



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## Recommandations

# Démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique quotidienne (CCQ) – Prise en charge d'une CCQ chez le migraineux : céphalée par abus médicamenteux et migraine chronique/Recommandations de la SFEMC, ANLLF et SFETD

## Management of chronic daily headache in migraine patients: Medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society)

M. Lantéri-Minet<sup>a,b</sup>, G. Demarquay<sup>c</sup>, H. Alchaar<sup>d</sup>, J. Bonnin<sup>e</sup>, P. Cornet<sup>f</sup>, X. Douay<sup>g</sup>, V. Dousset<sup>h</sup>, G. Géraud<sup>i</sup>, V. Guillouf<sup>j</sup>, M. Navez<sup>k</sup>, F. Radat<sup>h</sup>, S. Radenne<sup>l</sup>, A. Revol<sup>m</sup>, D. Valade<sup>n</sup>, A. Donnet<sup>b,o,\*</sup>

<sup>a</sup> Département d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital Cimiez, bâtiment Mossa, 4, avenue Reine-Victoria, 06000 Nice, France

<sup>b</sup> Inserm/UdA, U1107, Neuro-Dol Clermont-Ferrand, faculté de médecine, BP 38, 28, place Henri-Dunant, 63001 Clermont-Ferrand, France

<sup>c</sup> Service de neurologie, hôpital de la Croix-Rousse, hospices Civils de Lyon, 103, grande rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon, France

<sup>d</sup> Cabinet privé, 73, boulevard de Cimiez, 06000 Nice, France

<sup>e</sup> Cabinet privé, 3, rue Henri Matisse, 91100 Corbeil Essonnes, France

<sup>f</sup> Cabinet privé, 90, rue Jean-Pierre-Timbaud, 75011 Paris, France

<sup>g</sup> Cabinet privé, 3, avenue Henri-Delecaux, 59130 Lambersart, France

<sup>h</sup> Unité de traitement de la douleur chronique, CHU de Bordeaux, 1, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

<sup>i</sup> Service de neurologie, hôpital Rangueil, 1, avenue du Pr-Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex, France

<sup>j</sup> Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, CHRU, avenue Georges-Clemenceau, 14033 Caen cedex 9, France

<sup>k</sup> Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital Bellevue, CHU, pavillon 50, 42055 Saint-Étienne, France

<sup>l</sup> Cabinet privé, 13, place d'Aligre, 75012 Paris, France

<sup>m</sup> Cabinet privé, 1, chemin du Penthod, 69300 Caluire, France

<sup>n</sup> Centre urgence céphalées, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

<sup>o</sup> Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital de la Timone, boulevard Jean-Moulin, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [adonnet@ap-hm.fr](mailto:adonnet@ap-hm.fr) (A. Donnet).  
0035-3787/\$ – see front matter © 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2013.09.006>



## INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 4 septembre 2013

Accepté le 26 septembre 2013

Disponible sur Internet le

1 mars 2014

Mots clés :

Céphalée chronique quotidienne

Migraine chronique

Recommandation

## 1. Préambule

### 1.1. Demandeurs des recommandations

Ces recommandations ont été demandées par la Société française d'étude des migraines et des céphalées (SFEMC), la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) et l'Association des neurologues libéraux de langue française (ANLLF).

### 1.2. Thème des recommandations

Ces recommandations concernent les céphalées chroniques quotidiennes (CCQ). Elles sont le fruit de l'actualisation des recommandations sur les CCQ publiées par la Haute Autorité de santé (HAS) en 2004<sup>1</sup>. Considérant les données factuelles accumulées depuis 2004, cette actualisation a conduit à proposer de nouvelles recommandations sur la démarche diagnostique générale devant une CCQ et la prise en charge d'une CCQ survenant chez un patient migraineux en considérant plus particulièrement la céphalée par abus médicamenteux et la migraine chronique qui sont les deux situations cliniques les plus fréquentes en pratique. Ces recommandations viennent ainsi compléter les recommandations professionnelles sur la « Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques » publiées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé en 2002<sup>2</sup> et révisées par la SFEMC en 2013 [1].

### 1.3. Patients concernés

Ces recommandations concernent essentiellement la démarche diagnostique générale devant une CCQ de l'adulte, et lorsque la CCQ survient chez un migraineux la prise en charge des céphalées par abus médicamenteux ainsi que celle de la

migraine chronique. La littérature sur les CCQ de l'enfant est plus pauvre. Le groupe de travail a cependant dégagé quelques particularités concernant la démarche diagnostique devant une CCQ de l'enfant et l'adolescent.

### 1.4. Professionnels concernés

Les cibles professionnelles des recommandations sont tous les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de santé.

### 1.5. Grades des recommandations et méthodologie de travail

Les recommandations proposées ont été classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve comme des essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur et/ou méta-analyses d'essais comparatifs randomisés, analyses de décision basées sur des études bien menées ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins, des séries de cas.

En l'absence de précisions, les recommandations proposées sont fondées sur un accord professionnel (AP) entre les membres du groupe de travail. L'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles. L'absence de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

La méthodologie utilisée par la SFEMC, la SFETD et l'ANLLF a été la méthodologie AGREE II [2,3]. Un groupe de travail composé de membres de la SFEMC, SFETD, de l'ANLLF et de professionnels de santé indépendants de ces sociétés a été constitué (Annexe 1). Les recommandations rédigées par ce groupe de travail ont été évaluées par un groupe de lecture composé de membres de la SFEMC, SFETD, de l'ANLLF et de

<sup>1</sup> Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques – Prise en charge des céphalées chroniques quotidiennes. 2004 [www.has.fr](http://www.has.fr).

<sup>2</sup> Agence nationale d'accréditation et évaluation en santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. 2002 [www.has.fr](http://www.has.fr).

professionnels de santé indépendants de ces sociétés ainsi que par des représentants d'association de patients (AFVD) (Annexe 2). Initialement, ce projet a été soumis à la HAS, mais cette dernière a récusé la majorité des membres du groupe de travail au motif de leurs liens d'intérêt qui, conformément à la méthodologie utilisée, ont été déclarés. La SFEMC, la SFETD et l'ANNLF ont décidé de produire en leurs noms propres cette révision des recommandations.

## 2. Céphalées chroniques quotidiennes

### 2.1. Définitions et épidémiologie

#### 2.1.1. Définition des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ)

Les céphalées chroniques quotidiennes (CCQ) se définissent par la présence d'une céphalée survenant au moins 15 jours par mois depuis au moins trois mois (AP). Le consensus retient le seuil de 15 jours avec céphalée par mois, le terme « quotidien » étant un terme d'usage.

Les CCQ n'ont pas été individualisées en tant qu'entité nosographique dans les trois éditions successives de la classification internationale des céphalées (Headache Classification Committee, 1988) [4-7] car il s'agit de l'expression clinique que peuvent prendre diverses céphalées.

Les CCQ sont habituellement assimilées aux CCQ primaires et doivent être différenciées des CCQ secondaires (Fig. 1) qui peuvent être causées par de nombreuses étiologies. La prise en charge des CCQ secondaires est différente de celles des CCQ primaires et, hormis pour celle secondaire à un abus médicamenteux survenant chez le migraineux, elle ne fait pas l'objet des présentes recommandations. De même, ces recommandations ne concernent pas les CCQ primaires de courte durée dont la principale est l'algie vasculaire de la face chronique. Les CCQ primaires sont dans la pratique assimilées aux CCQ de longue durée, qui sont définies comme des CCQ primaires dont les épisodes

céphalalgiques sont d'une durée supérieure à 4 heures sans traitement.

Les CCQ primaires sont représentées par la migraine chronique (Encadré 1), les céphalées de tension chronique (Encadré 2), l'hémicrania continua (Encadré 3) et la CCQ de novo (Encadré 4). Le diagnostic de ces entités repose sur les critères diagnostiques de la version bêta de la troisième édition de la classification internationale des céphalées que vient de publier l'IHS en juillet 2013 (ICHD-III bêta) [7].

#### 2.1.2. Épidémiologie des CCQ

L'épidémiologie des CCQ concerne leur prévalence et incidence, leur retentissement à l'échelle individuelle et leur retentissement à l'échelle sociétale.

2.1.2.1. Prévalence et incidence. La prévalence de l'ensemble des CCQ est comprise entre 2,5 et 4 % de la population [8-10]. En France, celle-ci a été estimée à 3 % de la population âgée de plus de 15 ans [11]. L'incidence des CCQ n'est pas connue, mais une étude nord-américaine a démontré que 2,5 % des sujets souffrant de migraine épisodique développent une CCQ en une année [12].

La prévalence de la migraine chronique est plus difficile à estimer en raison des modifications récentes des critères diagnostiques de cette pathologie [5-7]. Une analyse de la littérature publiée en 2010 montrait des chiffres de prévalence globale compris entre 1,4 et 2,2 % [13]. En France, 1,7 % des adultes présenteraient une migraine chronique sans abus médicamenteux et 0,8 % une migraine chronique associée à un abus médicamenteux [14,15].

La céphalée de tension chronique a une prévalence estimée entre 0,6 % [8] et 3,3 % [9]. La CCQ de novo et l'hémicrania continua sont des céphalées rares en population générale dont la prévalence exacte est inconnue.

2.1.2.2. Retentissement individuel des CCQ. Les CCQ représentent une pathologie handicapante avec un retentissement

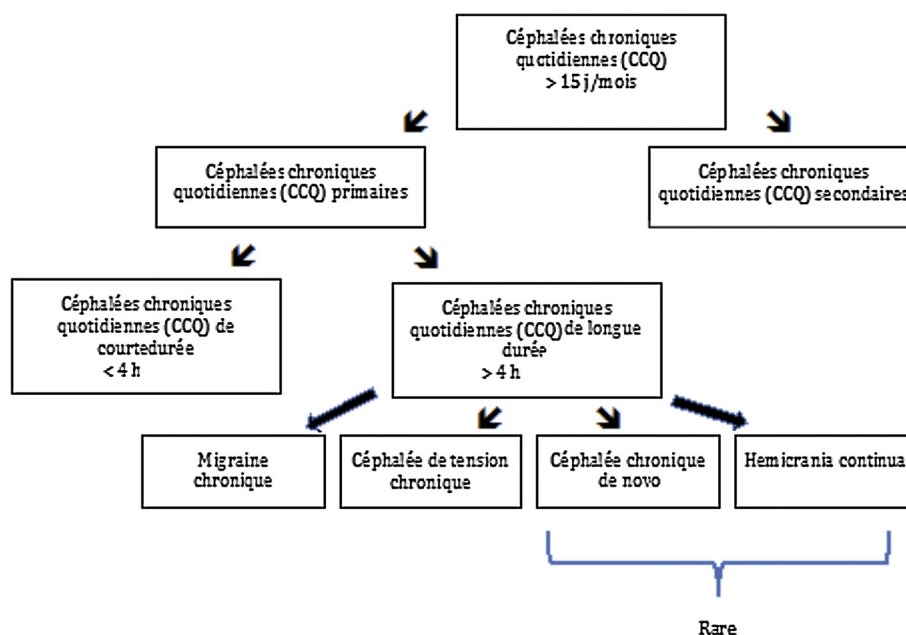


Fig. 1 – Arbre décisionnel des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ).

**Encadré 1. Critères diagnostiques de la migraine chronique définis par l'International Headache Society [7].**

- A. Céphalée présente au moins 15 jours par mois depuis au moins 3 mois.  
 B. Céphalée survenant chez un patient ayant présenté au préalable au moins 5 crises de migraine sans aura et/ou 2 crises de migraine avec aura.  
 C. Céphalée présente au moins 8 jours par mois et répondant aux critères C et D de la migraine sans aura, et/ou aux critères B et C de la migraine avec aura et/ou répondant à un traitement par triptan ou ergotamine.  
 D. Céphalée non attribuable à une autre cause.  
 NB : critères C et D de la migraine sans aura :

- C. Céphalée ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :
  - unilatérale,
  - pulsatile,
  - modérée ou sévère,
  - aggravée par les activités physiques de routine, telle que la montée ou la descente d'escaliers ;
- D. Associé à la céphalée, présence d'au moins l'un des caractères suivants :
  - nausées et/ou vomissements,
  - photophobie et phonophobie.

NB : critères B et C de la migraine avec aura :

- B. Au moins une des expressions cliniques de l'aura (totalement réversibles) suivantes :
  - visuelle,
  - sensorielle,
  - phasique et/ou dysarthrique,
  - motrice,
  - tronc cérébral,
  - rétinienne ;
- C. Au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
  - au moins une des expressions cliniques apparaissant progressivement en au moins 5 minutes et/ou au moins deux des expressions cliniques se succédant,
  - chaque expression clinique durant de 5 à 60 minutes,
  - au moins une des expressions unilatérale,
  - céphalée survenant pendant l'aura ou la suivant dans les 60 minutes.

important sur la vie quotidienne. Le retentissement fonctionnel décrit par les patients souffrant de CCQ est plus important que celui des sujets souffrant d'une céphalée épisodique [16]. Ce retentissement est encore plus marqué si un abus médicamenteux existe et si la CCQ a des caractéristiques sémiologiques migraineuses. Le retentissement fonctionnel de la CCQ peut être appréhendé au moyen de questions simples (portant sur le handicap induit dans les activités des sphères familiale, sociale et professionnelle) et de l'agenda des céphalées tenu par le patient. Ce retentissement fonctionnel peut être quantifié au moyen d'échelles de handicap dont les

**Encadré 2. Critères diagnostiques de la céphalée de tension chronique définis par l'International Headache Society en 2013 [7].**

- A. Céphalée présente au moins 15 jours par mois depuis au moins 3 mois et répondant aux critères B, C et D.  
 B. Céphalée durant des heures ou pouvant être continue.  
 C. Céphalée ayant au moins deux caractéristiques suivantes :
  - localisation bilatérale ;
  - à type de pression ou de serrement (non pulsatile) ;
  - d'intensité légère à modérée ;
  - non aggravée par les activités physiques de routine comme la marche ou la montée d'escaliers.
 D. Présence des deux éléments suivants :
  - pas plus d'un élément suivant : photophobie, phonophobie ou nausées légères ;
  - ni nausées modérées ou sévères ni vomissements.
 E. Céphalée non attribuable à une autre cause.

**Encadré 3. Critères diagnostiques de l'hémicrania continua définis par l'International Headache Society en 2013 [7].**

- A. Céphalée unilatérale répondant aux critères B–D.  
 B. Céphalée présente depuis plus de 3 mois avec des exacerbations d'intensité modérée ou sévère.  
 C. Présence d'au moins un des deux critères suivants :
  - au moins un des signes suivants ipsilatéraux à la céphalée :
    - injection conjonctivale et/ou larmoiement,
    - congestion nasale et/ou rhinorrhée,
    - œdème palpébral,
    - sueur du front et du visage,
    - rougeur du front ou du visage,
    - sensation de plénitude de l'oreille,
    - myosis et/ou ptosis ;
  - agitation motrice ou aggravation de la douleur avec les mouvements.
 D. Réponse complète à des doses thérapeutiques d'indométacine.  
 E. Céphalée non attribuable à une autre cause.

**Encadré 4. Critères diagnostiques de la céphalée chronique quotidienne de novo définis par l'International Headache Society en 2013 [7].**

- A. Céphalée persistante, répondant aux critères B–D.  
 B. Début précisément daté par le patient et caractère continu et sans rémission de la douleur apparaissant en moins de 24 heures.  
 C. Céphalée présente depuis plus de 3 mois.  
 D. Céphalée non attribuable à une autre cause.

plus utilisées, parmi celles dont on dispose d'une traduction française validée, sont les échelles HIT-6 et MIDAS dont l'usage est déjà recommandé pour l'évaluation de la migraine épisodique [1]. Le retentissement fonctionnel des CCQ est très fréquemment associé à un retentissement émotionnel qui est également plus important chez les patients souffrant d'une CCQ que chez les patients souffrant d'une céphalée épisodique, particulièrement chez ceux dont la CCQ s'associe à un abus médicamenteux et/ou s'exprime avec une sémiologie migraineuse. Les dimensions de ce retentissement émotionnel peuvent être anxieuse et/ou dépressive. Il doit être appréhendé par des questions simples et être idéalement quantifié au moyen d'échelles. L'échelle de retentissement émotionnel la plus adaptée à la pratique courante est l'échelle HAD qui est validée en langue française et qui est déjà recommandée pour l'évaluation de la douleur chronique en ambulatoire<sup>3</sup> et celle de la migraine épisodique [1]. La conséquence du retentissement fonctionnel et/ou émotionnel est une réduction de la qualité de vie. Cette altération de la qualité de vie doit être appréhendée globalement lors de la consultation mais elle est rarement quantifiée en pratique, l'utilisation d'échelles telle l'échelle SF-36 étant réservée à la recherche clinique.

**2.1.2.3. Retentissement sociétal des CCQ.** L'impact économique des CCQ est important en raison de coûts directs induits par la consommation des ressources de soins (consultations, hospitalisations, examens para-cliniques et consommation médicamenteuse) et de coûts indirects secondaires à la baisse de productivité professionnelle.

En France, les coûts directs induits par les CCQ ont été estimés à 1900 millions d'euros [17]. Peu de données précises sont disponibles quant aux coûts indirects générés par les CCQ mais la perte de productivité induite par les CCQ est significativement supérieure à celle des céphalées épisodiques, notamment en cas de migraine chronique et/ou d'abus médicamenteux [16].

## 2.2. Démarche diagnostique

Chez un patient souffrant de CCQ, la démarche diagnostique comprend plusieurs étapes successives.

### 2.2.1. Diagnostic positif de la CCQ

La première étape est de poser le diagnostic de CCQ qui correspond à une céphalée présente depuis au moins 15 jours par mois depuis au moins trois mois. Lors de la première consultation, le nombre exact de jours avec céphalée peut être difficile à préciser si le patient n'a pas tenu un agenda au préalable car il peut alors sous-estimer ou surestimer ce nombre. Dans ce cas, après avoir éliminé une céphalée secondaire, il est recommandé de demander au patient de tenir un agenda afin de préciser ce nombre (AP). Cet agenda, rapporté lors de la consultation suivante, permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de CCQ (Annexe 3).

<sup>3</sup> Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques – Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. 2008 [www.has.fr](http://www.has.fr).

### Encadré 5. Éléments devant faire suspecter une céphalée chronique quotidienne (CCQ) secondaire [18].

Terrain et antécédents médicaux :

- apparition de la CCQ chez un sujet de plus de 50 ans ;
- absence de céphalée primaire préalable à l'apparition de la CCQ ;
- apparition de la CCQ dans un contexte pathologique (néoplasie, maladie systémique... ) ;
- apparition de la CCQ pendant la grossesse ou le post-partum ;
- apparition de la CCQ depuis la prise d'un médicament.

Caractéristiques de la céphalée :

- début récent de la CCQ (moins d'un an) ;
- déclenchement des céphalées par la toux, un effort physique ou une manœuvre de Valsalva ;
- caractère postural (présente en orthostatisme, disparaissant en décubitus) ;
- association à des symptômes neurologiques (hormis ceux de l'aura).

Données de l'examen clinique :

- anomalies à l'examen clinique, œdème papillaire au FO.

### 2.2.2. Élimination d'une CCQ secondaire

Les éléments cliniques devant faire suspecter une CCQ secondaire sont résumés dans l'Encadré 5 [18]. La suspicion de CCQ secondaire doit amener à la réalisation d'examens complémentaires comprenant une imagerie cérébrale (idéalement imagerie par résonance magnétique [IRM] encéphalique, ou par défaut scanner cérébral avec injection) et selon l'âge et les données de l'examen clinique, un bilan biologique comprenant un bilan inflammatoire sanguin et/ou une analyse du liquide céphalo-rachidien après une ponction lombaire (AP).

### 2.2.3. Détermination de la nature de la céphalée sous-jacente

Les CCQ primaires compliquent dans la majorité des cas une céphalée primaire épisodique. L'interrogatoire doit déterminer la nature de la céphalée primaire sous-jacente qui correspond le plus souvent à une migraine ou une céphalée de tension (ou à l'intrication de ces deux céphalées). Cette étape repose sur l'anamnèse, le diagnostic s'appuyant sur les critères de l'ICHD-III bêta [7] de la migraine et de la céphalée de tension (AP). Cette étape peut être difficile et ce n'est parfois que l'évolution qui permet d'identifier la nature de la céphalée initiale.

### 2.2.4. Recherche d'un abus médicamenteux et de son origine

La définition de l'abus médicamenteux repose sur le nombre mensuel de jours avec une prise d'antalgiques ou d'anti-migraineux de crise, évalué sur une période de 3 mois. Comme pour le nombre de jours avec céphalée, l'utilisation d'un agenda sur lequel le patient note ses prises médicamenteuses est nécessaire pour confirmer l'abus médicamenteux (AP). L'abus médicamenteux est défini par une prise régulière et fréquente :

au moins 15 jours par mois pour une prise d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non-stéroïdiens) et au moins 10 jours par mois pour une prise d'opioïdes, d'ergotés, de triptans, d'antalgiques associant plusieurs principes actifs et/ou en cas d'utilisation combinée de plusieurs médicaments par le patient [7] (AP).

Le motif de la prise médicamenteuse doit être pris en compte. Une surconsommation médicamenteuse peut être secondaire à des épisodes céphalalgiques fréquents, ou à l'intrication de céphalée avec d'autres phénomènes douloureux (par exemple une pathologie musculo-squelettique) (AP). Il est également important de rechercher si l'abus médicamenteux est supporté par une prise anticipatoire des médicaments liée à l'anxiété, voire à des phénomènes de dépendance (AP).

### 2.2.5. Recherche des autres facteurs de risque de CCQ

L'interrogatoire doit rechercher indépendamment de l'abus médicamenteux, les facteurs de risque de CCQ qui ont été identifiés lors des études épidémiologiques : anxiété généralisée, épisode dépressif avéré, événements biographiques stressants, douleurs musculo-squelettiques, troubles ventilatoires du sommeil et excès pondéral (AP). Bien qu'il ne soit pas démontré que la prise en charge de ces facteurs de risque modifie l'évolution des CCQ, la prise en charge de ces facteurs doit être réalisée (AP).

### 2.2.6. Synthèse diagnostique d'une CCQ chez un migraineux

La migraine étant la céphalée primaire sous-jacente le plus souvent associée à une CCQ, la suite de cette démarche ne concernera que la synthèse diagnostique d'une CCQ chez un migraineux. Deux situations peuvent se rencontrer :

- de manière rare, le patient n'a pas d'abus médicamenteux quand il se présente à la consultation ; il s'agit d'un patient présentant une migraine chronique sous réserve que les critères diagnostiques de l'ICHD-III bêta soient présents ;
- dans le cas le plus courant, il s'agit d'un patient migraineux en CCQ se présentant avec un abus médicamenteux. En dépit de l'absence de données factuelles démontrant sa pertinence, il existe un consensus faisant de la réalisation du sevrage<sup>4</sup> en antalgiques et/ou en antimigraineux spécifiques un préalable incontournable à la prise en charge d'un patient migraineux en CCQ se présentant avec un abus médicamenteux (AP). Ce sevrage permettra de déterminer le diagnostic final, à savoir : migraine chronique en cas de persistance de la CCQ deux mois après le sevrage ou céphalée par abus médicamenteux si la CCQ a disparu deux mois après le sevrage (AP). Le sevrage est également utile car il permet de retrouver une meilleure efficacité du traitement de crise et du traitement prophylactique [19] (grade C).

## 2.3. Sevrage médicamenteux

Les données factuelles sont insuffisantes pour recommander un protocole de sevrage particulier (AP). Aucune étude n'a comparé un sevrage brutal à un sevrage progressif. Aucune

<sup>4</sup> Le terme « sevrage » sera utilisé dans ces recommandations pour définir l'arrêt de la surconsommation médicamenteuse qu'il y ait ou non une dépendance médicamenteuse.

différence n'a été mise en évidence entre un sevrage réalisé avec une approche non pharmacologique et un sevrage réalisé avec une approche pharmacologique [20] mais des données non contrôlées plaident pour une supériorité de l'association de ces deux approches [21] (grade C). De même, la comparaison du sevrage réalisé en ambulatoire et de celui réalisé en milieu hospitalier a montré une efficacité similaire [22,23] (grade B). Aucune étude n'a évalué spécifiquement un traitement prophylactique lors du sevrage médicamenteux [24]. Enfin, concernant le traitement de la céphalée de rebond, l'évaluation de l'efficacité de la prednisolone a donné des résultats tantôt négatifs [25] (grade B) tantôt positifs [26,27] (grade B) et aucun autre traitement n'a été évalué dans des conditions contrôlées [24]. C'est notamment le cas de traitements par voie parentérale qui ont été proposés en association au sevrage, en particulier aux États-Unis, et qui concernent la dihydroergotamine [28,29] et le valproate de sodium [30].

En pratique le sevrage est le plus souvent réalisé en ambulatoire, sachant que dans certaines situations il peut être réalisé lors d'une hospitalisation en première intention (AP).

### 2.3.1. Sevrage médicamenteux en ambulatoire

Actuellement, une majorité de patients souffrant de CCQ associée à un abus médicamenteux bénéficie d'un sevrage médicamenteux en ambulatoire.

Le sevrage ambulatoire peut être brutal ou progressif (AP), ses modalités devant être adaptées individuellement en fonction du patient, de son mode de vie et du (ou des) médicament(s) utilisé(s) en excès (AP).

Le sevrage ambulatoire doit être associé à un traitement prophylactique antimigraineux (AP). Les précédentes recommandations françaises positionnaient l'amitriptyline comme le traitement de référence dans cette situation (HAS 2004). Cette recommandation reposait sur un consensus professionnel considérant l'absence de données factuelles. Depuis, des données contrôlées ont montré une efficacité prophylactique dans cette situation pour le topiramate [31,32] (grade B) et, considérant ces données, le topiramate devrait être le traitement pharmacologique à proposer en première intention. Néanmoins, la robustesse de ces données peut être discutée car elles ont été obtenues dans des études qui avaient inclus des patients souffrant de migraine chronique associée ou non à un abus médicamenteux et il existe un consensus faisant que tout traitement de fond antimigraineux validé dans la migraine épisodique peut être proposé (AP). Comme dans le traitement de la migraine épisodique, le choix du traitement prophylactique repose sur les comorbidités, les traitements antérieurement utilisés et les effets indésirables potentiels [1].

### 2.3.2. Sevrage médicamenteux hospitalier

Le sevrage médicamenteux hospitalier est une modalité plus rare. Ses indications sont : l'impossibilité pour le patient à effectuer le sevrage en ambulatoire, l'ancienneté de l'abus, l'abus impliquant plusieurs classes pharmacologiques, une dépendance comportementale et/ou une comorbidité psychiatrique et la iatrogénie de l'abus (AP).

Le sevrage médicamenteux hospitalier est brutal dès le premier jour de l'hospitalisation (AP). Du fait de sa brutalité, le sevrage hospitalier s'accompagne d'une céphalée de rebond qui peut durer entre 2 et 10 jours mais dont les caractéristiques

(délai d'apparition, sévérité et durée) dépendent de la nature du (ou des) médicament(s) impliqués dans l'abus (précoce et peu sévère pour les triptans, tardif et plus sévère pour les opioïdes) [33] (grade C). Cette céphalée de rebond peut s'associer à une symptomatologie digestive (nausées et/ou vomissements) et une hyperesthésie sensorielle importantes témoignant de sa nature migraineuse. Cette céphalée de rebond peut également s'associer à une exacerbation de l'anxiété avec irritabilité. Aucune donnée factuelle n'est disponible quant à la manière de prendre en charge cette céphalée de rebond (cf. supra) et, dans la pratique, les attitudes diffèrent d'une équipe à l'autre sachant que le principe général est dans la mesure du possible de ne pas proposer de traitement pharmacologique [24] afin de respecter le principe du sevrage médicamenteux.

Les précédentes recommandations françaises proposaient l'amitriptyline par voie parentale comme traitement devant être associé au sevrage hospitalier. Bien que son niveau de preuve soit faible, cette recommandation reste majoritairement appliquée en France, sachant que ses modalités de mise en place (posologie et durée) sont adaptées individuellement (AP).

### 2.3.3. Accompagnement non pharmacologique du sevrage médicamenteux

Qu'il soit réalisé en ambulatoire ou en milieu hospitalier, le sevrage médicamenteux doit être accompagné d'une démarche éducative qui a trois objectifs principaux (AP). Elle doit permettre au patient de comprendre la relation entre la prise excessive de médicament de crise et l'entretien de la CCQ. Elle doit également permettre au patient de contrôler une éventuelle prise anticipatoire de ces médicaments. Enfin, si le patient présente des céphalées de tension entre ses crises migraineuses, elle doit lui permettre de mieux distinguer la nature de la céphalée lorsqu'elle débute afin de ne traiter que les crises migraineuses.

En référence aux recommandations de la prise en charge de la migraine épisodique [1], la relaxation-gestion du stress, le retro-contrôle biologique et la thérapie cognitivo-comportementale ont leur place dans le cadre d'une prise en charge psycho-comportementale (AP). Dans le cas particulier d'une authentique dépendance, notamment aux opioïdes, un avis voire une prise en charge addictologique peut être nécessaire (AP).

### 2.3.4. Synthèse à l'issue du sevrage

La réalisation d'un sevrage médicamenteux montre que la moitié des patients migraineux souffrant d'une CCQ associée à un abus médicamenteux voit l'expression de la céphalée redevenir épisodique deux mois après un sevrage effectif faisant considérer l'abus médicamenteux comme la cause de la CCQ alors que l'autre moitié voit la CCQ persister faisant envisager cet abus comme une conséquence [19] (grade C).

Quelles que soient ses modalités de réalisation, le sevrage médicamenteux, quand il est effectif, permet ainsi de confirmer le diagnostic a posteriori :

- si la CCQ a disparu deux mois après un tel sevrage et que la migraine est revenue à une expression épisodique (< 15 jours avec céphalée/mois) le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux est confirmé (AP) ;

- a contrario, si la CCQ persiste deux mois après la réalisation d'un sevrage bien conduit, le diagnostic de migraine chronique est posé (AP).

Outre sa valeur diagnostique, le sevrage permet probablement de rendre le traitement prophylactique de la migraine plus efficient [34].

Cependant, dans certains cas, ce sevrage n'est pas effectif (impossibilité complète du sevrage ou réapparition de l'abus médicamenteux avant les deux mois requis). Dans cette situation, il est recommandé de refaire un sevrage avec d'autres modalités (notamment mise en place d'un sevrage hospitalier si le premier a été réalisé en ambulatoire). Si plusieurs sevrages restent non effectifs, il est recommandé de considérer le patient comme souffrant d'une migraine chronique (AP).

## 3. Céphalée par abus médicamenteux

### 3.1. Définition de la céphalée par abus médicamenteux

La céphalée par abus médicamenteux est une CCQ qui affecte des sujets souffrant préalablement d'une céphalée primaire d'expression épisodique chez qui l'usage excessif du traitement de crise induit la transformation de l'expression épisodique vers une expression chronique et entretient ensuite la CCQ. La céphalée primaire sous-jacente est dans la grande majorité des cas une migraine, plus rarement une migraine associée à une céphalée de tension ou une céphalée de tension isolée. Il est important de rappeler que les patients douloureux chroniques et qui consomment quotidiennement des antalgiques ne développent pas de céphalées par abus médicamenteux s'ils ne souffrent pas d'une céphalée primaire alors que cela peut-être le cas s'ils sont préalablement céphalalgiques [35-37] (grade C).

Dans la deuxième édition de la classification internationale des céphalées [5] révisée en 2006 [6] qui a individualisé cette entité, l'abus médicamenteux est défini par le nombre de jours avec consommation d'un traitement de crise, quelle que soit sa quantité journalière (Encadré 6), ce nombre étant évalué sur trois mois consécutifs. En fonction des classes médicamenteuses, différents seuils ont été proposés : au moins 15 jours par mois pour une prise d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non-stéroïdiens) et au moins 10 jours par mois pour une prise d'opioïdes, d'ergotés, de triptans, d'antalgiques associant plusieurs principes actifs et/ou en cas d'utilisation combinée de plusieurs médicaments par le patient (AP). La présence d'une céphalée par abus médicamenteux ne peut être évoquée que si la surconsommation médicamenteuse est régulière (Fig. 2) (AP). Ces seuils n'ont pas été modifiés dans la version bêta de la 3<sup>e</sup> édition de la classification internationale des céphalées [7].

Chaque ligne horizontale représente un agenda sur un mois et chaque trait vertical un jour avec consommation d'un traitement de crise. Dans les deux cas, le patient présente un abus médicamenteux avec une consommation de traitement de crise 15 jours dans le mois. Dans le premier cas, la céphalée par abus médicamenteux est suspectée du fait de la régularité des prises. Dans le second cas, la céphalée par abus

### Encadré 6. Céphalée par abus médicamenteux selon l'IHCD-III bêta [7].

- A. Céphalée présente au moins 15 jours par mois chez un patient ayant une céphalée pré-existante.  
 B. Abus\* régulier depuis plus de 3 mois d'un ou de plusieurs médicaments pouvant être utilisé(s) comme traitement des céphalées.  
 C. Non attribuable à une autre cause.

\* L'abus médicamenteux est défini par le nombre de jours avec consommation d'un traitement de crise quelle que soit sa quantité journalière, ce nombre étant évalué sur trois mois consécutifs. En fonction des classes médicamenteuses, différents seuils sont considérés : au moins 15 jours par mois pour une prise d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non-stéroïdiens) et au moins 10 jours par mois pour une prise d'opioïdes, d'ergotés, de triptans, d'antalgiques associant plusieurs principes actifs et/ou en cas d'utilisation combinée de plusieurs médicaments par le patient.

médicamenteux est peu probable du fait de l'intervalle prolongé entre les périodes avec prises médicamenteuses et au cours duquel le patient ne présente aucune céphalée de rebond. Ce schéma a une visée didactique ; la consommation médicamenteuse pouvant être très fluctuante, il convient en pratique de raisonner si possible sur une période de trois mois.

En dépit de sa survenue chez des sujets souffrant de céphalée primaire, la céphalée par abus médicamenteux est par définition une céphalée secondaire. Comme toute céphalée secondaire, son traitement est la suppression de sa cause faisant qu'elle doit conduire à un sevrage médicamenteux qui seul permet la confirmation du diagnostic par le retour à une expression céphalalgique épisodique (AP). L'efficacité de ce sevrage faisait partie intégrante des critères diagnostiques de la céphalée par abus médicamenteux de la deuxième édition de la classification internationale des céphalées [5]. L'efficacité du sevrage médicamenteux en tant que critère diagnostique de la céphalée par abus médicamenteux a été supprimée dans la révision de cette 2<sup>e</sup> édition [6], cette suppression ayant été confirmée dans la version bêta de la 3<sup>e</sup> édition de la

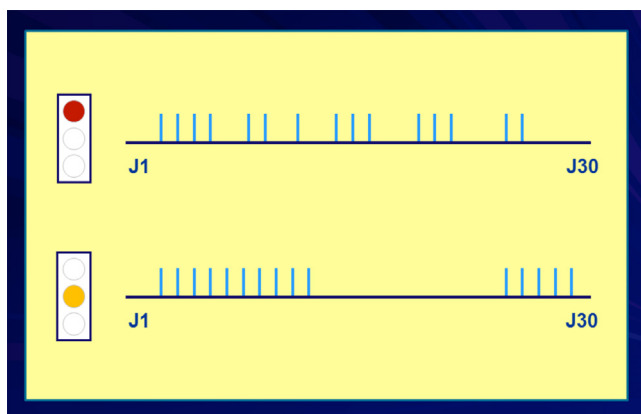


Fig. 2 – Modalités de prise médicamenteuse et céphalée par abus médicamenteux.

classification internationale des céphalées [7] (Encadré 6). Cependant, en pratique quotidienne, face à un patient souffrant de CCQ associée à un abus médicamenteux, la réalisation du sevrage est nécessaire (AP).

### 3.2. Épidémiologie de la céphalée par abus médicamenteux

La céphalée par abus médicamenteux est difficile à appréhender sur le plan épidémiologique du fait des modifications successives des critères diagnostiques et de la nécessité d'un sevrage médicamenteux pour affirmer sa présence, la réalisation tel sevrage étant difficilement vérifiable dans les études en population générale.

#### 3.2.1. Prévalence et incidence de la céphalée par abus médicamenteux

La prévalence de la céphalée par abus médicamenteux est estimée à 1 % de la population générale adulte [38]. En France, une étude en population générale adulte a estimé 0,8 % la prévalence des migraineux souffrant de CCQ associée à un abus médicamenteux [15,16]. L'incidence de la céphalée par abus médicamenteux n'est pas connue en population générale.

#### 3.2.2. Facteurs de risque de la céphalée par abus médicamenteux

Sur le plan sociodémographique, les céphalées par abus médicamenteux sont plus fréquentes chez les femmes et dans les milieux socio-économiques défavorisés [38].

L'abus médicamenteux caractérisant la céphalée par abus médicamenteux peut concerner tous les traitements de crise utilisés par les migraineux. Néanmoins, une large étude épidémiologique longitudinale conduite en population générale nord-américaine a montré que les migraineux présentaient un risque globalement plus élevé de développer une CCQ si leur traitement de crise était constitué de médicaments non recommandés (opioïdes, barbituriques) [12]. Cette étude a également montré qu'il existait un lien plus complexe entre le risque de développer une CCQ et la nature pharmacologique du traitement de crise utilisé par les migraineux dès lors qu'était considérée la fréquence des crises. Ainsi, les triptans et les AINS ne sont pas associés à un risque accru de développer une CCQ lorsque le migraineux qui les utilise souffre d'une migraine épisodique à basse fréquence (< 10 j/mois). Ce risque augmente significativement (sans toutefois atteindre celui des opioïdes et des barbituriques) lorsque la migraine épisodique s'exprime à haute fréquence (10-14 j/mois) [12] (grade B). Il serait important qu'une telle étude soit reproduite afin de confirmer les résultats et il convient d'être prudent quant à la généralisation des résultats dans la mesure où la pharmacopée antimigraineuse nord-américaine est particulière (présence de barbituriques dans de nombreuses spécialités antalgiques ce qui n'est pas le cas en Europe et notamment en France).

Les comorbidités psychiatriques sont des facteurs de risque de la céphalée par abus médicamenteux. Ainsi, il a été démontré que la fréquence des troubles anxieux, des troubles de l'humeur et de la consommation de substances psychoactives autres qu'antalgiques, était significativement plus importante chez les migraineux souffrant d'une céphalée



par abus médicamenteux, que chez les migraineux ayant une expression épisodique de leur maladie [39,40] (grade B). Les patients souffrant d'une céphalée par abus médicamenteux qui consultent en structure spécialisée de prise en charge présentent dans deux tiers des cas une dépendance selon les critères du DSM-IV [41,42] (grade B). De plus, il a été démontré en population générale, que l'existence d'un comportement de dépendance était prédictive de la présence d'un abus médicamenteux chez les sujets souffrant de CCQ [43] (grade B). Le rôle de la dépendance dans la céphalée par abus médicamenteux est supporté par un dysfonctionnement du cortex frontal [44] qui a été confirmé par des études en neuro-imagerie [45,46] et de neuropsychologie [47] (grade B).

L'interaction entre la nature des classes pharmacologiques impliquées dans l'abus et les facteurs de risque psychopathologiques a conduit Saper et Lake à proposer deux types de céphalée par abus médicamenteux [48]. Le type I correspondrait à des sujets ne présentant pas de troubles comportementaux, ayant une faible comorbidité anxio-dépressive et utilisant des médicaments non psychoactifs alors que le type II correspondrait à des sujets présentant une dépendance associée à une importante comorbidité anxio-dépressive et/ou utilisant des médicaments psychoactifs.

### 3.2.3. Retentissement individuel de la céphalée par abus médicamenteux

Toutes les études épidémiologiques ont montré que l'abus médicamenteux est un des déterminants important du retentissement individuel des CCQ [16].

Peu de données sont disponibles pour préciser, au-delà de l'induction et de l'entretien de la CCQ la iatrogénie de l'abus médicamenteux au cours des céphalées par abus médicamenteux sauf en ce qui concerne les triptans dont la pharmacovigilance est rassurante avec deux études cas-témoins [49,50] ayant montré que l'abus de triptans n'était pas associé à une augmentation du risque de survenue d'événements indésirables cardio-vasculaires (garde C). Malgré la pauvreté de ces données factuelles, il est recommandé d'évaluer la iatrogénie éventuelle (en particulier digestive, rénale et hépatique) de l'abus médicamenteux, notamment si l'abus concerne des antalgiques non spécifiques souvent disponibles sans prescription (AP).

### 3.2.4. Retentissement sociétal de la céphalée par abus médicamenteux

À l'instar du retentissement individuel, toutes les études épidémiologiques ont montré que l'abus médicamenteux est un des déterminants importants du retentissement sociétal des CCQ [16].

## 3.3. Traitement de la céphalée par abus médicamenteux

### 3.3.1. Données factuelles

Les données factuelles sont insuffisantes pour recommander un protocole de sevrage particulier (Section 2.3) (AP).

### 3.3.2. Stratégie thérapeutique

En dépit de l'absence de données factuelles démontrant sa pertinence, il existe un consensus faisant de la réalisation du sevrage en antalgiques et/ou en antimigraineux spécifiques un

préalable incontournable (Section 2.3) à la prise en charge d'un patient migraineux en CCQ se présentant avec un abus médicamenteux (AP). Ce sevrage, qu'il soit réalisé en ambulatoire ou en milieu hospitalier, permettra de déterminer le diagnostic final, à savoir : migraine chronique en cas de persistance de la CCQ deux mois après le sevrage ou céphalée par abus médicamenteux si la CCQ a disparu deux mois après le sevrage. Le sevrage est également utile car il permet de retrouver une meilleure efficacité du traitement de crise et du traitement prophylactique [34] (grade C).

Dans le cas d'un sevrage médicamenteux non efficace avec persistance de la CCQ deux mois après un sevrage médicamenteux bien conduit, le patient doit être considéré comme souffrant d'une migraine chronique sous réserve que les critères ICHD-III bêta soient présents et le patient traité comme tel (Section 4).

Dans le cas d'un sevrage médicamenteux efficace avec le retour à une expression épisodique de la migraine, confirmant donc la céphalée par abus médicamenteux, l'étape ultérieure est le suivi du patient en vue de prévenir la rechute qui est une réapparition de la CCQ avec abus médicamenteux. Le taux de rechute varie de 0 à 49 % selon les études et ne dépend pas des modalités de sevrage [38]. Les facteurs de bon pronostic sont un abus initial en AINS et/ou triptans [51] et l'absence de comorbidité anxieuse et/ou dépressive [52] correspondant au type I défini par Saper et Lake (AP). Les facteurs de mauvais pronostic sont à l'inverse un abus médicamenteux initial important et concernant les opioïdes, ainsi qu'une consommation associée de substances psychoactives non antalgiques (tabac, alcool, benzodiazépines) [53], et l'existence de troubles du sommeil [54], l'ensemble de ces éléments correspondant au type II de Saper et Lake (AP).

Les rechutes surviennent majoritairement dans la première année faisant suite au sevrage [38] (grade C) imposant un suivi régulier pendant cette période (AP). Le traitement prophylactique choisi pour accompagner le sevrage doit être maintenu sous réserve qu'il soit bien toléré (AP). En cas de mauvaise tolérance, le choix du nouveau traitement prophylactique repose sur les recommandations de prise en charge de la migraine épisodique [1] (AP). Lors de ce suivi, il est essentiel de rappeler à tous les patients la nécessité de tenir un agenda prospectif (permettant le recueil de toutes les céphalées et de tous les médicaments antalgiques et antimigraineux spécifiques) et de ne pas utiliser le traitement de crise plus de deux jours par semaine de façon régulière [1] (AP). Ces consignes peuvent être enseignées au patient dans le cadre de programmes d'éducation thérapeutique qui ont été développées par certaines équipes (AP). Pour les patients présentant une comorbidité anxieuse et/ou dépressive et, a fortiori, chez ceux ayant des troubles comportementaux, une prise en charge non pharmacologique est indispensable (AP). En fonction de la sévérité de ces éléments, cette prise en charge peut aller de la simple relaxation à une prise en charge cognitivo-comportementale (AP).

## 3.4. Prévention de la céphalée par abus médicamenteux

La prévention de la céphalée par abus médicamenteux chez les migraineux repose sur la prise en charge de la migraine épisodique selon les recommandations de bonnes pratiques [1] (AP).

Il est tout particulièrement important d'insister sur :

- la tenue d'un agenda ;
- la nécessité pour le patient de connaître la notion de pré-abus définie par la prise d'un traitement de crise au moins deux jours par semaine depuis plus de trois mois ;
- l'importance de la recherche d'une comorbidité anxieuse pouvant conduire à des prises médicamenteuses anticipatoires ;
- l'importance d'apprendre au patient à distinguer d'éventuelles céphalées tensives s'intercalant entre ses crises migraineuses afin de ne pas traiter systématiquement tout épisode céphalalgique dès son début.

Il est par ailleurs important de sensibiliser le migraineux au risque de consommation de substances psychoactives (tabac, café, thé, coca-cola), ainsi qu'au risque de prise d'antalgiques pour un problème douloureux chronique, en particulier musculo-squelettique, autre que la migraine ; cette prise d'antalgiques pouvant être le facteur inducteur de la céphalée par abus médicamenteux (AP).

Enfin, les troubles du sommeil devront être dépistés afin de prévenir une automédication par des benzodiazépines et/ou hypnotiques (AP).

À l'instar des programmes d'éducation thérapeutique proposés pour prévenir la rechute de la céphalée par abus médicamenteux (cf. supra), des équipes ont également développé des programmes d'éducation thérapeutique qui peuvent être proposés aux patients souffrant de migraine épisodique afin de prévenir le développement d'une céphalée par abus médicamenteux (AP).

## 4. Migraine chronique

### 4.1. Définition de la migraine chronique

La migraine chronique est une entité d'individualisation récente. Depuis cette individualisation en 2004 [5], les critères diagnostiques ont été plusieurs fois modifiés, aboutissant aux critères de référence qui sont ceux de la version bêta de la troisième édition de la classification internationale des céphalées [7] (Encadré 1).

La version bêta de troisième édition de la classification internationale des céphalées a individualisé la migraine chronique en tant que forme clinique de la migraine et non comme une complication de la migraine épisodique. Elle a également modifié les critères de la migraine chronique afin d'introduire le fait que la migraine chronique peut également s'exprimer par des auras. Ainsi, cette version propose que la CCQ survienne chez un migraineux dont la maladie était antérieurement épisodique avec une expression sans et/ou avec aura (critère B). De même, dans cette version, la sémiologie migraineuse de la CCQ peut-être celle de la migraine sans aura et/ou celle de la migraine avec aura (critère C). Par ailleurs, cette version a supprimé l'abus médicamenteux du critère D (ce critère indiquant simplement qu'une autre cause de CCQ a été écartée), le comité en charge de cette nouvelle version de la classification proposant qu'un patient migraineux souffrant de CCQ associée à un abus médicamenteux soit diagnostiqué avec

les deux diagnostics : migraine chronique et céphalées par abus médicamenteux. Cette version de la classification confirme donc la nécessité d'envisager un sevrage en première intention devant cette situation clinique.

### 4.2. Épidémiologie de la migraine chronique

À l'instar de la céphalée par abus médicamenteux, l'épidémiologie de la migraine chronique est difficile à étudier pour deux raisons principales. La première résulte des modifications successives des critères diagnostiques faisant que peu de données ont été établies avec pour référence les derniers critères. La seconde découle de la difficulté à appréhender sur le plan épidémiologique la situation d'une CCQ associée à un abus médicamenteux qui impose le sevrage médicamenteux pour pouvoir éventuellement confirmer le diagnostic de migraine chronique. Cette dernière difficulté concerne particulièrement les études réalisées en population générale.

#### 4.2.1. Prévalence et incidence de la migraine chronique

Selon une revue récente de la littérature, la prévalence de la migraine chronique varie de 1,4 % à 2,2 % [13]. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7 %, [15]. L'incidence de la migraine chronique n'est pas connue, mais une étude nord-américaine a démontré que 2,5 % des patients souffrant de migraine épisodique développaient une CCQ lors d'une année de suivi longitudinal [18].

#### 4.2.2. Facteurs de risque de la migraine chronique

L'épidémiologie analytique a permis d'identifier des facteurs de risque de la transformation d'une migraine épisodique vers une migraine chronique [55,56]. Certains de ces facteurs sont non modifiables : la race caucasienne, le sexe féminin, l'âge, le faible niveau socio-économique, la séparation conjugale et les antécédents de traumatismes crâniens. D'autres sont modifiables : la fréquence des crises migraineuses (avec une relation entre la fréquence des crises et la probabilité de développer une migraine chronique qui n'est pas linéaire et un seuil de majoration du risque à partir de 3 crises par mois), l'augmentation de l'index de masse corporelle, l'abus médicamenteux en traitement de crise, l'abus en caféine, les événements biographiques stressants et le ronflement nocturne. D'autres facteurs de risque potentiels sont également discutés : l'existence d'une allodynie cutanée, les comorbidités avec un état pro-inflammatoire et un autre syndrome douloureux chronique notamment d'origine musculo-squelettique.

#### 4.2.3. Retentissement individuel de la migraine chronique

Les études épidémiologiques consacrées au retentissement individuel de la migraine chronique ont été réalisées dans les suites de celles consacrées aux CCQ et elles ont toutes confirmés que le retentissement fonctionnel, le retentissement émotionnel, et l'altération de la qualité de vie associés à la migraine chronique sont significativement supérieurs à ceux associés à la migraine épisodique [16,57,58].

#### 4.2.4. Retentissement sociétal de la migraine chronique

Comme pour le retentissement individuel, les études épidémiologiques consacrées au retentissement sociétal de la

migraine chronique ont confirmé un impact économique significativement plus important de la migraine chronique par rapport à la migraine épisodique [15]. Une étude récente visant à évaluer l'impact économique de la migraine chronique dans cinq pays européens dont la France a montré que les coûts directs annuels pour un migraineux chronique sont 2 à 4 fois supérieurs à ceux induits par un migraineux épisodique [59]. Il a également été démontré que la perte de productivité induite par la migraine chronique est supérieure à celle de la migraine épisodique [58].

### 4.3. Traitement migraine chronique

#### 4.3.1. Données factuelles

L'approche thérapeutique de la migraine chronique repose sur un traitement prophylactique et il existe un consensus d'experts suggérant que les traitements prophylactiques de la migraine épisodique peuvent être utilisés pour traiter la migraine chronique [60]. Néanmoins, il n'existe aucune donnée factuelle démontrant leur efficacité. De plus, depuis une dizaine d'années, des développements cliniques ont été réalisés spécifiquement dans l'indication du traitement prophylactique de la migraine chronique, s'appuyant plus ou moins sur les recommandations méthodologiques spécifiques proposées par l'International Headache Society [61]. Au-delà de ces particularités méthodologiques, il est important d'insister sur le biais d'interprétation que peut induire l'histoire naturelle de la migraine chronique telle qu'elle a été démontrée par l'approche épidémiologique. Ainsi, une étude épidémiologique nord-américaine réalisée en population générale a montré que 26 % des sujets souffrant de migraine chronique évoluent spontanément vers une expression épisodique de leur migraine sur deux années de suivi longitudinal [62].

La prégabaline, la zonisamide et la memantine ont été rapportées comme possiblement efficaces mais dans des études ouvertes [63-66]. Le valproate de sodium, la gabapentine, la tinazidine, la fluoxétine, l'amitriptyline et levetiracetam ont été évalués dans des études contrôlées ayant inclus des patients souffrant de migraine chronique mais également des patients souffrant de céphalée de tension chronique sans permettre de confirmer leur potentiel thérapeutique respectif [67-72].

Les développements cliniques ayant conduit à des études contrôlées dédiées spécifiquement à la migraine chronique concernent : le topiramate, la toxine botulinique de type A et la stimulation du nerf grand occipital.

4.3.1.1. *Topiramate*. Deux études thérapeutiques contrôlées [31,32] ont montré une efficacité du topiramate significativement supérieure au placebo (grade A), cette efficacité étant similaire que les sujets présentent ou pas un abus médicamenteux associé [73] (grade B). La taille de l'effet thérapeutique restait modeste (topiramate vs placebo :  $6,4 \pm 5,8$  jours/mois vs  $4,7 \pm 6,1$  jours/mois [31] ;  $3,5 \pm 6,3$  jours/mois vs  $0,2 \pm 4,7$  jours/mois [32]). Par ailleurs, le profil de tolérance observé dans ces deux études était comparable à celui observé dans les études ayant validé l'utilisation du topiramate dans la prophylaxie de la migraine épisodique. Cependant, le topiramate présente des effets secondaires non négligeables, en

particulier au niveau central, pouvant limiter l'utilisation de cette molécule. Enfin, l'association du propranolol au topiramate ne s'est pas révélée significativement plus efficace que le topiramate seul [74] (grade A) sachant qu'il existe un consensus pour envisager un avenir possible à d'autres prophylaxies pharmacologiques combinées dans la migraine chronique [75] (AP).

4.3.1.2. *Toxine botulinique de type A*. Il y a une dizaine d'années, plusieurs études thérapeutiques contrôlées consacrées à la prévention de la migraine épisodique n'ont pas permis de démontrer un effet antimigraineux de la toxine botulinique de type A [76-80] (grade A). Une analyse a posteriori de certaines des données ainsi colligées rapportait que les sujets souffrant de migraine épisodique à haute fréquence pouvaient bénéficier de ce traitement [80]. Ces données ont suggéré une efficacité potentielle de la toxine botulinique de type A dans la migraine chronique et a conduit à un développement clinique spécifique dans cette indication. Ce développement, intitulé PREEMPT, a reposé sur deux études de phase III [81,82] dans lesquelles ont été inclus 1384 patients randomisés pour recevoir soit 155 U de toxine botulinique de type A, soit un placebo administrés en intramusculaire dans 31 sites céphaliques et cervicaux. Dans la première étude réalisée uniquement aux États-Unis, le critère principal d'évaluation initialement choisi était le nombre d'épisodes céphalalgiques et il n'a pas permis de différencier la toxine botulinique de type A du placebo [81]. Après information des autorités (*Food and Drug Administration*), le nombre de jours avec céphalées a été substitué au nombre d'épisodes céphalalgiques et, sur ce critère, la toxine botulinique de type A s'est avérée significativement supérieure au placebo [81] (grade B). Dans la seconde étude réalisée aux États-Unis et en Europe, le nombre de jours avec céphalée, utilisé comme critère principal d'évaluation, a permis de montrer que la toxine botulinique de type A était supérieure au placebo [82] (grade A). Par ailleurs, une analyse combinée des résultats de ces deux études a démontré une supériorité significative de la toxine botulinique de type A qui a concerné les différents critères d'évaluation portant sur la céphalée, mais également des critères globaux portant sur l'impact de la migraine chronique [83] (grade A).

Néanmoins, la magnitude de l'effet thérapeutique était modeste [84] et le maintien de l'aveugle n'a pas été vérifié à l'issue de ces études. L'analyse combinée des résultats de ces deux études ne portant que sur les sujets qui présentaient un abus médicamenteux à l'inclusion (65,3 % des sujets) a mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur de la toxine botulinique de type A sachant que cette analyse n'a à ce jour été présentée que sous la forme d'une communication [85]. Par ailleurs, les deux études n'ont étonnement pas objectivé de réduction significative de la consommation en traitement de crise.

En dépit de difficultés méthodologiques liées à des critères d'évaluation principaux non similaires, la comparaison indirecte de l'effet thérapeutique de la toxine botulinique de type A et du topiramate, n'a pas mis en évidence de différence significative (réduction du nombre de jours mensuels avec probable migraine ou avec migraine de 8,8 pour la toxine botulinique de type A et 6,4 pour le topiramate) [60] (grade C). Cette comparaison indirecte a montré une incidence moindre

d'effets indésirables avec la toxine botulinique de type A (29,4 % versus 12,7 % placebo) qu'avec le topiramate (65,0 % versus 42,9 % placebo) [60] (grade C).

**4.3.1.3. Stimulation du nerf grand occipital.** À ce jour, les observations de 500 patients souffrant de migraine chronique et ayant été traités par stimulation du nerf grand occipital ont été rapportées dans la littérature avec une amélioration pour 56 % d'entre eux [86]. Trois cent quarante-huit d'entre eux ont été traités dans le cadre de trois études contrôlées. La première, dénommée PRISM et qui n'a été rapportée que sous la forme d'une communication [87], concernait des patients souffrant de migraine chronique mais également de migraine épisodique à haute fréquence et a été négative sur le critère d'évaluation principal qui était la réduction du nombre mensuel de jours avec migraine (grade C). La deuxième, dénommée ONSTIM et concernant uniquement des patients souffrant de migraine chronique, a également été négative sur le critère d'évaluation principal composite qui était une réduction de 50 % du nombre mensuel de jours avec céphalée ou une réduction de l'intensité douloureuse d'au moins 3 points sur une échelle de Lickert en 11 points [88] (grade C). La troisième étude, ne concernant que des patients souffrant de migraine chronique, n'a pas permis de différencier la stimulation active de la stimulation sham sur le critère d'évaluation principal qui était le pourcentage de sujets avec une réduction d'au moins 50 % de l'intensité douloureuse moyenne mesurée sur une échelle visuelle analogique [89]. Néanmoins, dans cette dernière étude, la stimulation active était significativement supérieure à la stimulation sham en termes de pourcentage de réponders définis par une réduction de 30 % de cette intensité sachant que tous les autres critères d'évaluation secondaires (en particulier nombre mensuel de jours avec céphalée, retentissement fonctionnel sur l'échelle MIDAS et qualité de vie) étaient en faveur de la stimulation du nerf grand occipital (grade B). En termes de tolérance, la stimulation du nerf grand occipital reste invasive notamment du fait de la nécessité d'une anesthésie générale pour réaliser l'implantation de l'électrode et du stimulateur. Elle expose également au risque de migration de l'électrode (6,8 à 24 % dans les études contrôlées). Enfin, à ce jour, l'efficacité et la sécurité d'emploi de la stimulation du nerf grand occipital n'ont pas été évaluées au-delà de 3 mois.

#### 4.3.2. Stratégie thérapeutique

Un consensus d'experts suggère que les traitements prophylactiques pharmacologiques et non pharmacologiques validés dans la migraine épisodique peuvent être utilisés dans la migraine chronique [60]. Néanmoins, considérant les données factuelles, le traitement prophylactique de première intention de la migraine chronique devrait être le topiramate (AP) qui dispose en France d'une AMM dans la prophylaxie de la migraine sans considération de sa forme clinique.

En l'absence d'efficacité, d'intolérance ou de contre-indication de ces traitements, il est recommandé de réaliser une évaluation au sein d'une équipe spécialisée (AP). Ce n'est qu'à l'issue de cette évaluation, que peut être éventuellement discutée l'indication d'un traitement par toxine botulinique de type A et/ou par stimulation du nerf grand occipital (AP). Cependant il convient d'insister sur le fait que la toxine

botulinique de type A ne dispose pas en France d'une AMM spécifique dans cette indication et qu'une demande de recommandation temporaire d'utilisation proposée par la SFEMC a été refusée par l'ANSM. De plus, le coût-efficacité de cette approche est toujours discutée et aucun critère prédictif de réponse n'a pu être identifié. Ces dernières limites sont encore plus importantes pour la stimulation du nerf grand occipital du fait de son coût et de son caractère invasif, sachant que sur le plan réglementaire cette approche dispose d'un marquage CE.

#### 4.4. Prévention de la migraine chronique

L'épidémiologie analytique a permis d'identifier des facteurs de risque modifiables de la transformation d'une migraine épisodique vers une migraine chronique [55,56]. Ces facteurs sont : la fréquence des crises migraineuses (avec une relation entre la fréquence des crises et la probabilité de développer une migraine chronique qui n'est pas linéaire et un seuil de majoration du risque à partir de 3 crises par mois), l'augmentation de l'index de masse corporelle, l'abus médicamenteux en traitement de crise, l'abus en caféine, les événements biographiques stressants et le ronflement nocturne. D'autres facteurs de risque modifiables potentiels sont également discutés : l'existence d'une allodynie cutanée, les comorbidités avec un état pro-inflammatoire et un autre syndrome douloureux chronique notamment d'origine musculo-squelettique.

L'identification de tels facteurs conduit intuitivement à envisager une possible prévention de la migraine chronique par leur contrôle (AP). Néanmoins, il n'existe pas de donnée factuelle robuste recueillie dans des études contrôlées qui attestent de l'efficacité d'un tel contrôle.

### 5. Particularité des CCQ chez les enfants et adolescents

La définition des CCQ chez l'enfant et l'adolescent, de même que l'épidémiologie [90], sont les mêmes que chez l'adulte (AP). L'épidémiologie, la démarche diagnostique est également similaire à celle proposée à l'adulte, mais il est important d'insister sur les particularités observées chez l'enfant et l'adolescent :

- la durée de la phase de transformation de la céphalée primaire épisodique en CCQ qui est plus courte que chez l'adulte (entre 17 et 23 mois) voire être absente. Dans ce dernier cas, le diagnostic différentiel avec les céphalées chroniques secondaires ou la céphalée chronique quotidienne de novo peut être difficile [91] ;
- l'importance des événements biographiques stressants et sévères (abus sexuels dans l'enfance, conflits familiaux, problèmes de santé ou décès d'un des parents, difficultés dans la scolarité) ;
- l'abus médicamenteux qui porte le plus souvent sur des antalgiques non spécifiques : paracétamol et AINS de façon préférentielle ; sachant qu'il existe souvent un abus en caféine couplé sous la forme d'une consommation excessive de soda ;

- l'importance lors de la prise en charge prophylactique des traitements non médicamenteux couplés à l'approche pharmacologique ; cette prise en charge s'adressant à la fois à l'enfant, aux parents, mais également à l'institution scolaire (AP).

### Déclaration d'intérêts

Le Dr Michel Lantéri-Minet Michel déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, Almirall SAS, Astellas, AstraZeneca Pharmaceuticals, ATI, BMS, Boehringer, Boston Scientific, CoLucid, Glaxo-Smith Kline Inc, Grunenthal, Eli Lilly & Company, Johnson & Johnson, Medtronic, Menarini, Merck, Pierre Fabre, Pfizer Inc, Saint-Jude, Sanofi-Aventis, UCB, Zambon.

Le Dr Geneviève Demarquay déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, Almirall, Menarini, MSD, Pfizer.

Le Dr Haiel Alchaar Haiel déclare avoir des liens d'intérêts avec Pfizer, MundiPharma, Novartis, Astellas, Grunenthal, Sanofi, MSD, Merck Serono, Archimed, Janssen.

Le Dr Jacques Bonnin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le Dr Philippe Cornet déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le Dr Xavier Douay déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis.

Le Dr Virginie Dousset déclare avoir des liens d'intérêts avec MSD, Orkyn, Pfizer, Lilly, Grunenthal, Genzyme, AstraZeneca, BMS.

Le Dr Gilles Géraud déclare avoir des liens d'intérêts avec : Allergan, AstraZeneca Pharmaceuticals, Menarini, Merck, Pfizer Inc., Zambon.

Le Dr Valerie Guillouf déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le Dr Malou Navez déclare avoir des liens d'intérêts avec Astellas, BMS, Grunenthal, Janssen, Mundipharma, Nycomed et Pfizer.

Le Dr Françoise Radat déclare avoir des liens d'intérêts avec Lilly, Pfizer, UPSA.

Le Dr Simone Radenne déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le Dr Anne Revol déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, Almirall SAS, Biogen, Eisai, MSD, Novartis, UCB.

Le Dr Dominique Valade déclare avoir des liens d'intérêts avec : Allergan, Almirall, BMS, MSD, GSK, Janssen Cilag, Menarini, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis, UCB, AstraZeneca, Zambon.

Le Dr Anne Donnet déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, Almirall SAS, Astellas, AstraZeneca Pharmaceuticals, Grunenthal, Lilly, Medtronic, Merck, Orkyn, Pfizer Inc, Saint-Jude, Sanofi-Aventis, Zambon.

### Annexes 1-3. Matériels complémentaires

Les matériels complémentaires (Annexes 1-3) accompagnant la version en ligne de cet article sont disponibles sur <http://www.sciencedirect.com> et [doi:10.1016/j.neurol.2013.09.006](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.09.006).

### R É F É R E N C E S

- [1] Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol* 2013;169:14-29.
- [2] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and area of improvement. *CMAJ* 2010;182:1045-52.
- [3] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Advancing guideline development reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-42.
- [4] Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1998;8(S7):19-28.
- [5] Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1):9-160.
- [6] Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:742-6.
- [7] Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders: 3rd edition beta version. *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
- [8] Linde M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Time trends in the prevalence of headache disorders. The Nord-Trøndelag Health Studies (HUNT 2 and HUNT 3). *Cephalalgia* 2011;31:585-96.
- [9] Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010;11:289-99.
- [10] Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezuyurt M, Kaesewinkel K, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012;13:215-23.
- [11] Lantéri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, et al. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003;102:143-9.
- [12] Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48:1157-68.
- [13] Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010;30:599-609.
- [14] Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine: results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Cephalalgia* 2005;25:1146-58.
- [15] Lantéri-Minet M, Chautard MH, Lucas C. Chronic migraine and medication overuse: results of Framig 3, a French population-based survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Neurology* 2005;664(Suppl. 1):A133.
- [16] Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia* 2011;31:837-50.
- [17] Pradalier A, Auray JP, El Hasnaoui A, Alzahouri K, Dartigues JF, Duru G, et al. Economic impact of migraine and other episodic headaches in France: data from the GRIM2000 study. *Pharmacoeconomics* 2004;22:985-99.

- [18] Bigal ME, Lipton RB. The differential diagnosis of chronic daily headaches: an algorithm-based approach. *J Headache Pain* 2007;8:263–72.
- [19] Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006;66:1894–8.
- [20] Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia* 2006;26:1097–105.
- [21] Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, Fagiolo D, Tarolla E, Mercurio A, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. *Cephalalgia* 2009;29:293–9.
- [22] Grazzi K, Andrasik F, Usai S, Bussone G. In-patient vs. day-hospital withdrawal treatment for chronic migraine with medication overuse and disability assessment: results at one-year follow-up. *Neurol Sci* 2008;29(Suppl. 1):161–3.
- [23] Creac'h C, Frappe P, Cancade M, Laurent B, Peyron R, Demarquay G, et al. In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: a 2-year randomized trial. *Cephalalgia* 2011;31:1189–98.
- [24] Evers S, Jensen R, European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache: guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011;18:1115.
- [25] Bøe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007;69:26–31.
- [26] Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia* 2008;28:152–6.
- [27] Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampf C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2013;33:202–7.
- [28] Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology* 1986;36:995–7.
- [29] Nagy AJ, Gandhi S, Bhola R, Goadsby PJ. Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches. *Neurology* 2011;77:1827–32.
- [30] Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache* 2002;42:519–22.
- [31] Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized double-blind-controlled trial. *Headache* 2007;47:170–80.
- [32] Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814–23.
- [33] Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001;57:1694–8.
- [34] Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 2006;26:1192–8.
- [35] Lance F, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache* 1988;28:61–2.
- [36] Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA. Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. *Headache* 2001;41:303–9.
- [37] Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003;43:179–90.
- [38] Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010;9:391–401.
- [39] Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia* 2005;25:519–22.
- [40] Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia* 2005;25:165–78.
- [41] Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E, Mick G, Guy N, Fabre N, et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache* 2008;48:1026–36.
- [42] Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain* 2005;119:49–55.
- [43] Grande RB, Aaseth K, Saltyte Benth J, Gulbrandsen P, Russell MB, Lundqvist C. The Severity of Dependence Scale detects people with medication overuse: the Akershus study of chronic headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:784–9.
- [44] Radat F, Lantéri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache* 2010;50:1597–611.
- [45] Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenheede M, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006;129:543–50.
- [46] Ferraro S, Grazzi L, Muffatti R, Nava S, Ghielmetti F, Bertolino N, et al. In medication-overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas. *Headache* 2012;52(10):1520–34.
- [47] Gómez-Beldarrain M, Carrasco M, Bilbao A, García-Moncó JC. Orbitofrontal dysfunction predicts poor prognosis in chronic migraine with medication overuse. *J Headache Pain* 2011;12:459–66.
- [48] Saper JR, Lake 3rd AE. Medication overuse headache: type I and type II. *Cephalalgia* 2006;26:1262.
- [49] Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006;67:1128–34.
- [50] Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardiovascular events: a nested-case-control study from the French health system database. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:801–7.
- [51] Fontanillas N, Colás R, Muñoz P, Oterino A, Pascual J. Long-term evolution of chronic daily headache with medication overuse in the general population. *Headache* 2010;50:981–8.
- [52] Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST, Salvesen R, Grønning M, Helde G, et al. A 4-year follow-up of patients with medication-overuse headache previously included in a randomized multicentre study. *J Headache Pain* 2011;12:315–22.
- [53] Sances G, Galli F, Anastasi S, Ghiotto N, De Giorgio G, Guidetti V, et al. Medication-overuse headache and personality: a controlled study by means of the MMPI-2. *Headache* 2010;50:198–209.
- [54] Bøe MG, Salvesen R, Mygland A. Chronic daily headache with medication overuse: predictors of outcome 1 year after withdrawal therapy. *Eur J Neurol* 2009;16:705–12.
- [55] Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006;46:1334–43.
- [56] Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol* 2009;22:269–76.

- [57] Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol* 2013;260(8):1960-9.
- [58] Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, Peng KP, Ng K. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: a clinic-based study in Taiwan. *Cephalalgia* 2013;33:171-81.
- [59] Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain* 2012;13:361-78.
- [60] Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine: classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol* 2012;8:162-71.
- [61] Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2008;28:484-95.
- [62] Manack A, Turkel C, Silberstein S. The evolution of chronic migraine: classification and nomenclature. *Headache* 2009;49:1206-13.
- [63] Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:35-9.
- [64] Bermejo PE, Dorado R. Zonisamide for migraine prophylaxis in patients refractory to topiramate. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:103-6.
- [65] Pascual-Gómez J, Gracia-Naya M, Leira R, Mateos V, Alvaro-González LC, Hernando I, et al. Zonisamide in the preventive treatment of refractory migraine. *Rev Neurol* 2010;50:129-32.
- [66] Bigal ME, Rapoport A, Sheftell F, Tepper D, Tepper S. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. *Headache* 2008;48:1337-42.
- [67] Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008;9:37-41.
- [68] Spira PJ, Beran RG, Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:1753-9.
- [69] Saper JR, Silberstein SD, Lake 3rd AE, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994;34:497-502.
- [70] Saper JR, Lake 3rd AE, Cantrell DT, Winner PK, White JR. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002;42:470-82.
- [71] Couch JR, Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 2011;51:33-51.
- [72] Beran RG, Spira PJ. Levetiracetam in chronic daily headache: a double-blind, randomised placebo-controlled study (The Australian KEPPRA Headache Trial [AUS-KHT]). *Cephalalgia* 2011;31:530-6.
- [73] Diener HC, Dodick DW, Goadsby P, Bigal ME, Bussone G, Silberstein S, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* 2009;29:1021-7.
- [74] Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012;78:976-84.
- [75] Pascual J. Combination therapy for chronic migraine: bad news but not the last word. *Neurology* 2012;78:940-1.
- [76] Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000;40:445-50.
- [77] Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt JW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004;24:838-43.
- [78] Saper JR, Mathew NT, Loder EW, DeGryse R, VanDenburgh AM, BoNTA-009 Study Group. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type A injection sites and doses in the prevention of episodic migraine. *Pain Med* 2007;8:478-85.
- [79] Vo AH, Satori R, Jabbari B, Green J, Killgore WD, Labutta R, et al. Botulinum toxin type A in the prevention of migraine: a double-blind controlled trial. *Aviat Space Environ Med* 2007;78(Suppl. 5):B113-8.
- [80] Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, Vandenberg AM, Botox North American Episodic Migraine Study Group. Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007;47:486-99.
- [81] Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803.
- [82] Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-14.
- [83] Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-36.
- [84] Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults. *JAMA* 2012;307:1736-45.
- [85] Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, et al. Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: analysis of the PREEMPT chronic migraine subgroup with baseline acute headache medication overuse. *Cephalalgia* 2009;29:31 [abstract].
- [86] Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012;11:708-19.
- [87] Lipton RB, et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia* 2009;29(Suppl. 1):30 [abstract PO47].
- [88] Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011;31:271-85.
- [89] Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012;32:1165-79.
- [90] Wang SJ, Fuh JL, Lu SR. Chronic daily headache in adolescents: an 8-year follow-up study. *Neurology* 2009;73:416-22.
- [91] Cuvellier JC. Management of chronic daily headache in children and adolescents. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:521-31.