

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LA MIGRAINE

A. FUMAL (1), P.Y. GÉRARDY (2), J. SCHOENEN (3)

RÉSUMÉ : En dépit de sa haute prévalence et de ses répercussions tant individuelles que sur la société, la migraine reste sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée. Pourtant, la prise en charge du patient migraineux s'est diversifiée et enrichie ces dernières années. De nouveaux traitements appartenant à différentes classes pharmacologiques et existant sous différentes formes galéniques sont maintenant disponibles tant pour le traitement de la crise de migraine que comme traitement prophylactique. Néanmoins, le degré de satisfaction demeure bas chez beaucoup de malades, car ces traitements ne sont pas accessibles, pas optimisés, insuffisamment efficaces ou tout simplement non tolérés. Il existe ainsi un besoin évident de traitements plus efficaces, mais aussi d'une meilleure éducation du patient. Malgré l'existence de recommandations internationales qui servent de repères, le traitement anti-migraineux reste un traitement à adapter à chaque patient, en tenant compte du sous-type de migraine, du handicap qu'elle engendre, du passé médical du patient et de ses attentes, ainsi que de la comorbidité. Dans cet article, nous résumerons les présentations phénotypiques de la migraine et reverrons les recommandations pour les traitements aigu et préventif, en mettant en exergue certaines avancées récentes utiles pour le praticien en termes de diagnostic et de prise en charge du patient.

MOTS-CLÉS : *Migraine - Handicap - Traitement de crise - Traitement préventif - Prise en charge*

INTRODUCTION

Suite à une étude datant de 2001, l'Organisation Mondiale de la Santé a rapporté que les maladies mentales et neurologiques comptent pour 30,8% des années de vie en bonne santé perdues au détriment d'un handicap; et parmi ces maladies, la migraine prend à son compte 1,4%, ce qui la classe dans le top 20 des causes de handicap dans le monde (1).

La migraine est, en effet, la maladie neurologique la plus prévalente, avec une estimation de 41 millions de sujets atteints en Europe. Le coût total de la migraine en Europe (comprenant les coûts directs des soins médicaux, ainsi que les coûts indirects dus à la perte de productivité) est estimé à 27 milliards €/an (2). La migraine entraîne un coût de 590 € par an et par patient dans les pays d'Europe Occidentale (3). Ceci est en concordance avec les données américaines où les coûts calculés (en 2004 avec ajout de l'infla-

MIGRAINE MANAGEMENT : CURRENT TRENDS AND FUTURE PROSPECTS
SUMMARY : Despite its high prevalence and individual as well as societal burden, migraine remains underdiagnosed and undertreated. In recent years, the options for the management of migraine patients have greatly expanded. A number of drugs belonging to various pharmacological classes and deliverable by several routes are now available both for the acute and the preventive treatments of migraine. Nevertheless, disability and satisfaction remain low in many subjects because treatments are not accessible, not optimized, not effective or simply not tolerated. There is thus still considerable room for better education and for more efficient therapies. In spite of useful internationally accepted guidelines, anti-migraine treatment has to be individually tailored to each patient taking into account the migraine subtype, the ensuing disability, the patient's previous history and present expectations, and the comorbid disorders. In this article we will summarize the phenotypic presentations of migraine and review recommendations for acute and preventive treatment, highlighting recent advances which are relevant for clinical practice in terms of both diagnosis and management.

KEYWORDS : *Migraine - Disability - Acute treatment - Preventive treatment - Management*

tion et conversion en euro) sont estimés de 8 à 23 milliards €/an (4-6).

Bien que la migraine soit un des motifs les plus fréquents de consultation et malgré ses répercussions tant individuelles que sociétales, elle reste sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée (7), et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il n'existe pas de marqueur biologique permettant de confirmer le diagnostic. Par ailleurs, de nombreux médecins n'ont pas suffisamment de connaissances, de temps, d'intérêt, ou des trois, leur permettant de prendre en charge convenablement leurs patients migraineux. Il est aussi démontré qu'une proportion de migraineux ne cherchent pas (ou plus) d'aide médicale dans la mesure où la migraine n'est pas curable, et bien qu'il existe des traitements efficaces sur le marché, ils peuvent ne pas être efficaces (voire accessibles) chez tous les patients. Nous espérons que cet article, dans lequel nous nous focaliserons sur la migraine chez l'adulte, vous convaincra que le migraineux doit certes accepter et assumer sa maladie, mais qu'il n'y a aucune raison qu'il se résigne.

EPIDÉMIOLOGIE

Les études de populations les plus récentes chez l'adulte en Europe et aux Etats-Unis, basées sur les critères diagnostiques de l'International Headache Society (IHS), ont trouvé chez

(1) Chef de Clinique Adjoint, (2) Doctorant, Service Universitaire de Neurologie, Unité de Recherches sur les Céphalées, Hôpital de la Citadelle, Liège.

(3) Professeur Ordinaire de Neuroanatomie Fonctionnelle, Unité de Recherches sur les Céphalées. Centre de Neurobiologie, CHU Sart Tilman et Service Universitaire de Neurologie, Hôpital de la Citadelle, Liège.

TABLEAU 1. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MIGRAINE AVEC ET SANS AURA ET DE LA MIGRAINE CHRONIQUE

MIGRAINE SANS AURA (ICHD-II code 1.1)
A. Au moins 5 crises remplissant les critères B-D
B. Les crises durent de 4 à 72 heures (non traitées)
C. La céphalée possède au moins 2 des caractéristiques suivantes : <ol style="list-style-type: none"> 1. localisation unilatérale 2. douleur pulsatile 3. intensité de la douleur modérée à sévère 4. est aggravée par des activités physiques de routine (par ex. marcher ou monter les escaliers)
D. Durant la céphalée, présence d'au moins 1 des symptômes suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1. nausées et/ou vomissements 2. photophobie et acouphobie
E. N'est pas attribuable à une autre pathologie
MIGRAINE AVEC AURA (ICHD-II code 1.2.1)
A. Au moins 2 crises remplissant les critères B-D
B. L'aura comprend au moins un des symptômes réversibles suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1. symptômes visuels incluant des éléments positifs (par ex. phosphènes scintillants, ...) et/ou des éléments négatifs (par ex. perte de vision) 2. symptômes sensitifs incluant des éléments positifs (par ex. paresthésies) et/ou des éléments négatifs (par ex. hypoesthésie) 3. trouble de la parole
C. Au moins 2 des caractéristiques suivantes: <ol style="list-style-type: none"> 1. symptômes visuels homonymes et/ou symptômes sensitifs unilatéraux 2. au moins 1 des symptômes de l'aura apparaît progressivement sur ≥ 5 minutes et/ou les différents symptômes de l'aura apparaissent successivement sur ≥ 5 minutes 3. chaque symptôme dure ≥ 5 et ≤ 60 minutes
D. La céphalée remplit les critères diagnostiques B-D de 1.1 Migraine sans aura et commence durant l'aura ou suit l'aura dans les 60 minutes
E. N'est pas attribuable à une autre pathologie
MIGRAINE CHRONIQUE (ICHD-II code 1.5, critères modifiés de l'ICHD-II)
A. La céphalée actuelle ou antérieure remplit les critères diagnostiques de 1.1 Migraine sans aura
B. La céphalée est présente ≥ 15 jours par mois
C. Présence d'au moins 8 jours avec céphalée par mois durant les 3 mois précédents, remplissant au moins 1 des critères suivants: <ol style="list-style-type: none"> 1. critères C et D de 1.1 Migraine sans aura 2. critères C et D de 1.1 Migraine sans aura à l'exception d'un seul sous-critère, mais ne remplissant pas les critères diagnostiques de 2.1 Céphalée de tension 3. les céphalées que le patient pense être des crises de migraine sont soulagées par un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D}
D. N'est pas attribuable à une autre pathologie, notamment à une céphalée par abus en antalgiques

l'adulte un taux de prévalence des migraines très similaire (8) : environ 15% (7,6% chez les hommes et 19,1% chez les femmes). La prévalence sur une période d'un an de la migraine avec aura est d'environ 5,8% (2,6% chez les hommes et 7,7% chez les femmes). Des données récentes aux USA (9-10) montrent une prévalence sur un an stable (12%). Dans la population générale, les

patients migraineux ont en moyenne une crise de migraine par mois. Dans les échantillons cliniques, la fréquence moyenne de crises est évidemment plus importante. Une proportion significative de céphalalgiques présente une céphalée évocatrice d'une migraine, mais sans en remplir l'entièreté des critères diagnostiques. Ces patients sont classés sous le diagnostic de

migraine probable (Tableau I). La prévalence sur un an de patients avec migraine probable (11) est de 14,6% (12,6% chez les hommes et 15,9% chez les femmes). La prévalence globale des céphalées migraineuses est donc proche de 20%.

Dans une méta-analyse de 2.612 patients souffrant de céphalées par abus d'antalgiques (CAA), la migraine était la céphalée primaire sous-jacente chez 65% des patients, les céphalées de tension chez 27% et une combinaison de plusieurs céphalées primaires chez les 8% restants (12). On estime que 1 à 2% de la population générale souffre de CAA (13).

PHÉNOTYPE

La classification des céphalées sur base de critères diagnostiques opérationnels établie par l'IHS en 1988 (14) fut une avancée importante pour le diagnostic clinique et fut acceptée internationalement. La révision de cette classification (International Classification of Headache Disorders 2nd edition, ou ICHD-II) a vu le jour en 2004 (15) et a affiné certains diagnostics, tels que les CAA par exemple. La migraine est définie comme une céphalée récurrente se présentant par crises durant de 4 à 72 heures. Les caractéristiques typiques de la céphalée migraineuse sont la localisation unilatérale, le caractère pulsatile de la douleur, l'intensité modérée à sévère, l'aggravation par les activités physiques (comme marcher, monter les escaliers, ...) et l'association à des nausées et/ou une photophobie et acouphobie (Tableau I). La céphalée peut être précédée chez 15 à 20% des patients par une aura, réalisant ainsi une migraine avec aura. L'aura dure généralement de 4 à 60 minutes. Les auras visuelles les plus classiques consistent en scotomes, téichopsies, et photopsies réalisant, dans sa forme caricaturale, des illusions en fortifications de Vauban. L'aura peut aussi comprendre d'autres symptômes neurologiques tels que des paresthésies focales, des troubles de la parole, et dans la migraine hémiplégique, un déficit moteur unilatéral (16). La migraine chronique, anciennement dénommée migraine transformée, est diagnostiquée chez un patient qui présente une migraine 15 jours ou plus par mois durant minimum 3 mois consécutifs (critères diagnostiques récemment modifiés (17)). Ces patients avec migraine chronique ont généralement une histoire de migraine épisodique dont la fréquence s'accroît avec le temps sur une période de plusieurs mois ou années. Les céphalées par abus d'antalgiques (CAA) sont définies comme une céphalée se présentant minimum

15 jours par mois en association avec une prise régulière et abusive d'antalgiques (analgésiques, opioïdes, triptans et/ou ergotamine). Ces critères ont été revus récemment en éliminant les caractéristiques de la céphalée dans les critères diagnostiques et en ajoutant une nouvelle sous-catégorie, les CAA dues à une combinaison au fil du temps de différents antalgiques (17-18).

L'hétérogénéité du phénotype clinique de la migraine est sous-estimée. En dépit d'un dénominateur diagnostique commun, différentes caractéristiques cliniques telles que le type de symptômes de l'aura, l'intensité de la douleur, la coexistence de migraine avec et sans aura ou encore l'association à des symptômes comme des vertiges, permet d'identifier des sous-groupes de patients se distinguant par des mécanismes physiopathologiques et génétiques distincts.

L'intensité de la douleur peut aider à distinguer la migraine sans aura de la céphalée de tension (CT). Il faut retenir que le diagnostic de la CT est basé principalement sur l'absence d'éléments trouvés dans les autres types de céphalée, comme la migraine. Il s'agit donc avant tout d'une céphalée sans autre caractéristique qu'une douleur céphalique (19). Parmi les sujets de la population générale diagnostiqués comme CT, une proportion non négligeable présente des caractéristiques cliniques suggestives d'une migraine, comme par exemple, une aggravation de la céphalée par l'activité physique, une douleur pulsatile, une inappétence, une photophobie, une douleur unilatérale ou encore des nausées (20-21). Il semble donc évident que certains patients présentant une forme légère de migraine sans aura sont diagnostiqués à tort comme présentant une CT (19).

Dans la migraine, les signes prémonitoires ainsi que les facteurs déclenchants sont très variés et changent d'un patient à l'autre ainsi que chez le même patient durant l'évolution de la maladie. Les signes prémonitoires les plus souvent rapportés sont la fatigue, l'acouphobie ainsi que le babillement (22). Concernant les facteurs favorisants, les plus communs sont le stress, la période périmenstruelle et l'alcool (23). Parmi les facteurs favorisant les crises migraineuses, il convient toutefois de distinguer les facteurs aggravants des facteurs déclenchants. Par exemple, l'accumulation de stress favorise les crises, mais le stress en lui-même ne les déclenche pas. Comme pour d'autres douleurs, il est plutôt protecteur, protégeant notamment l'étudiant pendant l'examen. En revanche, c'est souvent dans la période de relâchement après le stress que la crise migraineuse se déclenche; c'est le cas de la crise après l'examen ou des crises dites «du

week-end». Il en va de même pour les hormones ovariennes. Un traitement oestrogénique peut favoriser l'éclosion d'une maladie migraineuse, mais, en période périmenstruelle, c'est la chute du taux plasmatique des oestrogènes qui déclenche la crise. La surconsommation de traitements antalgiques, en particulier des combinaisons d'analgésiques et d'ergotamine, est un facteur aggravant sous-estimé.

Il existe une relation complexe entre la migraine et la dépression, ces deux pathologies étant nettement comorbides (24). Le vertige épisodique sans autre symptôme de migraine de type basilaire semble également appartenir au phénotype migraineux (25).

GÉNOTYPE

Alors que les migraines hémiplegiques familiales ou sporadiques, qui sont rares, sont en majorité des maladies monogéniques (26) liées à une mutation dans un seul gène (gènes identifiés à ce jour : CACN1A, ATP1A2, SCN1A), le phénotype des migraines communes suggère qu'il s'agit de maladies avec un génotype plus complexe, dites polygéniques, où plusieurs gènes de susceptibilité interagissent avec des facteurs environnementaux (27). Une série d'arguments indirects provenant d'études de sites de liaison génétique (28), de la transmission neuro-musculaire (29), des fonctions cérébelleuses (30), de l'excitabilité et du métabolisme neuronal et de l'effet de certains traitements médicamenteux (31) suggèrent que les canaux et pompes ioniques pourraient aussi jouer un rôle pathogénique dans certaines formes de migraine avec aura. Chez la majorité des patients, cependant, ils ne sont sans doute pas les seuls responsables de la maladie, puisque des polymorphismes de nucléotide sont plus fréquents dans toute une série de gènes codant pour des protéines de fonctions variées (28, 32).

Le caractère familial de la migraine est utile en routine au clinicien pour expliquer aux patients qu'ils sont nés avec une prédisposition à développer une maladie migraineuse, en leur rappelant que certains membres de leur famille ont également une migraine. L'aspect génétique permet encore au clinicien d'expliquer au patient les mécanismes de sa maladie migraineuse, ce qui est une des attentes les plus fréquentes en consultation de céphalées (33). La charge génétique, soit les gènes de susceptibilité migraineuse, peut être cumulative et déterminer un seuil critique de crise pouvant être modulé par des facteurs extérieurs (le stress psychosocial, les traitements prophylactiques, ...) et endogè-

nes (le statut hormonal, l'anxiété, ...). Les facteurs déclenchants tels que l'alcool sont plus à risque de déclencher une crise de migraine lorsque le seuil de crise est bas, par exemple dans la période péri-menstruelle chez les migraineuses. Si ce seuil est atteint, une cascade d'activation cellulaire et moléculaire conduit finalement à l'activation du système trigémino-vasculaire et ainsi à la crise de migraine. La charge génétique détermine vraisemblablement la sévérité de la maladie migraineuse, comme certaines de ses complications (par ex. une chronicisation par un abus en antalgiques). Cela peut expliquer que certains migraineux restent quasi asymptomatiques malgré la présence de gènes de susceptibilité, alors que d'autres, avec un génotype moins favorable, sont sévèrement invalidés malgré des traitements médicamenteux lourds (34).

PRÉLIMINAIRE IMPORTANT POUR LES PRATICIENS NON SPÉCIALISÉS EN CÉPHALÉES

La prise en charge d'un patient céphalalgique commence avant tout par une anamnèse fouillée ainsi qu'un examen clinique et neurologique complet. La durée d'évolution de la céphalée est certainement un des points les plus importants, avec l'examen clinique, permettant d'évaluer la possibilité d'une céphalée secondaire (c.à.d. symptomatique). Les patients avec une histoire de céphalée récente requièrent une attention particulière et fréquemment des examens complémentaires rapides. Au contraire, les patients avec une céphalée présente de longue date demandent plutôt du temps et de la patience que de la vitesse et une imagerie cérébrale par scanner aux Rx ou résonance magnétique nucléaire (RMN) (33). Les signes d'alerte pouvant évoquer une céphalée secondaire sont l'apparition subite de cette céphalée, de la fièvre, une modification des caractéristiques de la douleur, une raideur de nuque, une céphalée associée à des symptômes neurologiques tels qu'une atteinte cognitive ou un déficit moteur, ou encore une céphalée associée à des signes locaux comme ceux retrouvés, par exemple, dans l'artérite temporale superficielle (35). Les patients avec une céphalée d'apparition récente et/ou avec des signes neurologiques nécessitent au minimum un scanner cérébral ou mieux, une imagerie par RMN.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le consensus actuel est que la physiopathologie de la migraine repose sur une intrication de facteurs neuronaux et vasculaires, où les premiers jouent le rôle le plus important (34,

36-37). Les structures nerveuses impliquées sont le cortex cérébral, le tronc cérébral (la substance grise périaqueducale et les noyaux aminergiques) ainsi que les composantes périphériques et centrales du système trigémino-vasculaire. La séquence d'activation ainsi que le rôle relatif de chacune de ces structures reste fort controversés. Nous ne discuterons pas plus avant la physiopathologie de la migraine dans cet article qui est consacré à la prise en charge clinique du patient migraineux, mais renvoyons le lecteur à différentes revues récentes sur le sujet (38-39).

TRAITEMENT DE LA MIGRAINE

Outre les traitements médicamenteux et non médicamenteux, la prise en charge d'un patient migraineux comporte également un aspect initial fondamental et pourtant souvent oublié dans l'enseignement de la médecine : l'information et l'éducation du patient. Ceci inclut, comme mentionné ci-dessus, une explication sur les mécanismes à la base de la migraine, mais également sur les options thérapeutiques possibles et leurs effets secondaires potentiels. Il faut aussi expliquer au patient l'utilité de remplir un calendrier de céphalée, la possibilité d'adapter son mode de vie et d'éviter les facteurs déclenchants des crises, tout comme il faut encore bien détailler au patient l'utilisation adéquate de son traitement (dans les doses et l'horaire de la prise médicamenteuse).

Traditionnellement, le traitement de la migraine est divisé en traitement aigu permettant d'interrompre la crise et en traitement préventif (ou prophylactique, ou de fond) permettant de prévenir la survenue des crises. Nous pouvons d'ores et déjà signaler qu'il reste une place pour de nouveaux traitements plus efficaces et plus sûrs dans le traitement de la crise, et qu'il existe un besoin important pour des traitements préventifs plus efficaces et mieux tolérés.

TRAITEMENT DE LA CRISE DE MIGRAINE

Chez beaucoup de patients avec une fréquence de crise peu importante, un traitement de crise est suffisant. Dès lors que les préférences du patient et les possibles contre-indications ont été considérées, les points suivants sont des clés importantes (37) dans l'utilisation fructueuse du traitement de la crise de migraine :

- le médicament devrait être pris le plus vite possible lors de l'apparition de la céphalée;
- le dosage doit être suffisant (c'est particulièrement important pour les AINS qui nécessitent

une dose élevée, par ex. 600-1200 mg d'ibuprofène) afin d'être pleinement efficace;

- la co-administration d'un anti-émétique ou d'un médicament prokinétique (par ex. dompéridone, métoclopramide) facilite l'absorption du traitement de crise et améliore ainsi sa rapidité d'action et son efficacité;

- un abus du traitement de crise, quel qu'il soit, peut induire une chronicisation de la migraine et des céphalées par abus médicamenteux (CAA); les traitements de crise doivent donc être limités à 1 jour (triptans, ergotamine, analgésiques combinés) ou 2 jours (analgésiques simples ou AINS) par semaine;

- finalement, il est important de rappeler, et ceci est d'ailleurs bien connu des patients, que la réponse au traitement peut varier d'une crise à l'autre (tout comme la sévérité de la crise); les patients nécessitent dès lors la prescription de différents traitements d'efficacité croissante leur permettant de gérer leurs crises, réalisant ainsi une stratégie de traitement à la fois «stratifiée» (le choix du traitement dépend de la sévérité de la crise) et «hiérarchisée durant la crise» (médicaments d'efficacité croissante durant la crise).

Médicaments non spécifiques de la crise de migraine

Le traitement de 1^{er} choix dans les crises de migraine d'intensité faible à modérée repose sur les AINS. Une preuve d'efficacité, suite à au moins un essai contrôlé contre placebo, a été rapportée pour l'acide acétylsalicylique (jusqu'à 1.000 mg), le paracétamol (1.000 mg), la phénazone (1.000 mg), le métamizole (1.000 mg), l'ibuprofène (200-800 mg), le diclofénac (50-100 mg) et l'acide tolfénamique (200 mg) (40).

Différents essais ont montré la supériorité de l'ibuprofène (même à des doses de 200-400 mg) sur l'aspirine ou le paracétamol dans les crises de migraine d'intensité faible à modérée (41-42). De plus, les AINS sont moins à risque d'entraîner une CAA que les antalgiques. Combiner des antalgiques et/ou des AINS à la caféine augmente leur efficacité (43-45), mais aussi le risque d'induire une CAA chez les patients prédisposés ayant des crises fréquentes.

Médicaments spécifiques de la crise de migraine

Les avantages du tartrate d'ergotamine sont son faible coût, sa longue durée d'action ainsi que son long passé clinique. Ses désavantages sont ses risques de vasoconstriction coronaire et périphérique, sa biodisponibilité médiocre et variable, la pauvreté des données factuelles sur son efficacité et ses doses, et le fait qu'en cas

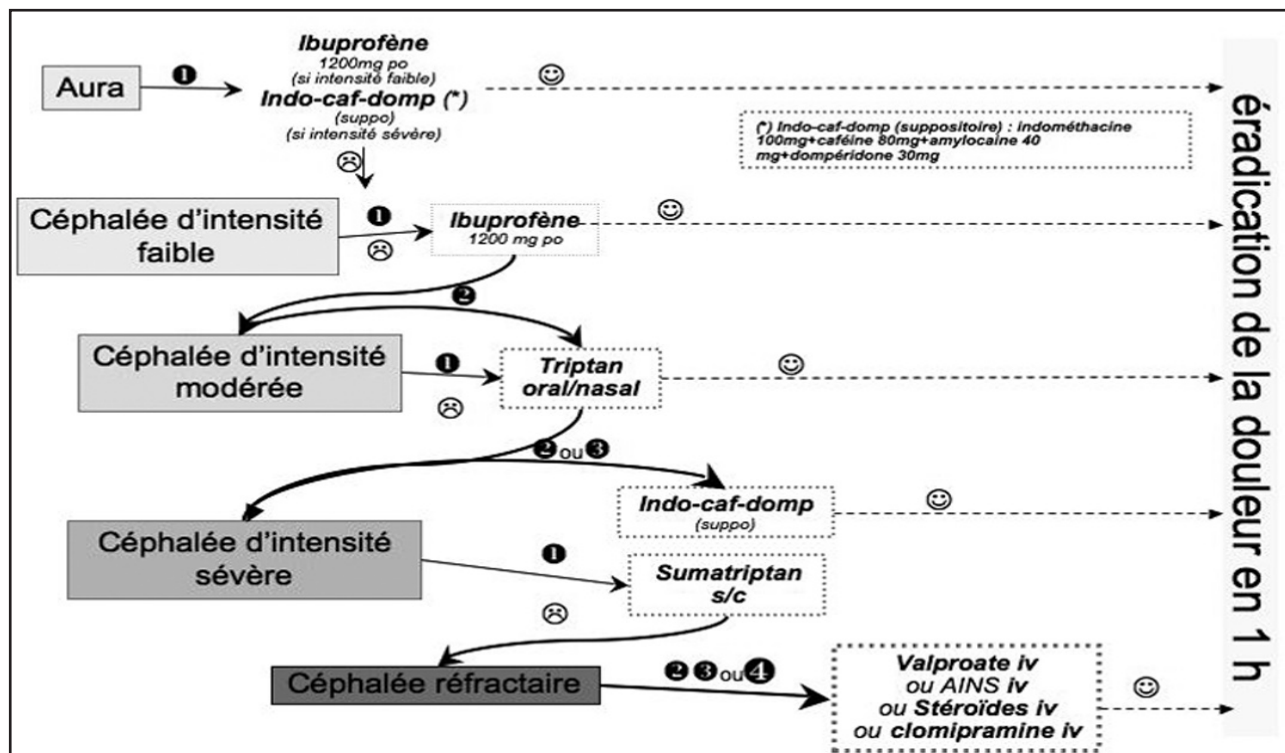


Figure 1. Algorithme d'une stratégie «stratifiée» et «hiérarchisée» du traitement de la crise de migraine.

de prise plurihebdomadaire même à faible dose, il induit rapidement des CAA (46). Ce sont ces éléments qui ont conduit au consensus international de ne plus préconiser l'ergotamine pour le traitement inaugural des crises migraineuses (47).

La dihydroergotamine parentérale (DHE) peut être utile dans les crises prolongées ou réfractaires, et doit être réservée à ces indications (voir Colman et al. 2005 (48) pour une méta-analyse). Elle peut être administrée par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intraveineuse. Il existe aussi une forme intranasale pour le traitement de crises non compliquées, mais elle est moins efficace que le sumatriptan intranasal (49).

L'arrivée sur le marché des triptans (agonistes 5-HT_{1B/1D}) voici une dizaine d'années a constitué une avancée majeure dans le traitement de la crise de migraine. Les triptans inhibent la libération de neurotransmetteurs au niveau des terminaisons centrales et périphériques du système trigéminovasculaire via les récepteurs 5-HT_{1D} et sont légèrement vasoconstricteurs via les récepteurs 5-HT_{1B} vasculaires (50). Le mécanisme précis qui explique leur effet dans la migraine n'est pas complètement élucidé; il est possible que leur taux d'efficacité élevé provienne de leur aptitude à se lier aux 3 sites décrits ci-dessus, au contraire des autres anti-migraineux. Le sumatriptan, le triptan pionnier, a été suivi par une seconde génération de triptans

(zolmi-, nara-, riza-, ele-, almo-, frovatriptan), développée afin de corriger certaines lacunes du sumatriptan.

Les méta-analyses des différentes études randomisées des triptans contre placebo (51) indiquent que la forme sous-cutanée du sumatriptan (6 mg) a la meilleure efficacité et rapidité d'action, mais aussi la plus grande incidence d'effets secondaires bénins. Des différences existent entre les triptans oraux selon les paramètres considérés, mais leur signification clinique est faible. En pratique, chaque patient doit trouver le triptan qui lui donnera la meilleure satisfaction.

À l'heure actuelle, l'écueil principal de l'utilisation des triptans comme traitement de 1^{er} choix est leur prix élevé, ainsi que leurs possibles effets secondaires cardio-vasculaires chez les patients à risque (52). Cependant, un traitement stratifié selon lequel on prescrit un triptan aux patients les plus invalidés par leur crise de migraine peut être utile en termes de coût. Chez les patients avec crises sévères, le taux d'efficacité du sumatriptan injectable (éradication de la douleur après 2 heures) est quasi le double de celui des dérivés de l'ergot, des AINS à hautes doses (53) ou de l'acétylsalicylate de lysine injectable (54). Face aux triptans oraux, le gain thérapeutique tend à être clairement inférieur pour les analgésiques simples ou les AINS lorsqu'il s'agit de crises sévères.

Comme prévu, les triptans n'ont cependant pas résolu tous les problèmes : avec les formes orales; $\pm 30\%$ des crises ne répondent pas, et s'il y a quand même une réponse favorable, des symptômes invalidants peuvent persister chez $\pm 30\%$ d'autres patients. Afin d'augmenter le score thérapeutique des triptans oraux, on peut les combiner à un AINS, ce qui améliore le taux de patients avec résolution complète de la douleur ainsi que le taux de récurrence de la céphalée. Ceci a été démontré dans des études contre placebo pour l'association sumatriptan-naproxène (55) et almotriptan-acéclofénac (56).

En règle générale, les opiacés n'ont pas de place dans l'arsenal thérapeutique de la crise de migraine, notamment parce qu'ils peuvent favoriser la survenue de CAA chez les patients prédisposés, et que d'autres traitements efficaces sont disponibles. Exceptionnellement cependant, ils peuvent être utilisés avec parcimonie par voie orale en association avec d'autres analgésiques chez certains patients, ou en injection dans le cas de crises de migraine réfractaire.

La relation entre la réponse de la céphalée, le retour à un niveau de fonctionnement normal et la tolérance au traitement est une considération cliniquement et pharmaco-économiquement importante dans la sélection du traitement antimigraineux optimal. Davies et al. (57) ont étudié le niveau de satisfaction des patients dans des essais cliniques de traitement de la crise de migraine. Lorsqu'après 2 heures la douleur a disparu, plus de 90% des patients se déclarent satisfaits; lorsqu'une douleur modérée persiste, entre 60 et 80% des patients sont satisfaits, et ce taux chute à moins de 10% lorsque la douleur reste modérée à sévère. Une éradication rapide de la céphalée ainsi qu'un retour rapide à un niveau de fonctionnement habituel sont les points les plus pertinents pour le patient et ils sont corrélés à l'acceptation du traitement (58).

La figure 1 représente sous forme d'algorithme une stratégie «stratifiée» et «hiérarchisée» du traitement de la crise de migraine, inspirée de notre expérience personnelle et de la situation pharmaco-économique belge ainsi que de la littérature disponible (33, 40).

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DANS LA MIGRAINE

Les traitements prophylactiques dans la migraine sont à adapter individuellement chez chaque patient en prenant en considération le handicap ressenti, la demande et les attentes du patient, ainsi que son passé migraineux, le sous-type de migraine dont il souffre et sa comorbidité (Tableau II).

TABLEAU II. TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES DANS LA MIGRAINE ET LEURS EFFETS SECONDAIRES PRINCIPAUX

Traitements & Doses	Effets secondaires sélectionnés
TRAITEMENTS «VIGOUREUX»	
Acide valproïque 500-1000 mg au coucher (forme chrono)	Hépatotoxicité, fatigue, prise de poids, nausées, tremblements, tératogénicité, perte, de cheveux, somnolence
β -bloquant Propranolol: 40-240 mg Bisoprolol: 2.5-10 mg Métoprolol: 50-200 mg	Perte d'énergie, fatigue, symptômes posturaux, contre-indiqués dans l'asthme
Flunarizine 5-10 mg/j	Vertiges, prise de poids, dépression, parkinsonisme
Topiramate 25-100 mg 2x/j	Paresthésies, fatigue, nausées, atteinte cognitive
Amitriptyline 25-75 mg au coucher	Prise de poids, bouche sèche, fatigue, somnolence
Méthysergide 1-4 mg/j	Somnolence, crampes dans les membres inférieurs, perte de cheveux, fibrose rétro-péritonéale (1 mois d'arrêt thérapeutique obligatoire après 6 mois de traitement)
TRAITEMENTS «LÉGERS»	
Riboflavine 400 mg/j	
Coenzyme Q10 100 mg 3x/j	
Lisinopril 10-20 mg/j	toux
Candésartan 16 mg/j	
Magnésium 24 mmol	
Pétasites (butterbur)	
Tanacetum parthenium (feverfew)	

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

La plupart des traitements préventifs de la migraine n'ont pas été développés spécifiquement pour cette pathologie et leur efficacité est donc basée sur des données empiriques. Ces traitements appartiennent à des classes pharmacologiques fort variées et leur mode d'action dans la migraine peut être indépendant de leur cible pharmacologique initiale, ce qui pourrait expliquer que tous les médicaments d'une même classe pharmacologique n'ont pas forcément une action anti-migraineuse (par exemple, les bêta-bloquants). Les principaux anti-migraineux (1^{er} groupe) sont les bêta-bloquants (uniquement ceux dépourvus d'activité sympathomi-

métique intrinsèque), les anti-épileptiques (en partie, comme le valproate et le topiramate), les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques (principalement le méthysergide), les antagonistes calciques (uniquement la flunarizine et le vérapamil), et dans une moindre mesure, les tricycliques. Ces dernières années, de nouveaux médicaments avec des mécanismes d'action totalement différents ont également été démontrés efficaces dans la prophylaxie de la migraine (2^{ème} groupe), comme par exemple les activateurs métaboliques dont la riboflavine (59) et le coenzyme Q10 (60), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (lisinopril, (61)) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (candesartan, (62)), les sels de magnésium (63), ou des plantes comme la pétasite (butterbur, (64-65)) et le tanacetum parthenium (feverfew ou matricaire (66)). Les critères de médecine factuelle sont difficiles à appliquer dans la pharmacothérapie préventive de la migraine soit parce qu'il n'y a pas de grand essai randomisé multicentrique de qualité (c'est le cas pour les vieux produits comme l'amitriptyline ou pour les produits non rentables comme la riboflavine), soit parce qu'il n'y a pas d'essais comparatifs disponibles entre produits. Les médicaments du 1^{er} groupe se caractérisent par un score d'efficacité moyen de 50-60%, mais un profil efficacité/effets secondaires médiocre. Au contraire, les effets secondaires sont anodins ou inexistant dans les médicaments du 2^{ème} groupe dont l'efficacité est toutefois moindre (30-50%), tout comme leur vitesse d'action (67) (Fig. 2).

La décision d'instaurer un traitement prophylactique doit être soigneusement discutée avec le patient. Il n'existe pas de critères uniformément acceptés permettant de savoir quand commencer un traitement prophylactique. Si l'on se réfère aux recommandations récentes émises par un groupe de travail de la Fédération Européenne des Sociétés Neurologiques (EFNS, (40)), un traitement médicamenteux prophylactique doit être considéré et discuté avec le patient lorsqu'au moins une des conditions suivantes est remplie : 1) la qualité de vie, les activités professionnelles, ou l'assistance à l'école sont perturbées; 2) la fréquence des crises de migraine est ≥ 2 /mois; 3) les crises de migraine ne répondent pas au traitement de crise; et 4) des auras migraineuses fréquentes, longues ou inconfortables surviennent.

Les calendriers de céphalées sont des outils utiles pour les patients et les médecins, car ils permettent notamment de suivre la réponse au traitement préventif instauré. Afin de minimiser le risque d'effets secondaires et d'optimiser la tolérance, chaque traitement, à l'exception

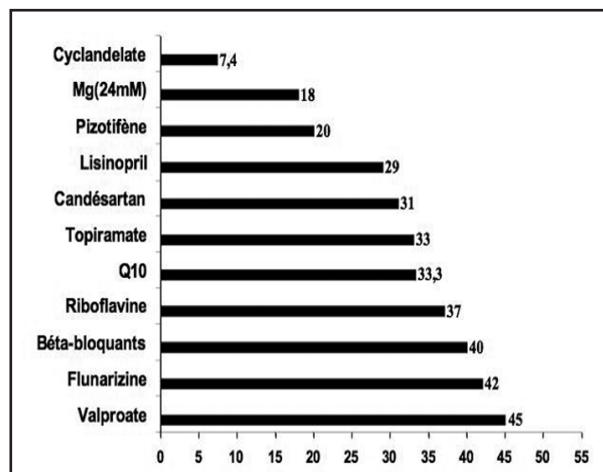


Figure 2. Gain thérapeutique des traitements prophylactiques dans la migraine, (% de «répondeurs» avec une réduction d'au moins 50 % des crises).

des nutraceutiques, doit être initié à une faible dose qui est progressivement augmentée jusqu'à la dose minimale efficace. Les patients doivent être informés qu'un traitement préventif se prend pendant plusieurs mois et que l'effet bénéfique attendu peut mettre quelques semaines, voire quelques mois à culminer. Il faut également expliquer au patient que le 1^{er} traitement prescrit ne sera pas forcément le bon et qu'il faut parfois «tâtonner» afin de trouver le traitement qui lui conviendra. D'après les critères internationaux d'essais médicamenteux contrôlés (68), on considère qu'un traitement préventif est un succès lorsque la fréquence mensuelle de crises de migraine est diminuée d'au moins 50% dans les 3 mois. En pratique, le degré de satisfaction du patient est le meilleur indicateur clinique. La compliance du patient à son traitement est une équation complexe dépendant du ratio efficacité/tolérance, ce qui est une variable fondamentale et mesurable, mais aussi de facteurs irrationnels tels que l'attente du patient, ses connaissances, et d'éventuels préjugés face au traitement. Néanmoins, il a été bien démontré que le patient considère l'efficacité du traitement comme primordiale, et préfère un traitement efficace, même s'il est grevé par des effets secondaires modérés ou par un schéma posologique complexe (69).

Le groupe de travail de l'EFNS (40) propose les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol), les antagonistes calciques (flunarizine) et les anti-épileptiques (acide valproïque et topiramate) comme médicaments de 1^{ère} intention dans la prophylaxie de la migraine, tandis que le bisoprolol, l'amitriptyline, la pétasite et le naproxène sont des traitements de 2^{ème} intention à cause d'une efficacité moins bien documentée et/ou d'effets secondaires plus prononcés. Ce groupe de travail classe dans les traitements de

3^{ème} intention, les molécules suivantes : gabapentine, riboflavine, tanacetum parthenium, coenzyme Q10, candésartan, lisinopril, magnésium, et méthysergide. On peut reprocher à ce «classement» le fait que les bêta-bloquants anti-migraineux ne soient pas tous dans le même groupe thérapeutique, alors qu'il n'existe aucune preuve d'une quelconque différence d'efficacité entre le métoprolol, le propranolol et le bisoprolol. De plus, l'effet de bronchoconstriction indésirable (liée à l'activité antagoniste β -2-adrénergique) et les effets sur le système nerveux central ne plaident pas en faveur du propranolol, pourtant classé en médicament de 1^{ère} intention. Il n'existe également aucune raison objective de préférer la pétasite à la riboflavine ou au tanacetum parthenium ou encore au candésartan. L'amitriptyline pose également problème, car aucune étude remplissant les exigences méthodologiques modernes n'atteste de l'utilité de cette molécule dans la prophylaxie migraineuse (70). Celle-ci est pourtant très populaire aux USA où un consortium d'experts en céphalées (71) l'a même proposée comme traitement de 1^{er} choix, vraisemblablement parce que les experts américains voient majoritairement des patients souffrant de migraine compliquée par un abus d'antalgiques et/ou une céphalée de tension, chez qui l'amitriptyline est utile, alors qu'elle ne l'est guère dans la migraine non compliquée.

La lamotrigine est jusqu'à présent le seul traitement prophylactique qui ait été démontré efficace dans la migraine avec aura (72-73), mais pas dans la migraine sans aura (74-75).

En résumé, nous préférons séparer les traitements prophylactiques médicamenteux en deux groupes : un groupe de traitements «vigoureux» caractérisés par une grande efficacité et rapidité d'action, mais un risque élevé d'effets secondaires, d'une part, et un groupe de traitements «légers», d'autre part, avec une efficacité un peu moindre, et surtout une action plus lente, mais aussi une quasi-absence d'effets secondaires (Tableau II). Il semble préférable de commencer un traitement préventif avec une molécule «plus légère» chez les patients dont la fréquence de crises est relativement basse (2 à 4/mois) ou dont les crises sont rares mais invalidantes. Nous donnons la préférence à la riboflavine, car elle présente un excellent profil efficacité/effets secondaires, tout en informant le patient que l'effet prophylactique n'atteindra son acmé qu'après 6-8 semaines de traitement. Combiner la riboflavine au métoprolol ou au bisoprolol permet d'utiliser une dose faible, et donc mieux tolérée, du bêta-bloquant. Cette association thérapeutique repose d'ailleurs sur un substrat physiopathologique (76). Grâce à son excellente

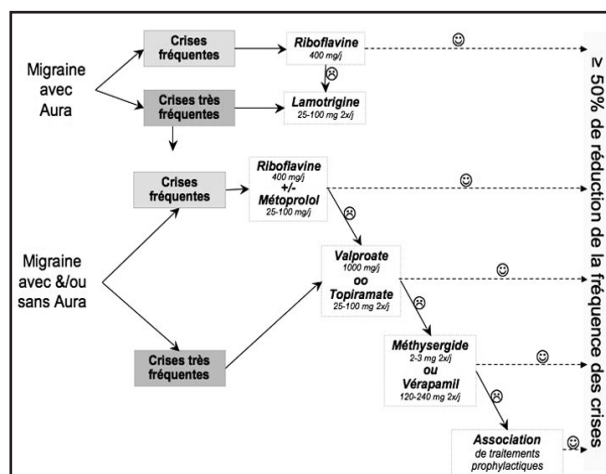


Figure 3. Algorithme d'une stratégie «stratifiée» et «hiérarchisée» du traitement préventif de la migraine.

tolérance, la riboflavine est également un traitement de 1^{er} choix chez les enfants et les adolescents, et si la situation clinique le requiert, durant la grossesse (voir ci-dessous). Chez les patients avec une fréquence de crises plus importante (>4/mois), un traitement plus vigoureux et plus rapidement efficace est de mise, comme le valproate ou le topiramate. Si ces traitements s'avèrent inefficaces, un essai par vérapamil ou méthysergide est à tenter avant d'envisager une combinaison de ces traitements (par ex, topiramate + bêta-bloquant). A l'heure actuelle, la gabapentine, tout comme les autres anti-épileptiques tels que la prégabaline ou le lévétiracétam, n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité dans la migraine. La lamotrigine est le traitement le plus efficace chez les patients avec des crises fréquentes de migraine avec aura, avec peu ou pas de crises de migraine sans aura. Lorsque les crises avec aura sont peu fréquentes, un essai par riboflavine est intéressant (Fig. 3). En cas de comorbidité avec une hypertension artérielle, les bêta-bloquants ou les sartans s'imposent comme traitement préventif anti-migraineux.

TOXINE BOTULINIQUE

Tous les essais cliniques randomisés et contrôlés des injections péri-crâniennes de toxine botulinique A (BTX-A) comme traitement préventif de la migraine épisodique ou des céphalées de tension n'ont pu montrer une supériorité de ce produit face au placebo (77-80). Il reste cependant à déterminer s'il existe une place pour le BTX-A dans certains sous-types de migraine, comme la migraine chronique dans laquelle plusieurs essais cliniques sont en cours.

TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

Plusieurs traitements non pharmacologiques ont montré une efficacité dans la prophylaxie de

la migraine. Une méta-analyse récente (total de 55 études) a montré que le biofeedback réduit significativement la douleur et les symptômes psychologiques de patients migraineux de manière durable, et ce après seulement 11 séances (81). Le feedback basé sur le volume du pouls digital ou temporal semble plus efficace que le feedback de la température cutanée ou de l'activité électromyographique. Une autre méta-analyse (82) a montré une certaine efficacité des techniques psychologiques (entraînement à la relaxation, biofeedback et thérapie cognitivo-comportementale) chez les enfants et les adolescents.

L'acupuncture s'est avérée efficace dans quelques études récentes appropriées en termes de modélisation et d'analyse statistique (en accord avec les standards modernes de conception d'études cliniques), mais elle reste néanmoins controversée. L'acupuncture serait utile en termes pharmaco-économiques (83). Dans une étude multicentrique contrôlée chez 160 migraineux (84), l'acupuncture a été efficace face à un groupe sans traitement (patients mis sur une liste d'attente). Dans deux études récentes, l'effet bénéfique de l'acupuncture a été similaire à celui obtenu avec des traitements classiques comme les bêta-bloquants (85-86). Cependant, de façon étonnante, l'acupuncture traditionnelle ne s'est pas révélée supérieure à une acupuncture «placebo» dans deux études (86-87), bien que ces deux types d'acupuncture fussent supérieurs à l'absence de traitement (patients de la liste d'attente). Ceci suggère que les points d'acupuncture ainsi que d'autres aspects considérés comme importants en acupuncture traditionnelle ne sont pas utiles dans le traitement de la migraine; il se pourrait qu'une attente importante de la part des patients ait biaisé les résultats.

SITUATIONS SPÉCIFIQUES

LA MIGRAINE MENSTRUELLE

La classification de l'IHS (ICHD-II) inclut une définition spécifique pour la migraine menstruelle pure (code ICHD-II A.1.1.1) et la migraine liée aux menstruations (code ICHD-II A1.1.2). Les crises menstruelles surviennent le plus souvent durant les 2 jours précédant les menstruations et les 3 premiers jours des menstruations (88). Le traitement de la crise de migraine ne diffère pas fondamentalement de celui des crises non menstruelles, à l'exception qu'on peut tenter une prévention à court terme de ces crises menstruelles car elles sont prévisibles, mais également qu'elles durent plus long-

temps et nécessitent alors une association d'un AINS à un triptan.

Une prophylaxie à court terme peut être réalisée avec des AINS, comme par exemple l'ibuprofène (300 mg 2x/j, ou la forme retard à 800 mg) ou le naproxène (550 mg 2x/j) en période péri-menstruelle (89-92). Un traitement par triptan peut également être utile (93-94), par naratriptan (1 mg 2x/j durant 5 jours, en commençant 2 jours avant l'apparition présumée des règles) ou frovatriptan (2,5 mg 2x/j donné durant 6 jours en période péri-menstruelle).

Une autre stratégie prophylactique consiste en une supplémentation en oestrogènes afin de réduire la chute pré-menstruelle des taux plasmatiques d'oestrogènes. Il semble que le plus efficace soit l'estradiol transdermique (100 µg) en gel ou patch, administré durant 6 jours en période péri-menstruelle (95-96). De façon générale, il est conseillé de combiner ce traitement aux AINS.

La suppression du cycle ovarien avec un traitement de 3 à 6 mois par un contraceptif oestro-progestatif faiblement dosé en éthynyl-oestradiol ou, encore mieux, progestatif simple est une autre option. De multiples autres traitements ont été étudiés, notamment le magnésium et la pyridoxine, mais avec des résultats peu significatifs.

A ce sujet, il n'est pas sans intérêt de savoir que la migraine avec aura est, chez la femme en-dessous de 45 ans, un facteur de risque indépendant de thrombose cérébrale (97), et ceci n'est sans doute pas lié à la prévalence accrue dans la migraine avec aura d'un foramen ovale perméable (98). L'augmentation de risque est faible (\pm 3 cas /100.000/an), mais elle est multipliée par 4 en cas de prise d'une pilule oestro-progestative et par 12 si, en plus, il s'y associe un tabagisme. Ceci mérite d'être pris en considération dans la prise en charge des migraineuses.

LA MIGRAINE DURANT LA GROSSESSE

D'emblée, les femmes peuvent être rassurées car leur migraine, avec et/ou sans aura, n'a aucune incidence sur leur grossesse (99). En règle générale, la migraine sans aura tend à disparaître à partir du 2^{ème} trimestre, ce qui n'est pas le cas de la migraine avec aura qui peut même débuter pendant la grossesse. Il n'existe pas d'essais thérapeutiques spécifiques durant la grossesse, mais on peut retenir que la grande majorité des traitements habituellement utilisés sont contre-indiqués durant la grossesse. Si nécessaire, le paracétamol et le métoclopramide peuvent être utilisés comme traitement de crise

(40), et la riboflavine ou un traitement prophylactique non médicamenteux comme traitement préventif.

LA MIGRAINE CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS

Chez les enfants (> 6 ans), l'ibuprofène (10 mg/kg) et le paracétamol (15 mg/kg) sont efficaces et peuvent être utilisés comme traitement de crise (100). Chez les adolescents (> 12 ans), le sumatriptan en spray nasal (10 mg) est efficace et recommandé (101). Comme traitement prophylactique, la riboflavine est notre premier choix en pratique quotidienne. Des essais avec la flunarizine (5 à 10 mg/j) et le propranolol (40 à 80 mg/j) se sont aussi révélés efficaces (102-103). Les autres traitements médicamenteux utilisés chez l'adulte n'ont pas été étudiés chez l'enfant ou n'ont pas montré d'efficacité, mais le valproate, le topiramate ou le méthysergide sont utiles dans les cas les plus graves.

LES CÉPHALÉES PAR ABUS D'ANTALGIQUES (CAA)

Le traitement le plus efficace consiste en un sevrage brutal des antalgiques et l'initiation concomitante d'un traitement anti-migraineux prophylactique, même s'il n'existe pas d'études ayant comparé différentes stratégies de prise en charge de ces patients. Il n'existe pas non plus de recommandations internationales claires concernant les modalités du sevrage ou le traitement des symptômes liés au sevrage. La prednisone orale (104), la tizanidine (105), la clomipramine (106), et la dihydroergotamine intraveineuse (107) peuvent être utiles dans le sevrage, mais seule la prednisone a été étudiée dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo (108).

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES DANS LA MIGRAINE

TRAITEMENT DE LA CRISE DE MIGRAINE

Les triptans étant contre-indiqués chez les patients avec antécédents cardiovasculaires, la recherche se focalise principalement sur le développement de nouveaux traitements de crise non vasoconstricteurs. Les agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1F} sont en cours d'évaluation dans une étude de phase II, après qu'un premier agoniste ait été démontré efficace (109) mais retiré à cause d'un problème de toxicité hépatique chez l'animal. Le BIBN4096BS (intraveineux), un bloqueur des récepteurs au CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), capable d'inhiber les neurones trigéminocervicaux, s'est montré supérieur au placebo (110). Un

nouvel antagoniste du CGRP, sous forme orale, s'est révélé aussi efficace que le rizatriptan 10 mg en termes d'éradication de la douleur après 2 heures, et semble même plus efficace en termes de récurrence de la douleur (111).

Le NO (monoxyde d'azote) intervient dans la physiopathologie de la migraine, raison pour laquelle des inhibiteurs de la NO synthase ont été développés, se révélant efficaces dans une petite étude initiale (112), et sont maintenant en cours d'évaluation dans plusieurs protocoles (113). Un antagoniste des récepteurs AMPA/kainate a été trouvé efficace dans un essai en triple aveugle, contrôlé contre placebo (114). Un antagoniste du récepteur vanilloïde (TRPV1), SB705498, a été étudié dans une étude randomisée et contrôlée contre placebo (115) mais à l'heure actuelle, les résultats ne sont pas encore publics.

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Ayata et al. (116) ont montré chez le rat que plusieurs médicaments prophylactiques utilisés dans la migraine (topiramate, valproate, DL-propranolol, amitriptyline et méthysergide) peuvent inhiber la dépression corticale propagée (DCP) après une utilisation chronique. Pour rappel, on considère actuellement que la DCP explique l'aura migraineuse. Les auteurs de cette étude suggèrent que l'inhibition de la DCP pourrait être un mode d'action classique dans la prévention de la migraine, ce qui est plutôt provocateur pour différentes raisons (76) : 1) il n'existe aucune évidence clinique de l'existence d'une DCP dans la migraine sans aura; 2) les molécules qui ont été utilisées dans cette étude ont été administrées à de très fortes doses, bien supérieures à celles utilisées en clinique; 3) et enfin, aucune mutation génétique à même de modifier le seuil de la DCP n'a été identifiée dans les formes communes de migraine. Néanmoins, la DCP représente une cible potentielle pour le développement de nouveaux traitements anti-migraineux. Dans une très récente étude randomisée et contrôlée contre placebo (phase II), le tonabersat (SB-220453), un gap-junction blocker capable dans les modèles animaux de bloquer la propagation de la DCP ainsi que d'inhiber la libération de NO et la vasodilatation cérébrale, n'a cependant montré qu'un faible gain thérapeutique de 17% (117). Plusieurs études préliminaires ont montré un effet de la mémantine dans la migraine (118-119). Ceci a d'ailleurs été étayé par une étude expérimentale récente (120) montrant que différents antagonistes des récepteurs NMDA, dont la mémantine, peuvent diminuer le phénomène de DCP (effet dose-dépendant).

La stimulation occipitale (ONS) semble également être une approche prometteuse dans la prophylaxie de la migraine (121), surtout chez les patients réfractaires aux traitements médicamenteux, ou ne les tolérant pas. Plusieurs essais randomisés sont en cours dans la migraine chronique. Cette technique a déjà montré des résultats encourageants dans le cluster headache (122-123). La stimulation du nerf vague s'est également montrée efficace dans quelques cas isolés (124-125) et mériterait des essais cliniques.

Un foramen ovale perméable (FOP) est plus souvent présent chez les patients souffrant de migraine avec aura que chez ceux avec migraine sans aura (où la prévalence du FOP ne diffère pas de la population générale). Plusieurs études rétrospectives et non contrôlées ont suggéré que la fermeture percutanée d'un foramen ovale perméable dans le cas d'AVC cryptogénique ou de maladie de décompression des plongeurs peut incidemment réduire la fréquence des crises de migraine avec, mais aussi sans, aura. Cependant, dans une étude multicentrique prospective, contrôlée contre placebo (MIST) (126), l'objectif premier de disparition des crises de migraine n'a toutefois pas été atteint, mais l'étude montre peut-être une légère réduction de la fréquence mensuelle des crises. Plusieurs autres études sont en cours, et tant que leurs résultats ne seront pas connus, il n'existe aucun argument pour proposer la fermeture d'un FOP pour une migraine (98).

CONCLUSION

La migraine est une maladie neurologique très fréquente capable d'entraîner un handicap sévère. Plusieurs traitements sont disponibles, mais il persiste une grande nécessité de développer de nouveaux traitements anti-migraineux (de crise et préventifs) plus efficaces. Le développement de tels traitements passera obligatoirement par une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques et génétiques à la base de la migraine. L'apparition récente de nouveaux traitements est source d'espoir pour les nombreux patients et contribuera à diminuer la sévérité de la migraine.

BIBLIOGRAPHIE

- Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, et al.— The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*, 2005, **6**, 429-440.
- Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, et al.— Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*, 2005, **12**, 1-27.
- Berg J, Stovner LJ.— Cost of migraine and other headaches in Europe. *Eur J Neurol*, 2005, **12**, 59-62.
- Clouse JC, Osterhaus JT.— Healthcare resource use and costs associated with migraine in a managed healthcare setting. *Ann Pharmacother*, 1994, **28**, 659-664.
- Hu XH, Markson LE, Lipton RB, et al.— Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med*, 1999, **159**, 813-818.
- Osterhaus JT, Gutterman DL, Plachetka JR.— Healthcare resource and lost labour costs of migraine headache in the US. *Pharmacoeconomics*, 1992, **2**, 67-76.
- Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, et al.— Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*, 2007, **47**, 355-363.
- Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, et al.— The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia*, 2003, **23**, 519-527.
- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al.— Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*, 2001, **41**, 646-657.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al.— Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 2007, **68**, 343-349.
- Patel NV, Bigal ME, Kolodner KB, et al.— Prevalence and impact of migraine and probable migraine in a health plan. *Neurology*, 2004, **63**, 1432-1438.
- Diener HC, Dahlof CG.— Headache associated with chronic use of substances. In: *The Headaches* (2nd edition). Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (Eds). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 1999, 871-878.
- Obermann M, Katsarava Z.— Management of medication-overuse headache. *Expert Rev. Neurotherapeutics*, 2007, **7**, 1145-1155.
- International Headache Society.— Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia*, 1988, **8**, 1-96.
- The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition (ICHD-II). *Cephalalgia*, 2004, **24**, 1-160.
- Vincent MB, Hadjikhani N.— Migraine aura and related phenomena: beyond scotoma and scintillations. *Cephalalgia*, 2007, **27**, 1368-1377.
- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al.— New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*, 2006, **26**, 742-746.
- Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, et al.— The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition – revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia*, 2005, **25**, 460-465.
- Fumal A, Schoenen J.— Tension-Type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurology*, 2008, **7**, 70-83.
- Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J.— A population-based analysis of the criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia*, 1991, **11**, 129-134.
- Schoenen J, Wang W.— Tension-type Headache. In: Goadsby PJ, Silberstein SJ (eds): *Headache*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 177-200.

22. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, et al.— The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia*, 2006, **26**, 1209-1213.
23. Karli N, Zarifoglu M, Calisir N, et al.— Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia*, 2005, **25**, 444-451.
24. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al.— Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*, 2003, **60**, 1308-1312.
25. Eggers SD.— Migraine-related vertigo: diagnosis and treatment. *Curr Pain Headache Rep*, 2007, **11**, 217-226.
26. van de Ven RC, Kaja S, Plomp JJ, et al.— Genetic models of migraine. *Arch Neurol*, 2007, **64**, 643-646.
27. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, et al.— Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol*, 1997, **41**, 166-172.
28. Haan J, Kors EE, Vanmolkot KR, van et al.— Migraine genetics: an update. *Curr Pain Headache Rep*, 2005, **9**, 213-220.
29. Ambrosini A, Maertens de Noordhout A, Schoenen J.— Neuromuscular transmission in migraine: a single fiber EMG study in clinical subgroups. *Neurology*, 2001, **56**, 1038-1043.
30. Sándor PS, Mascia A, Seidel L, et al.— Subclinical cerebellar impairment in the common types of migraine: A 3-dimensional analysis of reaching movements. *Ann Neurol*, 2001, **49**, 668-672.
31. Schoenen J, Ambrosini A, Sándor PS, et al.— Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiological significance. *Clin Neurophysiol*, 2003, **114**, 955-972.
32. Fumal A, Schoenen J.— Genetics of Migraines : from ionic channels to single nucleotide polymorphisms? *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 367-377.
33. Goadsby P.— Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ*, 2006, **332**, 25-29.
34. Sándor PS, Ambrosini A, Agosti R, et al.— Genetics of migraine and possible links to neurophysiological abnormalities. *Pain Clinical Updates*, 2001, **9**, 1-4.
35. Silberstein SD, Rosenberg J.— Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology*, 2000, **54**, 1553.
36. Schoenen J.— The pathophysiology of migraine : a review based on the literature and on personal contributions. *Functional Neurology*, 1998, **13**, 7-15.
37. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD.— Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med*, 2002, **24**, 257-270.
38. Moskowitz MA.— Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine : impact on pathophysiology and treatment. *Funct Neurol*, 2007, **22**, 133-136.
39. Goadsby PJ.— Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol Med*, 2007, **13**, 39-44.
40. Evers S, Afra J, Frese A, et al.— EFNS guidelines on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 2006, **13**, 560-572.
41. Nebe J, Heier M, Diener HC.— Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia*, 1995, **15**, 531-535.
42. Diener HC, Bussone G, de Liano H, et al.— Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*, 2004, **24**, 947-954.
43. Di Monda V, Nicolodi M, Aloisio A, et al.— Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine versus sumatriptan in acute treatment of multiple migraine attacks: a multicenter, randomized, crossover trial. *Headache*, 2003, **43**, 835-844.
44. Diener H, Pfaffenrath V, Pageler L.— The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*, 2005, **25**, 776-787.
45. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, et al.— Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache*, 2006, **46**, 444-453.
46. Evers S, Gralow I, Bauer B, et al.— Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache : a clinicoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol*, 1999, **22**, 201-206.
47. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, et al.— Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*, 2000, **123**, 9-18.
48. Colman I, Brown MD, Innes GD, et al.— Parenteral dihydroergotamine for acute migraine headache : a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med*, 2005, **45**, 393-401.
49. Boureau F, Kappos L, Schoenen J, et al.— A clinical comparison of sumatriptan nasal spray and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract*, 2000, **54**, 281-286.
50. Humphrey PPA, Goadsby PJ.— The mode of action of sumatriptan is vascular? A debate. *Cephalalgia*, 1994, **14**, 401-410.
51. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al.— Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 2001, **358**, 1668-1675.
52. Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al.— Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*, 2004, **44**, 414-425.
53. Schoenen J, Bulcke J, Caekebeke J, et al.— Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device : comparison with customary treatment in an open, longitudinal study. *Cephalalgia*, 1994, **14**, 55-63.
54. Diener HC, for the ASASUMAMIG Study Group.— Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. *Cephalalgia*, 1999, **19**, 581-588.
55. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al.— Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA*, 2007, **297**, 1443-1454.
56. Schoenen J, De Klippel N, Giurgea S, et al.— Almotriptan and its combination with aceclofenac for migraine attacks : a study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalalgia*, 2008 (sous presse).
57. Davies GM, Santanello N, Lipton R.— Determinants of patient satisfaction with migraine therapy. *Cephalalgia*, 2000, **20**, 554-560.

58. Pradel FG, Subedi P, Varghese AA, et al.— Does earlier headache response equate to earlier return to functioning in patients suffering from migraine? *Cephalalgia*, 2006, **26**, 428-435.
59. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M.— Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*, 1998, **50**, 466-470.
60. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al.— Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2005, **64**, 713-715.
61. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al.— Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*, 2001, **322**, 19-22.
62. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al.— Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomised controlled trial. *JAMA*, 2003, **289**, 65-69.
63. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R.— Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*, 1996, **16**, 257-263.
64. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U.— The first placebo controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *European Neurology*, 2004, **51**, 89-97.
65. Lipton RB, Göbel H, Einhaupl KM, et al.— Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*, 2004, **63**, 2240-2244.
66. Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, et al.— Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention- a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2005, **25**, 1031-41.
67. Schoenen J, Di Clemente L, Coppola G.— Other prophylactic anti-migraine agents: riboflavin, feverfew, magnesium, Botulinum toxin, and calcium antagonists. In : *Preventive Pharmacotherapy of Headache Disorders*. Jes Olesen, Stephen D. Silberstein, Peer Tfelt-Hansen (editors), Oxford, University Press, 2004, 121-133.
68. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C, et al.— Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia*, 2000, **20**, 765-786.
69. Peres MF, Silberstein S, Moreira F, et al.— Patients' preference for migraine preventive therapy. *Headache*, 2007, **47**, 540-545.
70. Bendtsen L.— Amitriptyline in the treatment of primary headaches. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2003, **3**, 165-173.
71. Silberstein SD for the US Headache Consortium.— Practice parameter: Evidence Based guidelines for migraine headache (an Evidence-based review). *Neurology*, 2000, **55**, 754-762.
72. D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M, et al.— Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. *Cephalalgia*, 1999, **19**, 64-66.
73. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, et al.— Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, **76**, 1730-1732.
74. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW.— Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia*, 1997, **17**, 109-112.
75. Gupta P, Singh S, Goyal V, et al.— Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache*, 2007, **47**, 402-412.
76. Schoenen J.— Future preventive therapy : are there promising drug targets? *Headache Currents*, 2006, **3**, 108-111.
77. Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, et al.— Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 2005, **80**, 1126-1137.
78. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, et al.— Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 2005, **45**, 293-307.
79. Relja M, Poole AC, Schoenen J, et al.— A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia*, 2007, **27**, 492- 503.
80. Delstanche S, Schoenen J.— La toxine botulinique dans le traitement des céphalées. *Neurone*, 2006, **11**, 148-154.
81. Nestoriuc Y, Martin A.— Efficacy of biofeedback for migraine: A meta-analysis. *Pain*, 2007, **128**, 111-127.
82. Trautmann E, Lackschewitz H, Kröner-Herwig B.— Psychological treatment of recurrent headache in children and adolescents – a meta-analysis. *Cephalalgia*, 2006, **26**, 1411-1426.
83. Witt CM, Reinhold T, Jena S, et al.— Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with headache. *Cephalalgia*, 2008, **28**, 334-345.
84. Facco E, Liguori A, Petti F, et al.— Traditional Acupuncture in Migraine : A Controlled, Randomized Study. *Headache*, 2008, **48**, 398-407.
85. Streng A, Linde K, Hoppe A, et al.— Effectiveness and tolerability of acupuncture compared with metoprolol in migraine prophylaxis. *Headache*, 2006, **46**, 1492-1502.
86. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, et al.— Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol*, 2006, **5**, 310-316.
87. Linde K, Streng A, Jürgens S, et al.— Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, **293**, 2118-2125.
88. MacGregor A.— Menstrual migraine: a review. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2007, **33**, 36-47.
89. Sargent J, Solbach P, Damasio H, et al.— A comparison of naproxen sodium to propranolol hydrochloride and a placebo control for the prophylaxis of migraine headache. *Headache*, 1985, **25**, 320-324.
90. Facchinetti F, Fioroni L, Sances G, et al.— Naproxen sodium in the treatment of premenstrual symptoms: a placebo-controlled study. *Gynecol Obstet Invest*, 1989, **28**, 205-208.
91. Szekely B, Meeryman S, Post G.— Prophylactic effects of naproxen sodium on perimenstrual headache: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 1989, **9**, 452-453.
92. Nattero G, Allais G, De Lorenzo C, et al.— Biological and clinical effects of naproxen sodium in patients with menstrual migraine. *Cephalalgia*, 1991, **11**, 201-202.
93. Newman L, Mannix LK, Landy S, et al.— Naratriptan as short-term prophylaxis in menstrually associated migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 2001, **41**, 248-256.

94. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, et al.— A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology*, 2004, **63**, 261–269.
95. De Lignieres B, Mauvais-Javis P, Mas JML, et al.— Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *BMJ*, 1986, **293**, 1540.
96. Smits MG, van den Meer YG, Pfeil JPJM, et al.— Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache*, 1994, **34**, 103–106.
97. Schoenen J.— Are migraine and headache associated with an increased risk of stroke in women? *Nature Clinical Practice Neurology*, 2006, **2**, 74-75.
98. Schoenen J, Burette P, Materne P.— Patent foramen ovale and migraine, a fortuitous association or a causal relationship? *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 362-368.
99. MacGregor A.— Migraine in pregnancy and lactation : a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2007, **33**, 83-93.
100. Evers S, Pothmann R, Uberall M, et al.— Treatment of idiopathic headache in childhood - recommendations of the German Migraine and Headache Society (DMKG). *Schmerz*, 2002, **16**, 48-56.
101. Winner P, Rothner AD, Saper J, et al.— A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics*, 2000, **106**, 989–997.
102. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al.— American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2004, **63**, 2215-2224.
103. Evers S.— Drug treatment of migraine in children. A comparative review. *Paediatric drugs*, 1999, **1**, 7–18.
104. Krymchantowski AV, Barbosa JS.— Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia*, 2000, **20**, 107-113.
105. Smith TR.— Low-dose tizanidine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for detoxification from analgesic rebound headache. *Headache*, 2002, **42**, 175-177.
106. Lenarduzzi P, Schoenen J, Sianard-Gainko J.— Efficacy of clomipramine during the weaning period in drug abuse headaches : a blinded study. *New Trends Clin Neuropharmacol*, 1988, **2**, 162.
107. Raskin NH.— Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology*, 1986, **36**, 995-997.
108. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, et al.— Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*, 2008, **28**, 152-156.
109. Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW, et al.— Selective serotonin 1F (5-HT_{1F}) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2001, **358**, 1230-1234.
110. Olesen J, Diener HC, 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.
111. Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al.— Randomized controlled trial of an oral CGRP antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* (sous presse).
112. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, et al.— Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet*, 1997, **349**, 401-402.
113. Goadsby PJ.— Emerging therapies for migraine. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, **3**, 610-619.
114. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, et al.— LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well tolerated in acute migraine. *Cephalalgia*, 2004, **24**, 596-602.
115. NCT00269022 [<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00269022?order=1>]
116. Ayata C, Jin H, Kudo C, et al.— Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*, 2006, **59**, 652–661.
117. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al.— Double-blind placebo-controlled trial of tonabersat in the preventive management of migraine. *Cephalalgia*, 2007, **27**, 1195-1196.
118. Cammarata D, Krusz JC.— Memantine : Novel mechanism for migraine and headache prophylaxis. *Headache*, 2005, **45**, 820.
119. Spengos K, Theleritis C, Paparrigopoulos T.— Memantine and NMDA antagonism for chronic migraine : a potentially novel therapeutic approach? *Headache*, 2008, **48**, 284-286.
120. Peeters M, Gunthorpe MJ, Strijbos PJ, et al.— Effects of pan- and subtype-selective N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on cortical spreading depression in the rat: Therapeutic potential for migraine. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, **321**, 564-572.
121. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, et al.— Central neuro-modulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*, 2004, **127**, 220-230.
122. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ.— Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet*, 2007, **369**, 1099-1106.
123. Magis D, Allena M, Bolla M, et al. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol*, 2007, **6**, 314-321.
124. Sadler RM, Purdy RA, Rahey S.— Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia*, 2002, **22**, 482-484.
125. Mauskop A.— Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia*, 2005, **25**, 82-86.
126. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al.— Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial : a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*, 2008, **117**, 1397-1404.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr A. Fumal, Hôpital de la Citadelle, Blvd du 12^{ème} de Ligne 1, 4000 Liège, Belgique. Email : Arnaud.Fumal@chu.ulg.ac.be