur) et de *vasoactive intestinal peptide* (VIP, rôle dans la régulation de cellules immunitaires) dans la circulation jugulaire homolatérale lors d'une crise spontanée ou provoquée par la trinitrine suggère une activation initiale du système trigémino-vasculaire et une activation réflexe du système parasympathique. La clinique suggère la coexistence d'une hypoactivité sympathique lors des crises, dont l'association à l'hyperactivité parasympathique et trigémino-vasculaire a été récemment modélisée expérimentalement. La réaction inflammatoire transitoire et récurrente du sinus caveux proposée par certains auteurs pourrait s'inscrire dans un tel mécanisme. Elle serait consécutive à augmentation de la sécrétion du *nerve growth factor* (NGF) (agent protecteur contre la mort neuronale) et de sa libération périvasculaire lors d'épisodes d'hypoactivité sympathique et d'hyperactivité parasympathique.

Les anomalies des rythmes de sécrétion de la mélatonine, du cortisol, de la prolactine et de la testostérone constatées chez les patients pendant et en dehors des périodes de crises suggèrent l'existence d'une altération des rythmes biologiques. L'hypothèse d'un dysfonctionnement de l'hypothalamus antérieur, siège de l'horloge biologique, semble confortée par le caractère saisonnier des périodes douloureuses et par l'effet prophylactique des sels de lithium.

Les données récentes de l'imagerie fonctionnelle (PET Scan; IRM fonctionnelle) montrant une activation de l'hypothalamus postérieur homolatéral lors des crises confortent l'hypothèse d'un dysfonctionnement initial du système nerveux autonome au niveau hypothalamique postérieur, dont le déclenchement pourrait être rythmé par l'hypothalamus antérieur. »

## LES ALGIES VASCULAIRES DE LA FACE

G. CUNIN\* , G. MICK \*\* \*Centre de Diagnostic et de Traitement de la Douleur, Hôpital LARIBOISIERE, Paris \*\*Centre de Traitement de la Douleur, Hôpital NEUROLOGIQUE, Lyon



« L'étiologie de l'algie vasculaire de la face est toujours inconnue et sa modélisation physiopathologique reste hypothétique. Néanmoins, considérant les caractéristiques cliniques de cette affection, le système trigémino-vasculaire, les afférences céphaliques du système nerveux autonome et l'hypothalamus sont les trois structures qui sont probablement impliquées dans cette physiopathologie. Le système trigémino-vasculaire et les afférences céphaliques du système nerveux autonome constitueraient un système effecteur dont la mise en jeu se traduirait essentiellement par une activation trigémino-parasympathique reposant sur des réflexes trigémino-parasympathiques intégrés au niveau du tronc cérébral. Cet effecteur serait sous le contrôle d'un générateur situé dans l'hypothalamus inféro-postérieur au niveau duquel des anomalies tant fonctionnelles (activation en tomographie d'émission de positrons) qu'anatomiques (augmentation de volume en résonance magnétique avec morphométrie basée sur le voxel) ont été mises en évidence. Ce modèle physiopathologique neurovasculaire pourrait être précisé par les données récentes de la recherche expérimentale et clinique : implication de la neuromédiation sérotoninergique, implication de la voie du monoxyde d'azote, possible susceptibilité génétique. »

LANTERI-MINET M

Physiopathologie de l'algie vasculaire de la face (Pathophysiology of cluster headache)

*Revue / Journal Title*

*Revue neurologique (Rev. neurol.) ISSN 0035-3787 CODEN RENEAM*

*Source / Source*

*2003, vol. 159, n°12, pp. 1113-1124 [12 page(s) (article)] (2 p.3/4)*

« HYPOTHALAMIC INVOLVEMENT The symptom remission periods appear bizarre and unpredictable, with healthy intervals ranging from a minimum of two months to several years. This anomalous feature, which constantly distinguishes cluster headaches, has always been the object of research studies and continues to be an open issue allowing for data and hypotheses which increasingly point at an involvement of the brain structures that have to do with the regulation of the neuroendocrine rhythms. The seasonal regularity with which the cluster periods reoccur and, above all, the rhythmicity of the painful fits which occur at specific times of the day and of the night has led to the hypothesis of an involvement of the biological clock located in the hypothalamus, which is also confirmed by the rhythmical alterations detected by our group in the prolactin and cortisol levels and by the results of the studies conducted on the rhythm of melatonin. In 1998, the German neurologist Arne May detected, through PET, that during the pain fit, homolaterally to the pain, an activation of hypothalamic cells occurred and, the following year, through functional magnetic resonance, he demonstrated that in that very area an alteration of neuronal density also occurs. Therefore, on the whole, this research approach has led to the identification of a possible brain target for the treatment of cluster headaches. Last year, our group published on the New England Journal of Medicine the results of a trial study which, for the first time, demonstrated the effectiveness of a stereotaxic neurosurgical technique, called deep brain stimulation, which controls cluster headache fits which do not respond to pharmacological treatment, through the implant of an electrode in the rear hypothalamus area. The treatment consists in a stereotaxic inhibitory stimulation of the hypothalamic area during the active phase of the disease. This operation should be limited to cases to be selected through careful clinical investigation and a strict assessment protocol. The first implant was carried out on 14 November 2000 in a patient who for a long time had enjoyed no benefit from usual prophylactic therapies. All the other patients subsequently subject to this technique also suffered from untreatable chronic cluster headache and had responded to no prophylactic treatment (verapamil, lithium, prednisone, intravenous desametasone, indomethacin, metisergide, valproic acid, etc.).

DEEP BRAIN STIMULATION In the rear hypothalamus nucleus, the surgeon implants a microelectrode which, in all likelihood, exerts an inhibitory function on the neuronal hyperactivity of the cluster phase. The technique, besides fully controlling pain, has proved to be absolutely safe; however it should only be implemented on patients on whom total ineffectiveness or non-response to

pharmacological treatment has been proved with reasonable certainty. As a rule these patients, besides suffering of course from a chronic form, need to meet the following requirements: 1. Have a strictly unilateral cephalalgia; 2. Display complete refractoriness to medical therapy or clinically significant contraindications to pharmacological treatment; 3. Not suffer from personality disorders. The deep brain stimulation method has already been used for some time in the treatment of various other conditions, such as for instance in the field of movement disorders, of Parkinson's Disease or of peripheral pain, where the stimulating electrode is positioned in the periaqueductal grey (PAG) area, whereas with central pain, the ventroposterolateral (VPL) thalamus area is used. The choice of the rear hypothalamus area for the treatment of chronic cluster headache was based on the findings of neuroimaging and clinic neuroendocrinology studies, which have led us to the hypothesis that the rear hypothalamus area was a more accurate target for deep brain stimulation treatment. Over the last ten years, this technique has proved safe, with very rare side effects and a negligible mortality rate, with the further advantage of a possible complete reversibility of the operation. At over two years' distance, we have observed a persistent effectiveness without side effects, and to date 6 additional patients suffering from untreatable chronic cluster headache have been subject to this operation. All these patients have displayed a gradual reduction of the crises up to their full disappearance, without suffering from side effects and with the recovery of a quality of life which had previously been very bad. »

**Gennaro Bussone**

*Primario Neurologo dell'Unità Operativa "Cefalee e malattie cerebro vascolari" Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta Milano*

<http://www.cesil.com/leaderforchemist/articoli/inglese/bussoneing/bussoneing.htm>

## Principaux traitements décrits dans l'AVF

En rouge, figurent les traitements ayant prouvé, au travers d'études cliniques méthodologiquement validées, leur efficacité.

La classification (ne rouge, en dessous du nom du traitement) décrite au second chapitre.

En italique, la molécule active en DCI; dans la colonne de gauche, le traitement ; dans la colonne de droite, le mécanisme d'action.

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Oxygène</b><br/><b>C2, C4</b></p>                                | <p>La respiration d'oxygène sous une pression partielle supérieure à 1 atmosphère (oxygénothérapie hyperbare) a pour but d'augmenter de façon importante la quantité d'oxygène dissous dans le sang artériel approvisionnant directement les cellules. Il y aurait un lien entre l'O<sub>2</sub> et l'action de la sérotonine dans la douleur</p>                       |
| <p><i>O<sub>2</sub></i></p>  |   |
| <p><b>Imiject</b><br/><b>C4</b></p>                                    | <p>Agoniste sélectif du récepteur 5-hydroxytryptamine-1 (5HT<sub>1d</sub>) sans effet sur les autres sous-types de récepteurs 5HT (5HT<sub>2</sub> à 5HT<sub>7</sub>). Les récepteurs vasculaires 5HT<sub>1d</sub> sont localisés principalement au niveau des vaisseaux sanguins crâniens et induisent une vasoconstriction. Inhibition de l'activité du Trijumeau</p> |
| <p><i>Triptan</i></p>  |   |
| <p><b>Isoptine</b><br/><b>C1, C2, C3</b></p>                           | <p>Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique, c'est-à-dire qu'il diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions. Le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles.</p>    |
| <p><i>Vérapamil</i></p>  |   |
| <p><b>Lidocaïne</b><br/><b>C4</b></p> <p><i>Anesthésique local</i></p> | <p>Anesthésie au niveau du ganglion sphéno-palatinal</p>  |
| <p><b>Solupred 20 mg</b><br/><b>C3</b></p>                             | <p>Action anti inflammatoire; dépression du système immunitaire; effet métabolique; action sur la concentration en Sérotonine dans le cerveau. Action feedback sur l'hypothalamus?</p>  |
| <p><i>Corticoïde</i></p>   |   |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Altim</b><br/><b>C3</b></p>  | <p>Action anti inflammatoire; dépression du système immunitaire; effet métabolique; action sur la concentration en Sérotonine dans le cerveau.<br/>Action feedback sur l'hypothalamus?</p>  |
| <p><i>Corticoïde retard</i></p>  |   |
| <p><b>Désernil</b><br/><b>C2, C3</b></p> <p><i>Methysergide: dérivé ergotamine (ergot de seigle)</i></p> | <p>Agoniste compétitif de la Sérotonine</p>   |
| <p><b>Dihydroergotamine</b><br/><b>C4</b></p> <p><i>Mesilate de Dihydroergotamine</i></p>                | <p>Au niveau du système carotidien extracrânien, une action agoniste partielle (stimulation), notamment sur les récepteurs sérotoninergiques; Une action agoniste partielle au niveau des récepteurs alpha-adrénergiques vasculaires, action plus marquée sur la circulation veineuse ; il a été montré que l'effet vasoconstricteur peut être en partie attribué à la synthèse d'une substance « prostaglandine-like ». A doses élevées enfin, la dihydroergotamine se comporte comme un bloqueur des récepteurs alpha-adrénergiques et sérotoninergiques.</p>   |
| <p><b>Téralithe</b><br/><b>C2(chronique)</b></p> <p><i>Carbonate de Lithium</i></p>                      | <p>Régulateur du Glutamate qui est un neurotransmetteur</p>   |
| <p><b>Laroxyl</b><br/><b>C2,C4</b></p> <p><i>Amitriptyline (DCI) chlorhydrate</i></p>                    | <p>Antidépresseur, inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine (Code ATC : N06AA09).<br/>Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée.<br/>L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule.</p>   |
| <p><b>Epitomax</b><br/><b>C2(Chronique)</b></p>  | <p>Le topiramate diminue la fréquence à laquelle les potentiels d'action sont générés lorsque les neurones sont soumis à une dépolarisation soutenue, témoin d'un blocage état-dépendant des canaux sodium voltage-dépendants.<br/>Le topiramate augmente la fréquence d'activation des récepteurs GABA-A par l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) ainsi que la capacité du GABA à induire l'influx des ions chlore dans les neurones. Cet effet n'est pas bloqué par le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines.<br/>Le topiramate antagonise faiblement l'activité excitatrice du glutamate au niveau des récepteurs de type kainate/AMPA. Il n'a pas d'effet apparent au niveau des récepteurs de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA).</p> |

|  |  |
|--|--|
| <i>Topiramate, anti épileptique</i>              |  |
| <b>Indocid<br/>C2,C4</b>                         | <p>L'indométacine est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des indoliques, et possède les propriétés suivantes :<br/> activité antalgique, activité anti-inflammatoire, activité antipyrétique, inhibition des fonctions plaquettaires.<br/> L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.</p>  |
| <i>AINS</i>                                      |  |
| <b>Célebrex</b>                                  | <p>Le célécoxib est un inhibiteur oral, sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines</p>  |
| <i>Anti inflammatoire inhibiteur de la COX2</i>  |  |
| <b>Effort physique</b>                           | <p>L'hyperventilation entraîne une augmentation de l'oxygénation (pression partielle en O<sub>2</sub>) du sang et de l'oxygénation dans les tissus (mécanisme proche de celui de l'O<sub>2</sub>)</p>  |
| <b>Ingestion d'eau</b>                           | <p>Effet feedback?</p>   |
| <b>Mélatonine</b>                                | <p>Melatonin mechanisms are related to headache pathophysiology in many ways, including its anti-inflammatory effect, toxic free radical scavenging, reduction of proinflammatory cytokine up-regulation, nitric oxide synthase activity and dopamine release inhibition, membrane stabilization, GABA and opioid analgesia potentiation, glutamate neurotoxicity protection, neurovascular regulation, serotonin modulation, and the similarity of chemical structure to that of indomethacin. Il y aurait un essai clinique en double blind positif.</p> |
| <b>Champignons hallucinogènes</b>                | <p>The hallucinogenic substances are close enough to serotonin in structure that they fool serotonin receptors into bonding with them</p>  |
| <b>Taurine</b>                                   | <p>La taurine est naturellement présente dans le corps de l'homme . Elle est fournie durant des efforts physiques importants pour réduire l'effet des toxines.</p>   |
| <i>Acide aminé acide 2-aminoethanesulfonique</i> |  |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Red Bull</b></p>   | <p>Rôle de la Taurine et de la Caféine.</p>  |
| <p><i>Sucre, Taurine, Caféine, Vit B6, B12, autres vitamines, acide nicotinique, acide pantothénique, Glucuronolactone</i></p>                                 |  |
| <p><b>Kudzu</b></p> <p><i>Pueraria Lobata</i></p>  | <p>Possible rôle sur les neurotransmetteurs: Serotonine, Gaba, Glutamate</p>   |
| <p><b>5 HTTP</b></p> <p><i>5 Hydroxytryptophan; Griffonia simplicifoli</i></p>   | <p>Possible action par élévation du taux de Sérotonine.</p>  |
| <p><b>Cafféine</b></p> <p><i>Alcaloïde de même type que la morphine; les alcaloïdes sont des composés organiques azotés et basiques tirés des végétaux</i></p> | <p>Compression des vaisseaux sanguins du cou.</p>  |
| <p><b>Botox</b></p> <p><i>Toxine botulique de type A</i></p>   | <p>La toxine botulinique de type A est produite par Clostridium botulinum. Elle bloque la libération d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire, entraînant une dégénérescence des terminaisons nerveuses et donc une paralysie. Après un certain temps, la formation de nouvelles terminaisons rétablit une conduction normale.</p> |

## **Feverfew**

Aurait une action inhibitrice sur la Sérotonine et les Prostaglandines

*Tanacetum parthenium; syn.  
Chrysanthemum parthenium  
(L.) Pers., Pyrethrum  
parthenium Sm*

## **Ginger**

Actions anti oxydantes?

*Zingiber Officinale.  
Sesquiterpenoids avec (-)-  
zingiberene comme principal  
constituant. D'autres  
sesquiterpenoids (□-  
sesquiphellandrene, bisabolene  
et farnesene) et, en petite  
quantité monoterpenoid (□-  
phelladrene, cineol, and citral).*

## **Avlocardyl**

Bêta-bloquant: l'absence d'activité bêta-bloquante bêta-1  
cardiosélective, un effet antiarythmique, l'absence de pouvoir agoniste  
partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

*Béta bloquant*

|  |   |
|--|---|
| <p style="text-align: center;"><b>Mg</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Ion Mg<sup>++</sup></i></p> <p style="text-align: center;"><b>Méditation</b></p><br><p style="text-align: center;"><b>Singulier</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Montélukast; antagoniste aux récepteurs aux leucotriènes</i></p> <p style="text-align: center;"><b>Telfast</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Anti H1</i></p> <p style="text-align: center;"><b>Tagamet</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Anti H2</i></p> <p style="text-align: center;"><b>Zyprexa</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Olanzapine</i></p> | <p>Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire. Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire (sérotonine, autres neurotransmetteurs, synthèse et libération du NO, récepteurs NMDA) et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques. Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux.</p> <p>Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes (code ATC : R03DC03). Les leucotriènes sulfidopeptidiques ou cystéinyl-leucotriènes (LTC4, LTD4, LTE4) sont des éicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire ; ils sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles.</p> <p>Antihistaminique d'action rapide et prolongée, agissant sélectivement sur les récepteurs H1 périphériques</p> <p>Antagoniste des récepteurs H2 (A : appareil digestif et métabolisme). La cimétidine est un antisécrétoire gastrique, antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine.</p> <p>L'olanzapine est un agent antipsychotique, un traitement antimaniaque et thymorégulateur avec un large profil pharmacologique sur un certain nombre de récepteurs. Dans les études précliniques, l'olanzapine a montré une affinité pour certains récepteurs (K<sub>i</sub> &lt; 100 nM) tels que les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminergiques D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, muscariniques cholinergiques m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>, alpha<sub>1</sub>-adrénergiques et les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub>.</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>Capsicine</b></p>  | <p>L'olanzapine</p>   |

## **Principales études cliniques en cours**

### **Clinical Trial: Study Of Sumatriptan Succinate Injection Kit In Patients With Migraine or Cluster Headache In Japan**

**Description** ...Study Of Sumatriptan Succinate Injection Kit In Patients With Migraine or Cluster Headache In Japan. ...of migraine or cluster headache attacks in clinical settings to demonstrate the efficacy and to examine patient acceptability simplicity and ...as provided by GlaxoSmithKline Primary Outcomes Headache Relief at 60 minutes Postdose Migraine Headache Relief at 30 minutes Postdose Cluster Headache ...Inclusion criteria Diagnosis of migraine with or without aura or cluster headache according to the International Classification of Headache Disorders ...of moderate or severe headaches per month during the 2 months prior to enrolment Cluster Headache Each attack persisting for ...

**ID document** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00356603>

### **Clinical Trial: Sumatriptan 4 mg Statdose in the Acute Treatment of Cluster Headache**

**Description** ...Patients with both episodic cluster headache as well as chronic cluster headache will be studied. ...Episodic Cluster Headache Chronic Cluster Headache. ...Official Title 4mg StatDose Imitrex for Acute Treatment of Cluster Headache Further study details as provided by Diamond Headache Clinic ...Subject has at least 1 previous cycle of cluster headache if episodic or has been in chronic cluster headache for ...Subjects with episodic cluster headache have a history of continuing to have cluster headaches at least once every other day ...

**ID document** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00399243>

### **Clinical Trial: An Open Label, Double Blind Study Using Consecutive Intravenous Depacon With Oral Depakote ER for the Treatment of Cluster Headaches.**

**Description** ...An Open Label Double Blind Study Using Consecutive Intravenous Depacon With Oral Depakote ER for the Treatment of Cluster Headaches. ...and Depacon Intravenous IV in patients with cluster headaches. Patients who are currently in a cluster cycle will be treated with 2 consecutive days of IV Depacon followed by ...in Combination With Daily Dose of Depakote ER During a Cluster Headache Cycle ...Inclusion Criteria Subjects between the ages of 18 and 65 with a diagnosis of cluster headache episodic or chronic as ...

**ID document** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00203242>

### **Clinical Trial: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study Examining the Use of Topiramate in the Treatment of Cluster Headache**

**Description** ...Topiramate has not been approved by the FDA for the treatment of cluster headache and is experimental for the purposes ...Condition Intervention Phase Cluster Headache Drug Topiramate Phase I MedlinePlus related topics Headache Study Type Interventional Study Design Treatment Randomized ...Topiramate in the Treatment of Subjects With Episodic or Chronic Cluster Headache. ...of cluster headache episodic or chronic as defined by the International Classification of Headache Disorders 2nd edition Subject must have ...Subjects with other headache types are eligible provided the subject is able to differentiate these headaches from cluster headaches. ...

**ID document** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00203190>

### [ISRCTN27362692 - Intranasal zolmitriptan is effective and well tolerated in acute cluster headache](#)

**Description** ISRCTN27362692 Intranasal zolmitriptan is effective and well tolerated in acute cluster headache. ...Zolmitriptan intranasal is more effective than placebo in the treatment of acute cluster headache ...Participants inclusion criteria. Cluster headache with attacks longer than 45 minutes. ...Proportion of patients who have taken active drug with headache relief at 30 minutes ...

**ID document** <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN27362692>

### [Clinical Trial: Occipital Nerve Stimulation to Treat Chronic Headaches](#)

**Description** Clinical Trial Occipital Nerve Stimulation to Treat Chronic Headaches NCT00205894 Advance Bionics ClinicalTrials. ...Condition Intervention Phase Headache Disorders Device bion microstimulate Phase I Phase II MedlinePlus related topics Headache Study Type Interventional Study ...Expected Total Enrollment 20 Study start January 2004 Chronic migraine and chronic cluster headaches are among the most disabling medical ...Direct stimulation of the greater occipital nerve has been shown to alleviate the symptoms of chronic migraine and chronic cluster headaches ...chronic migraine probable chronic migraine and or chronic cluster headache according to the 2004 IHS Classification Criteria 2nd ed. or ...

**ID document** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00205894>

### [Clinical Trial: Intranasal Civamide for Episodic Cluster Headache](#)

**Description** Clinical Trial Intranasal Civamide for Episodic Cluster Headache NCT00069082 Winston Laboratories ClinicalTrials. ...of an episodic cluster headache period compared to placebo medically inactive substance which does not contain any active ingredients. Condition Intervention Phase Episodic Cluster Headache Drug Civamide Zucapsaicin Phase III MedlinePlus related topics Headache Study Type Interventional Study Design ...Multicenter Evaluation of Civamide Zucapsaicin Nasal Solution in the Treatment of Episodic Cluster Headache Further study details as provided by ...Eligible for Study Both Criteria At least 2 year history of episodic cluster headache meeting IHS criteria At least 2 ...

**ID document** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00069082>

### [Clinical Trial: A Phase III Study of Civamide Nasal Solution \(Zucapsaicin\) for the Treatment of Episodic Cluster Headache](#)

**Description** Clinical Trial A Phase III Study of Civamide Nasal Solution Zucapsaicin for the Treatment of Episodic Cluster Headache NCT00033839 Winston ...of Civamide Nasal Solution Zucapsaicin for the Treatment of Episodic Cluster Headache This study has been completed. ...of an episodic cluster headache period compared to placebo medically inactive substance which does not contain any active ingredients. Condition Intervention Phase Episodic Cluster Headache Drug Civamide Zucapsaicin Phase III MedlinePlus related topics Headache Study Type Interventional Study Design ...Evaluation of Civamide Zucapsaicin Nasal Solution in the Treatment of Episodic Cluster Headache Further study details as provided by Winston ...

**ID document** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00033839>

### [Current Controlled Trials - Search the metaRegister of Clinical Trials.](#)

**Description** ...Status Ongoing. Source of record UK Clinical Trials Register. 2795. Intranasal zolmitriptan is effective and well tolerated in acute cluster headache. ISRCTN ...

**ID document** <http://www.controlled-trials.com/mrct/search/2791/10/0/asc//8065/>

### [Clinical Trial: Acute Side Effects in Patients Who Are Undergoing Stereotactic Radiosurgery for Brain Tumors or Other Brain Disorders](#)

**Description** ...brain disorders may help doctors plan treatment and help patients live more comfortably ...Determine the time frame for development and resolution of these complications in these patients ...Patients also complete questionnaires about the side effects they experience from radiosurgery ...PROJECTED ACCRUAL A total of 94 patients will be accrued for this study. ...neuromas Pituitary adenomas Parkinson 's disease Cluster headaches Glomus jugulare Epilepsy Obsessive compulsive disorder Arteriovenous malformations Trigeminal neuralgia Eligible for ...

**ID document** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00255671>

Clinical Trial: A Study of the Effectiveness and Safety of Topiramate for the Prevention of Migraine

**Description** ...Condition Intervention Phase Migraine Vascular Headaches Drug topiramate Phase II MedlinePlus related topics Headache Migraine Study Type Interventional Study Design ...During the study patients will maintain headache and medication records to document the following occurrence and duration of headaches severity ...medication taken to relieve headache pain or symptoms. ...distinguish them from tension-type headaches or other types of head pain general good health. ...the 3 months prior to start of the study or during the baseline pretreatment period patients who have cluster headaches ...

**ID document** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00253175>

A Research Study to Examine the Difference Between Local Anesthetics Alone and Local Anesthetics Plus Steroids in the Treatment of Chronic Headache

**Status:** Completed

**Source of record:** National Institutes of Health (NIH) - randomized trial records held on NIH *ClinicalTrials.gov* website.

Prophylactic Treatment of Episodic Cluster Headache

**Status:** Recruiting

**Source of record:** National Institutes of Health (NIH) - randomized trial records held on NIH website.

## Propositions de programmes de recherche : précliniques et cliniques

Trois sous-ensembles jouent un rôle essentiel :

- l'hypothalamus et le complexe hypothalamo-hypophyse ;
- l'oxygène, reliée ou non à l'activation de la sérotonine ;
- la sérotonine et, plus largement, certains neuromédiateurs ;
- les traitements antalgiques faisant appel à des molécules ou des protocoles non usuels.

1/ **L'hypothalamus** joue un rôle certain, mais pas encore tout à fait élucidé, comme le suggèrent l'activation de l'hypothalamus postérieur homolatéral au cours des crises d'AVF et l'électrostimulation de l'hypothalamus par implantation chirurgicale d'électrodes.

Il est troublant d'observer que certaines expériences thérapeutiques concluantes rapportées par des patients pourraient être en rapport avec l'hypothalamus par effet de rétroaction (feedback), comme :

- l'ingestion massive d'eau (action sur la vasopressine) ;
- la prise de doses importantes de mélatonine ;
- l'efficacité des corticoïdes pris à forte dose ;
- Les essais à partir d'hormones stéroïdes mâle.

A partir de ces constatations, on pourrait suggérer les deux axes de recherche suivants :

**P1** : Etudes des variations temporelles des dosages de différents neuromédiateurs, neurohormones et hormones chez les malades atteints d'AVF (à comparer avec des sujets sains).

**P2** : Etudes cliniques permettant d'évaluer l'efficacité clinique de certaines substances (eau, corticoïdes, mélatonine, prolactine, testostérone, ...) supposées pouvoir agir par effet « feedback » sur l'hypothalamus.

2/ **L'Oxygène** semble, elle aussi, jouer un rôle important sur la symptomatologie de l'AVF :

- oxygénothérapie hyperbar pour « casser », voire prévenir les crises ;
- une activité physique « violente » pourrait « casser » certaines crises (l'hyperventilation induit en effet une augmentation de la pO<sub>2</sub>) ;
- l'altitude, et ses variations, aurait un effet déclenchant de crises chez certains malades (diminution de la pression partielle en O<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>) à tel point qu'elle a été décrite récemment comme une sous-entité clinique.

A partir de ces constatations, et sans savoir exactement par quel mécanisme est sous-jacent (action sur la voie de la sérotonine ou effet vaso constricteur direct), on pourrait proposer les deux axes de recherche suivants :

**P3** : Etudes sur le rôle exact de la pO<sub>2</sub> sur l'AVF.

**P4** : Etude de molécules pouvant augmenter la pO<sub>2</sub> : O<sub>2</sub>, EPO recombinante,...

3/ Une démarche rationnelle à partir de l'identification et de l'étude des **récepteurs, ainsi que des neuromédiateurs**, impliqués dans l'AVF peut mener à la découverte de nouvelles molécules potentiellement efficaces. L'utilisation de bases de données (par exemple BioPrint) permettrait de déterminer une première liste de molécules efficaces sur ces récepteurs tout en permettant de prédire leurs principaux effets secondaires.

A partir de ces constatations, on pourrait proposer les deux axes de recherche suivants :

**P5** : Identification des récepteurs en cause dans l'AVF (littérature, expérimentations, modèles).

**P6** : Screening des molécules de la pharmacopée sur les récepteurs retenus et sélection de 3 à 5 molécules candidates à partir de leur profil d'efficacité pharmacologique et de leur profil d'effets secondaires (le rapport bénéfice risque devant être le plus important possible).

Les molécules sélectionnées devront ensuite être testées in vitro puis in vivo puis, enfin, être testées cliniquement. Ce processus est long, hasardeux et très coûteux.

4/ Les **traitements de la douleur** font l'objet de nombreuses études :

- capsicine ;
- dérivés de cannabis ;
- anesthésiants locaux (lidocaïne par exemple) ;
- protocoles chirurgicaux.

**La toxine botulique** semble avoir prouvé son efficacité chez certains patients. Il reste à le démontrer au travers d'une étude clinique rigoureuse.

Ainsi, on pourrait proposer l'axe de recherche suivant :

**P7** : Etude de la dose utile, du nombre et de la localisation des points d'injection, du rythme d'injection et de l'efficacité de la toxine botulique dans l'AVF.

## **Bibliographie**

### AVF, généralités et physiopathologie :

- Cluster Headaches, Medifocus Guide, update April 12, 2005 (Ch-medifocus.pdf)
- Hemp for Headache : An in-depth historical and scientific review of cannabis in migraine treatment, Ethan Russo (hlcannabis.pdf)
- Algie Vasculaire de la Face, M Navez, CHU St Etienne (avfchustet.pdf)
- Algie Vasculaire de la Face, Orphanet (algieorphanet.pdf)
- AVF : [http://www.samu.asso.nc/Cours\\_douleur/Seminaire\\_4/AVF2000C.htm](http://www.samu.asso.nc/Cours_douleur/Seminaire_4/AVF2000C.htm)
- Étude et rôle des innervations autonomes : [http://www.migraine-cephalee.com/4\\_etude.php](http://www.migraine-cephalee.com/4_etude.php)
- <http://www.neurologies.net/pathologies/contenu/Neuro47clinique.pdf>, par V. Dousset
- <http://www.ionchannels.org/showabstract.php?pmid=15914251>, Neurobiology in primary headaches, L Edvinsson, R Uddman

### Essais cliniques :

- Essais cliniques : (essais cliniques.pdf)
- Sites d'essais cliniques : <http://www.controlled-trials.com/>  
<http://clinicaltrials-dev.ifpma.org/> <http://www.clinicaltrials.gov/>

### Abstracts et publications :

- Abstracts organisés par JD. Pit, (abstracts.pdf)

### Le cerveau :

- Le cerveau à tous ses niveaux : [http://lecerveau.mcgill.ca/flash/index\\_d.html](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/index_d.html)
- Les neuro branchés : <http://neurobranches.chez-alice.fr/>
- Pi, film dont le « héros » est atteint d'AVF : <http://www.imdb.com/title/tt0138704/>
- Cours de neurobiologie de l'Université de Montpellier : <http://schwann.free.fr/>
- Dictionnaire biologique : <http://www.biology-online.org/dictionary.asp>
- Examen neurologique (en américain) :  
[http://medlib.med.utah.edu/neurologicexam/html/home\\_exam.html](http://medlib.med.utah.edu/neurologicexam/html/home_exam.html)

### Base de données de screening :

- BioPrint : <http://www.cerep.fr/cerep/users/pages/Collaborations/Bioprint.asp>