

# CREMA 04.04.18



*« Quel est l'impact thérapeutique du traitement par stimulation magnétique transcrânienne dans le cadre de la prévention des migraines »*

Thùy Châu Phan Thanh et Jonathan Beroud, SMPR

# Vignette clinique (1)

- ♀ 31 ans, mariée, 3 enfants, origine suisse
- **Travail:** femme au foyer
- **Antécédents:**
  - Fracture poignet en 2005
  - Migraine depuis l'enfance
- **Habitudes:**
  - pas de tabac, pas d'OH, pas d'autres substances.
- **Pas de FRCV**
- **Médicaments:**
  - Paracétamol et ibuprofène en R
  - Triptans (Zomig en R)



# Vignette clinique (2)

- **Plainte principale:**
  - Migraine en péjoration depuis quelques mois
  - Fréquence: 2x/mois à 3x/semaine
  - Conséquences sur AVQs
  - Ttt préventif médicamenteux essayé et refusé (trop d'effets indésirables)
- **Demande notre avis sur la stimulation magnétique transcrânienne (technique connue par une de ses voisine)**



# Introduction: migraine

- **En quelques chiffres:**
  - Prévalence: 11% population Suisse, 1 millions de personne <sup>(1)</sup>
  - 6<sup>ème</sup> cause d'incapacité mondiale <sup>(2)</sup>
  - Incidence varie selon âge/sexe
  - Coût en Suisse: 500 millions CHF/an
- **Ttt aigu:**
  - Efficacité sous-optimale, tolérance et adhérence imparfaite
- **Ttt préventif:**
  - <20% compliance parfaite à 1 an <sup>(3)</sup>



➔ **Insatisfaction générale des patients**

(1) OMS, Céphalées, Aide-mémoire N° 277, Avril 2016

(2) Dr E.Davoine et Pr A.Kleinschmidt, Rev Med Suisse 2016; 12 : 1214-9

(3) Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. Cephalalgia 2017; 37: 470-485.

# Migraine: recommandation

- **Introduction d'un ttt préventif se justifie si crise (4):**
  - Fréquentes (>3/mois), sévères, longues et répondant mal aux ttt de crises
  - Efficacité si diminution  $\geq 50\%$ , représente 55% des patients
- **Exemples de ttt médicamenteux (5):**
  - Béta-bloquant: métoprolol, propranolol
  - Anti-dépresseurs: amitriptyline, venlaxine
  - Anti-épileptiques: topiramate, valproate

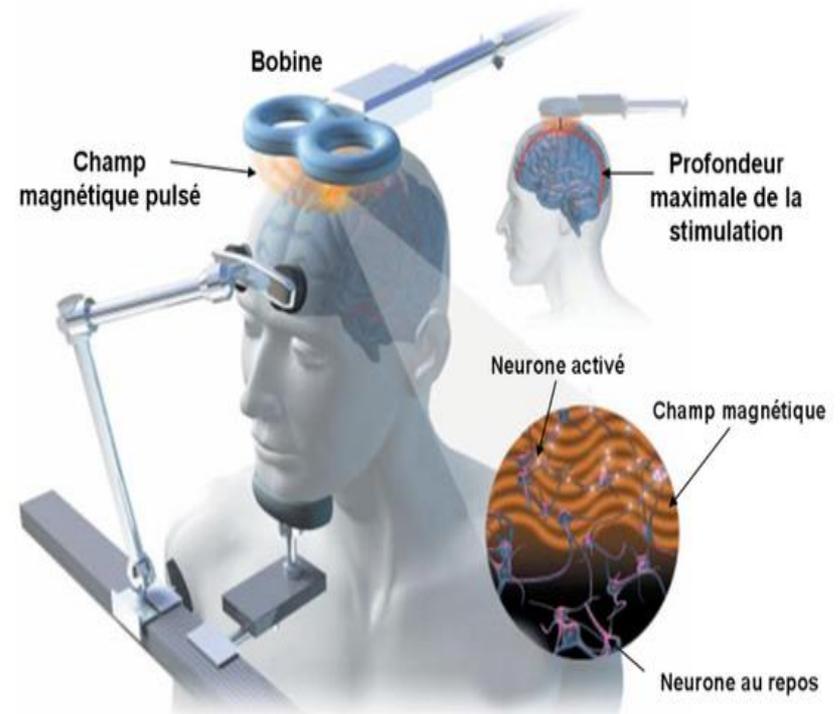


(4) F. Regli A. Dewarrat, Rev Med Suisse 2007; volume 3. 32401

(5) Uptodate (3.18), MD Zahid H Baiwa, Jonathan, H Smith, Preventive treatment of migraine in adults

# Stimulation Magnétique transcrânienne

- Principe: On applique une impulsion magnétique sur le cortex cérébral à travers le crâne au moyen d'une bobine.
- La variation rapide du flux magnétique induit un champ électrique intracrânien.  
=> Loi de Lenz-Faraday
- Ce champ électrique induit localement une dépolarisation neuronale (potentiel d'action)  
=> Propagation le long des axones.
- (source Wikipédia)



# La sTMS dans le ttt aigu de la migraine

Selon Uptodate:

- Traitement approuvé par la FDA pour le ttt aigu des migraines avec aura <sup>(6)</sup>
- sTMS pas inclus dans les recommandation du ttt préventif de la migraine

Que trouvons-nous dans Pubmed?

Outil Capture

Fichier Edition Outils ?

Nouveau

---

NCBI Resources How To Sign in to N

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed stimulation magnetic migraine prevention Search

Create RSS Create alert Advanced

Article types: Clinical Trial, Review, Customize ...

Text availability: Abstract, Free full text, Full text

Publication dates: 5 years, 10 years, Custom range...

Species: Humans, Other Animals

Clear all Show additional filters

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Send to Filters: Manage Filters

Sort by: Best match Most recent

Find related data Database: Select Find items

Search details: stimulation[All Fields] AND ("magnetics"[MeSH Terms] OR "magnetics"[All Fields]) OR "magnetic"[All Fields] AND ("migraine disorders"[MeSH Terms] OR ("migraine"[All

Recent Activity: stimulation magnetic migraine prevention (33), stimulation tramagnetic migraine preventio (126), neurostimulation transmagneticmigraine prevention (119), migraine prevention TMS (7)

**Search results**

Items: 1 to 20 of 33 << First < Prev Page 1 of 2 Next > Last >>

[Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine Prevention in Adolescents: A Pilot Open-Label Study.](#)  
 1. Irwin SL, Qubty W, Allen IE, Patniyot I, Goadsby PJ, Gelfand AA. Headache. 2018 Mar 12. doi: 10.1111/head.13284. [Epub ahead of print] PMID: 29528485 [Similar articles](#)

[A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention \(ESPOUSE Study\).](#)  
 2. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiyyeh N, Charles AC, Goadsby PJ, Lipton RB, Silberstein SD, Gelfand AA, Chiacchierini RP, Dodick DW. Cephalalgia. 2018 Jan 1:333102418762525. doi: 10.1177/0333102418762525. [Epub ahead of print] PMID: 29504483 [Similar articles](#)

[Topiramate modulates trigeminal pain processing in thalamo-cortical networks in humans after single dose administration.](#)  
 3. Hebestreit JM, May A. PLoS One. 2017 Oct 9;12(10):e0184406. doi: 10.1371/journal.pone.0184406. eCollection 2017. PMID: 28991914 **Free PMC Article** [Similar articles](#)

[Occipital transcranial magnetic stimulation discriminates transient neurological symptoms of vascular origin from migraine aura without headache.](#)  
 4. Naeije G, Fogang Y, Ligot N, Mavroudakis N. Neurophysiol Clin. 2017 Sep;47(4):269-274. doi: 10.1016/j.neucli.2017.05.093. Epub 2017 May 29. PMID: 28571630 [Similar articles](#)

Check for updates

Original Article

**Cephalalgia**  
An International Journal of Headache



International  
Headache Society

# **A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study)**

**Amaal J Starling<sup>1</sup>, Stewart J Tepper<sup>2</sup>, Michael J Marmura<sup>3</sup>, Ejaz A Shamim<sup>4</sup>, Matthew S Robbins<sup>5</sup>, Nada Hindiyeh<sup>6</sup>, Andrew C Charles<sup>7</sup>, Peter J Goadsby<sup>8</sup> , Richard B Lipton<sup>5</sup>, Stephen D Silberstein<sup>3</sup>, Amy A Gelfand<sup>9</sup>, Richard P Chiacchierini<sup>10</sup> and David W Dodick<sup>1</sup>**

Cephalalgia

0(0) 1–11



© International Headache Society 2018

Reprints and permissions:

[sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](http://sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

DOI: [10.1177/0333102418762525](https://doi.org/10.1177/0333102418762525)

[journals.sagepub.com/home/cep](http://journals.sagepub.com/home/cep)



# Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de la stimulation magnétique transcrânienne « single pulse » (sTDM) dans le traitement préventif des migraines



# Méthode

- **Etude ouverte observationnelle prospective multicentrique**
- Etude ouverte: le patient et l'expérimentateur connaissent tous deux l'appartenance au groupe
- Observationnelle: le chercheur ne fait qu'observer une population/ un phénomène, sans intervenir sur le cours naturel des choses
- Prospective: le groupe de sujets exposés (Ex: facteurs de risque ou traitement) est suivi pendant une période déterminée et comparé à un groupe contrôle non exposé
- Multicentrique: se déroule simultanément dans plusieurs lieux différents



# Endpoints

**Mesurer, en comparaison d'une baseline (28j initiaux), la diminution du nombre total de jour de migraine.**

**Endpoints secondaires (toujours en comparaison de la BL):**

- Le pourcentage de patient avec une réduction  $\geq 50\%$  du nombre de jour de migraine
- La réduction du nombre de jour ou une médication pour le traitement aigu des migraines a été prise
- La différence du score HIT-6
- La diminution du nombre total de jour de migraine (peu importe l'intensité)

# Groupe de comparaison

- Un groupe placebo a été créé en utilisant les données de 3 études précédente sur des groupes de patients similaires.
  - Deux études sur le Topiramate et une étude avec un stimulateur transcutané supraorbital.
- Le taux de réponse au placebo de ce groupe a été mesuré: -0.63 de jours de moins de migraine sur une période de 28 jours.

# Taille échantillon

- Ce taux de réponse a permis de définir l'objectif de performance de l'étude. (**C'est à dire, avoir plus que 0.63 jours de migraine en moins sur 4 semaines**)
- A partir de là le nombre de sujets nécessaire a pu être calculé en tenant compte d'une perte de 15% des participants:  
=> 109 sujets nécessaires

# Critères d'inclusion

---

## Inclusion criteria

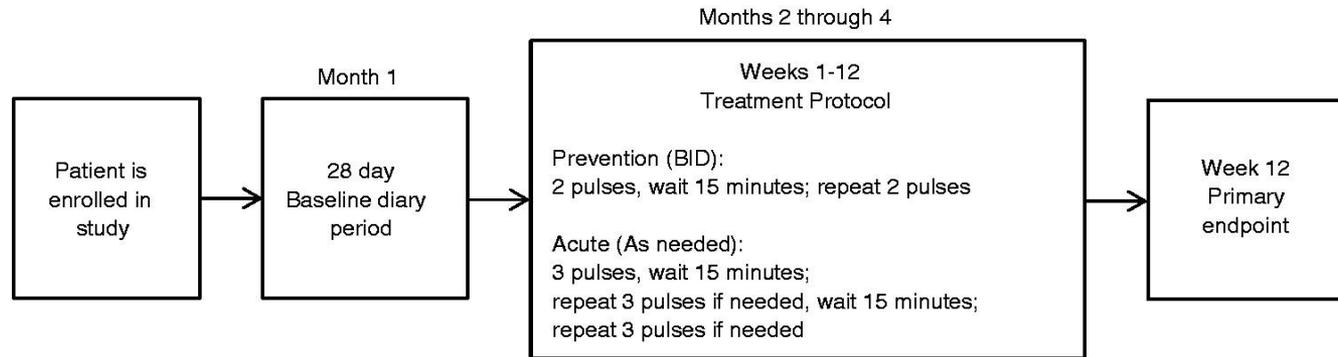
1. Patients 18–65 years of age
2. Patients able to understand and communicate in English
3. Migraine with or without aura
4. 4–25 headache days per month (confirmed by 1-month baseline diary, minimum of five completely headache-free days/month)
5. Understand and willing to provide diary and survey data

## Exclusion criteria

1. Severe co-existing disease having a life expectancy of less than 1 year
  2. Involved in any other clinical trials that have not completed their primary endpoint or that may interfere with the SpringTMS study results
  3. Mental impairment or other conditions which may not allow the subject to understand the nature, significance and scope of the study and to cooperate with the follow-up requirements
  4. Known drug and/or alcohol addiction
  5. Patients with epilepsy or history of seizure
  6. Severe active major depression or major psychiatric illness
  7. Use of other neurostimulation or neuromodulation devices within past month
  8. Use of onabotulinum toxin A within the past 4 months
  9. Extracranial nerve block within past 3 months
  10. Patients with implants containing metal
- 

Patients recrutés de décembre 2014 à mars 2016 dans des cliniques spécialisée dans les migraines.

# Mesures



**Mois 1:** mesure du nombre de base de migraine sur 28 jours pour chaque patients

**Mois 2 à 4:** Application du protocole de soins

**Mois 4:** Le critère d'évaluation principal, soit la réduction moyenne des jours de migraine comparativement à la valeur initiale, a été mesuré au cours de la période de 28 jours incluse dans les semaines 9 à 12.

# HIT-6™ (VERSION 1.1)

This questionnaire was designed to help you describe and communicate the way you feel and what you cannot do because of headaches.

To complete, please circle one answer for each question.



**1** When you have headaches, how often is the pain severe?

Never      Rarely      Sometimes      Very Often      Always

**2** How often do headaches limit your ability to do usual daily activities including household work, work, school, or social activities?

Never      Rarely      Sometimes      Very Often      Always

**3** When you have a headache, how often do you wish you could lie down?

Never      Rarely      Sometimes      Very Often      Always

**4** In the past 4 weeks, how often have you felt too tired to do work or daily activities because of your headaches?

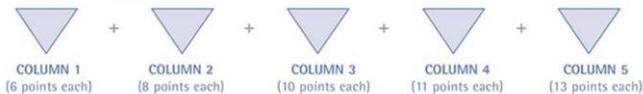
Never      Rarely      Sometimes      Very Often      Always

**5** In the past 4 weeks, how often have you felt fed up or irritated because of your headaches?

Never      Rarely      Sometimes      Very Often      Always

**6** In the past 4 weeks, how often did headaches limit your ability to concentrate on work or daily activities?

Never      Rarely      Sometimes      Very Often      Always



To score, add points for answers in each column.

Please share your HIT-6 results with your doctor.

**Total Score**

Higher scores indicate greater impact on your life.

Score range is 36-78.

HIT-6™ US (English) Version 1.1  
©2004, 2001 QualityMetric, Inc. and GlaxoSmithKline Group of Companies

## Headache calendar

### BonTriage Headache Calendar

HEADACHE INTENSITY	Date:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
	Morning:																																	
	Afternoon:																																	
	Evening/night:																																	

Scale of 0 to 3    No pain = 0    1    2    3 = Pain as bad as it can be    LIMITS:

#### MEDICINES TAKEN

(Record all medicines, including over-the-counter and prescription, used to treat migraine pain and related symptoms)

On the days you take medicines to relieve your migraine pain, write the names of the medicines and the doses in the appropriate box. Place a check (✓) for each dose you take. Also, record in the appropriate box a number from 0 to 3 that describes the amount of overall relief you got from that medicine:  
0 = no relief; 1 = slight relief; 2 = moderate relief; 3 = complete relief.

Day of month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
Medicine: _____																																	
Dose: _____																																	
Overall relief																																	
Medicine: _____																																	
Dose: _____																																	
Overall relief																																	
Medicine: _____																																	
Dose: _____																																	
Overall relief																																	
Medicine: _____																																	
Dose: _____																																	
Overall relief																																	

Menstrual periods (mark with an X)																																
------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Courtesy of Dr. Alan Rapoport, co-founder of BonTriage.

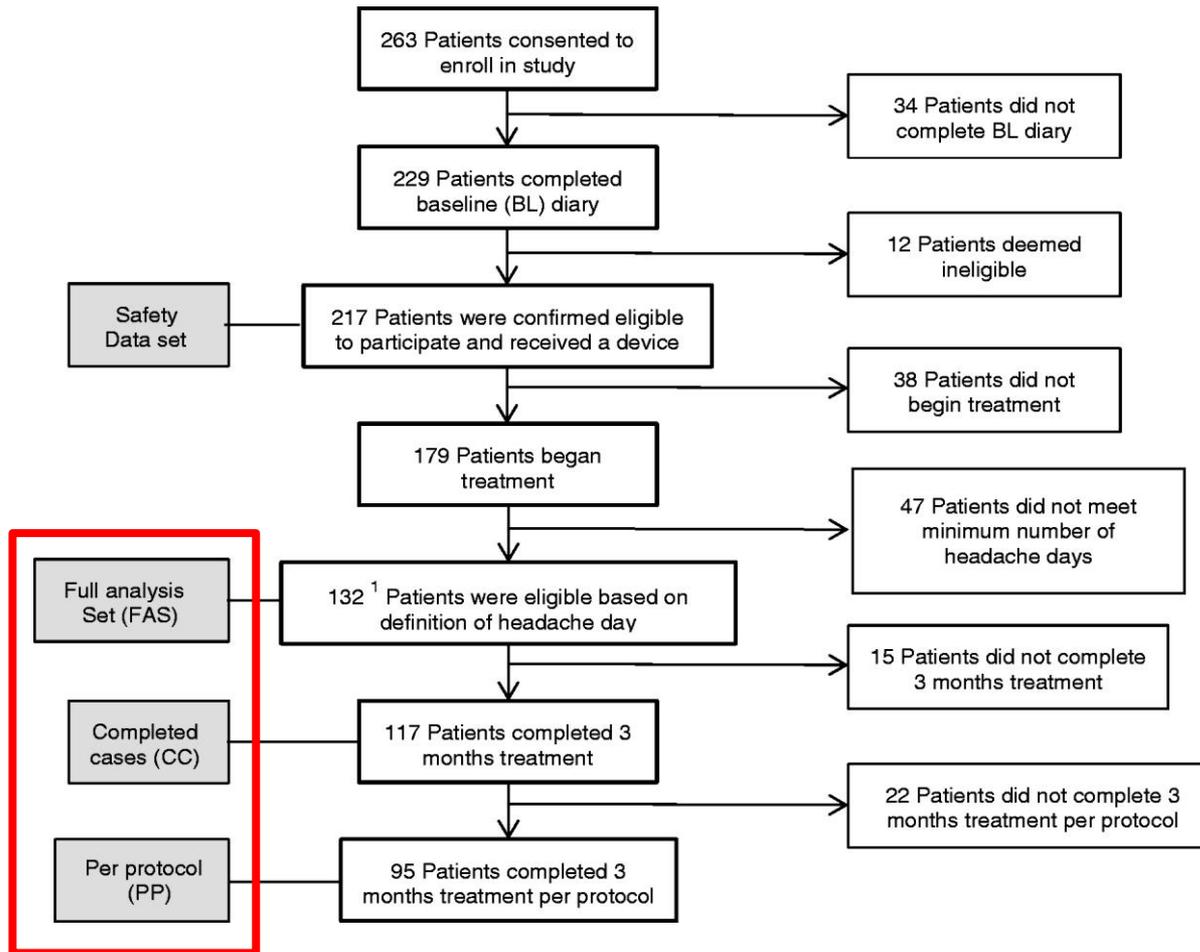


# Appareil utilisé pour l'étude



- Appareil développé par eNeura
- Il pèse 1,5 kg (H: 81 mm; W: 220 mm; D: 134 mm. )
- Une seule impulsion magnétique de 0,9 T est délivrée, avec une durée d'impulsion totale inférieure à 1 ms.

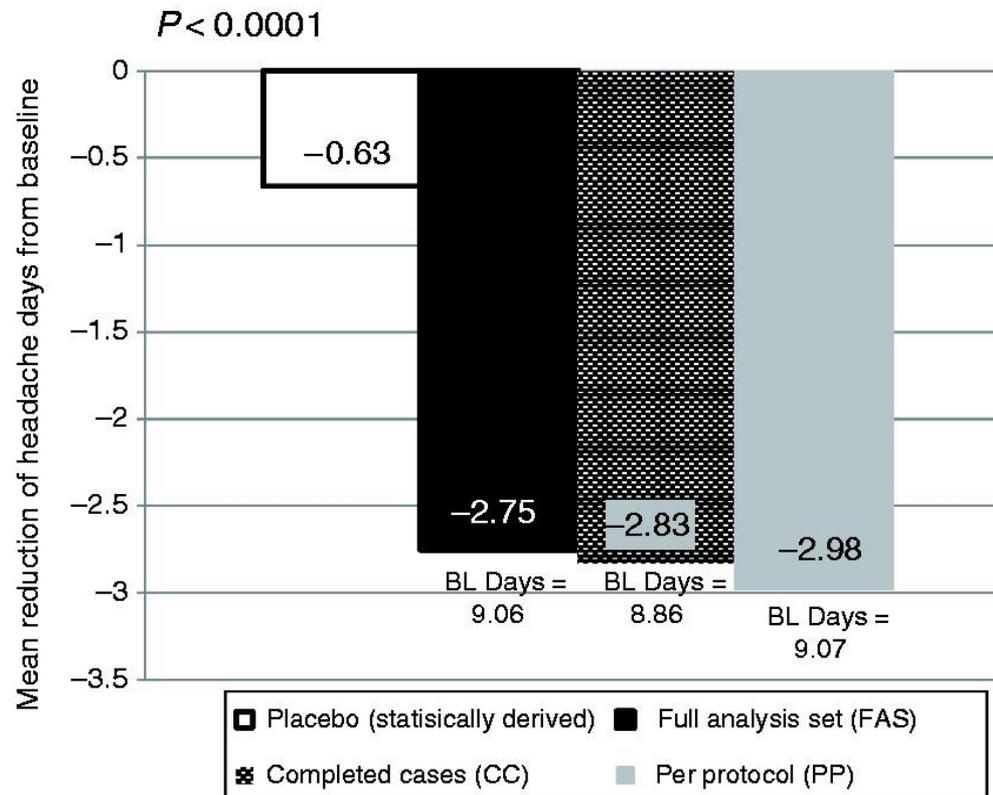
# Flow chart



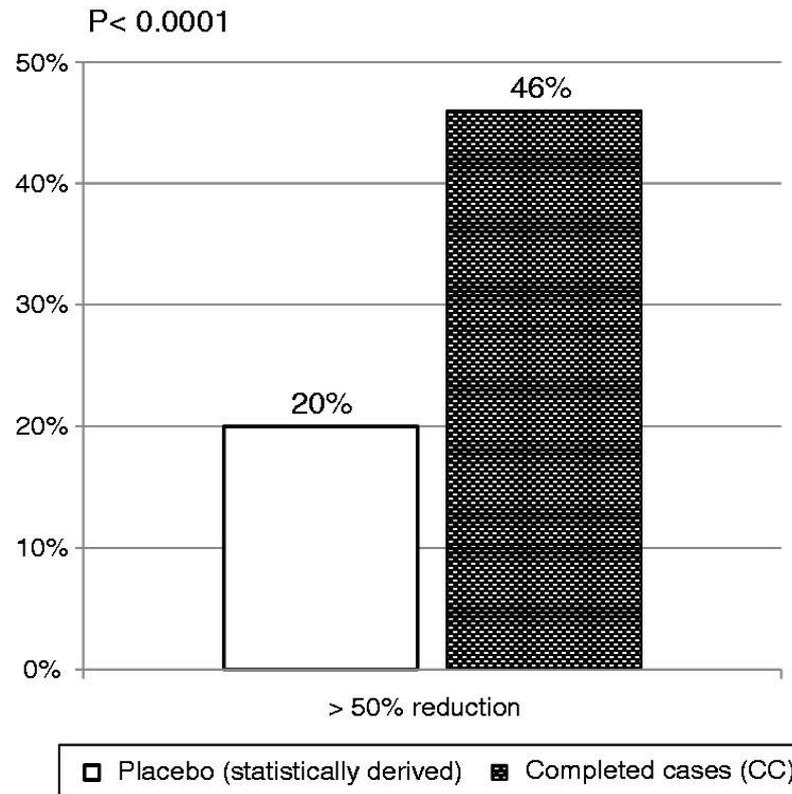
PS: gardez ces acronymes en tête, vous allez les revoir souvent

# Résultats : jours avec migraine

9.06 jours de migraine calculé dans le mois de baseline (FAS).



# Résultats: réponse $\geq 50\%$



# Résultats: nb de jour de prise de traitement

Endpoint	Baseline Mean, (SD) N Med (min, max)	Change Mean, (SD) N Med (min, max)	95% confidence interval	t-statistic	p-value
Acute medication days (CC)	9.95 (5.63) 117 10.0 (0, 28)	-2.93 (5.24) 117 -2.0 (-23, 10)	(-3.89, -1.97)	-6.05	<0.0001
Acute medication days (PP)	10.38 (5.76) 95 10 (0, 29)	-3.18 (5.45) 95 -3 (-23, 9)	(-4.29, -2.07)	-5.69	<0.0001

# Résultats: score HIT-6

Endpoint	Baseline Mean, (SD) N Med (min, max)	Change Mean, (SD) N Med (min, max)	95% confidence interval	t-statistic	p-value
HIT6 (CC)	63.85 (4.56) 117 64.0 (50, 76)	-3.10 (6.42) 114 <sup>a</sup> -2.0 (-25, 11)	(-4.29, -1.90)	-5.15	<0.0001
HIT6 (PP)	64.04 (4.56) 95 64 (52, 76)	-3.63 (6.79) 94 <sup>b</sup> -2 (-25, 11)	(-5.02, -2.24)	-5.18	<0.0001

# Résultats: nb de jour de migraine

Endpoint	Baseline Mean, (SD) N Med (min, max)	Change Mean, (SD) N Med (min, max)	95% confidence interval	t-statistic	p-value
Headache days <sup>a</sup> (CC)	10.58 (4.33) 117 10.0 (4, 24)	-3.16 (5.21) 117 -4.0 (-22, 9)	(-4.12, -2.21)	-5.25	<0.0001
Headache days <sup>a</sup> (PP)	10.79 (4.32) 95 10 (4, 24)	-3.28 (5.16) 95 -4 (-22, 9)	(-4.34, -2.23)	-5.01	<0.0001

# Effets secondaires

Adverse event	n	%
Light headedness	8/217	4%
Tingling	7/217	3%
ringing in ears (Tinnitus)	7/217	3%
Dizziness	6/217	3%
Headache	5/217	2%
Scalp discomfort	5/217	2%
Discomfort from noise	5/217	2%
Any reported adverse events	62/217	29%



# Pourquoi pas une étude en (double) aveugle?

Selon le auteurs:

- Les Essais randomisés contrôlés sur les traitements préventifs de la migraine peuvent présenter des taux d'abandon significatifs.
- Dans le groupe test, les patients peuvent se retirer en raison d'effets indésirables ou d'un manque de tolérance au médicament.
- Dans le groupe placebo, les patients peuvent se retirer en raison d'un manque d'efficacité.
- **Oui, mais c'est le propre de chaque étude prospective**

# Pourquoi pas une étude en (double) aveugle?

Selon le auteurs:

- les patients peuvent détecter la différence entre l'appareil réel et l'appareil « placebo »
- Cela a toutefois été fait pour d'autres études.
- Mais l'étude nécessitait des traitements journaliers:
- Problème pour créer un appareil placebo qui n'aurait pas été démasqué.
- Les appareils à faibles énergies (supposée factice) pourraient avoir un effet thérapeutique.

# Discussion

## Points fort

- Technologie non invasive
- actuellement peu de ttt alternatif
- Limitation de l'étude bien rapportés

## Limitations

- Groupe placebo boiteux
  - Comparable au gp étudié?
- Etude multicentre: oui mais...
- Critères d'inclusions strictes
- Faible échantillon
- Caractéristique des patients?
- Résultats self-report
- Drop-out élevé



# En pratique

- Avis cadre de neurologie HUG:
  - Technique pas réalisée aux HUG pour cette indication (en neuro-réhabilitation post AVC)
- Neurologue traitant (Vaud):
  - Diverses indications de la rTMS, axées sur ttt aigu des migraines mais programme de prévention possible (150CHF/20minutes, pas remboursement LAMAL)
- Coût et disponibilité inconnus des machines portatives



# Conclusion

- Changement de notre pratique?
- Application à nos patients?



# Bibliographie

- **1** <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/fr/>
- **2** <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-524/Migraine-des-recommandations-generales-a-la-prise-en-charge-pratique>
- **3** Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia* 2017; 37: 470–485.
- **4** <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-125/32401>
- **5** Uptodate: [https://www.uptodate.com/contents/preventive-treatment-of-migraine-in-adults?search=migraine%20prevention&source=search\\_result&selectedTitle=1~77&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/preventive-treatment-of-migraine-in-adults?search=migraine%20prevention&source=search_result&selectedTitle=1~77&usage_type=default&display_rank=1)
- **6** [https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults?search=migraine%20rTMS&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1119599091](https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults?search=migraine%20rTMS&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1119599091)
  
- Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998 ; 35 : 1043-51.
- Spiering FLH. Management of migraine. Boston : Butterworth +Heinemann, 1996
- A Gustavsson M Svensson F Jacobi on behalf of the CDBE2010 study group. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011 (21)
  
- Uptodate: [https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults?search=migraine%20rTMS&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1119599091](https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults?search=migraine%20rTMS&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1119599091)

# Physiopathologie

- Hypothèse:
  - rMNT devrait être aussi efficace via changement de l'excitabilité corticale
    - ⇒ Fonction des caractéristiques de stimulation
    - Ex: hte fqce: ↗ excitabilité corticale
    - Basse fqce: ↘ excitabilité corticale
    - ⇒ Variation/conflit de résultat du à différence de localisation / fréquence et force du stimulus
- => TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION — The efficacy of single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) was demonstrated in a sham-controlled trial of 201 adults with episodic migraine with aura [111]. The analysis was based upon 164 patients who treated at least one attack of migraine during the aura phase. Pain freedom at two hours post-treatment was significantly greater with the TMS device compared with sham stimulation (39 versus 22 percent, absolute risk reduction 17 percent, 95% CI 3-31 percent). Furthermore, significance for a sustained pain-free response was maintained at both 24 and 48 hours. There were no serious adverse events related to use of the device.
- The portable TMS device is available in the United Kingdom and selected centers in the United States, but more data are needed to confirm the benefit of this treatment for episodic migraine. The TMS device may prove to be useful as a second-line intervention for those who have episodic migraine with aura that does not respond to first-line therapy with triptans or other agents discussed above or who are unable to take these agents because of contraindications or intolerance. TMS should not be used to treat migraine for patients who have epilepsy, since there is theoretical concern that TMS could trigger seizures [112].