











**PLAN**

**INTRODUCTION**

**PARTIE I : Céphalée chronique quotidienne et Abus médicamenteux**

**I/ La céphalée chronique quotidienne (CCQ) : un nouveau concept**

- A. Epidémiologie : une fréquence importante et sous-estimée
- B. Présentation de la classification de l'International Headache Society : les limites de l'outil
- C. Définition de la CCQ : un casse-tête
- D. Histoire naturelle de la CCQ : histoire de la chronicisation
- E. Concept de migraine transformée : un consensus en cours
- F. Relation avec l'abus d'antalgiques : traiter le mal par le mal

**II/ Abus médicamenteux : cause ou effet ?**

- A. Définition
- B. Médicaments utilisés dans la maladie migraineuse : cure et prévention
  - 1. Traitements de la crise migraineuse
  - 2. Traitements de fond
- C. Automédication et particularités chez le migraineux : les effets néfastes de l'excès
- D. Aspects cliniques de la CCQ par abus médicamenteux : une sémiologie propre
- E. Médicaments en cause : des traitements paradoxalement pathogènes
- F. Evolution des CCQ par abus médicamenteux : vers l'impasse de la dépendance

**PARTIE II : Protocole de sevrage des Céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux** (Service de médecine B, Hôpital Intercommunal de Créteil)

**Etude de 18 cas observés durant l'année 1999**

**I/ Présentation de l'unité antidouleur de l'hôpital intercommunal de Créteil**

**II/ Objectifs de l'étude et critères d'inclusion**

**III/ Patients**

- A. Données socio-démographiques
- B. Données cliniques

**IV/ Méthode**

- A. Evaluation de la consommation médicamenteuse à l'entrée
- B. Protocole utilisé
- C. Evaluation de la douleur
- D. Suivi des patients

**V/ Résultats**

- A. Principes actifs en cause
- B. Doses médicamenteuses surconsommées
- C. Durée de l'hospitalisation
- D. Difficultés d'application du protocole et effets indésirables
- E. Résultats immédiats de la cure de sevrage
- F. Suivi post sevrage

## **PARTIE III : Discussion**

### **I/ Analyse globale des dossiers**

- A. Données socio-démographiques
- B. Céphalée initiale
- C. Intoxication médicamenteuse
- D. Mécanismes psycho-pharmacologiques de la CCQ par abus médicamenteux
- E. Psychopathologie

### **II/ Analyse des résultats**

- A. Quantification de l'abus médicamenteux
- B. Principes actifs en cause
- C. Modalités de la prise en charge
  - 1. Sevrage
  - 2. Hospitalisation ou traitement en ambulatoire ?
  - 3. Utilisation des tricycliques
- D. Effets du protocole

## **CONCLUSION**

## **TABLEAUX**

## **ANNEXES**

## **BIBLIOGRAPHIE**



## **INTRODUCTION**

Avoir mal à la tête est extrêmement fréquent ; ce symptôme constitue le premier motif de consultation en neurologie. « *Pour peu que sa céphalée soit durable, le malade suit un périple qui le mène de l’ophtalmologiste à l’oto-rhino-laryngologiste, au neurologue, au dentiste, au psychiatre et même au chiropracteur. Il est radiographié, massé, soumis aux analyses les plus diverses. On lui prescrit des lunettes, on le débarrasse de quelques dents, ce qui ne l’empêche pas finalement de sortir de l’aventure avec sa céphalée. Il finit par se sentir comme un orphelin, abandonné par la science médicale* ». Cette citation désabusée de Moensch illustre la difficulté de la prise en charge des patients céphalalgiques. Cela est lié au fait qu’il existe de nombreuses variétés de céphalées : celles qui résument à elles seules la maladie, comme la migraine et celles qui ne sont que le symptôme d’une cause à découvrir et à traiter lorsque cela est possible.

En 1988, l’International Headache Society (IHS) faisait paraître pour la première fois une classification des céphalées avec un codage à deux, voire trois ou quatre chiffres permettant un diagnostic précis. Celui-ci est posé à l’aide de critères rigoureusement listés. Cela permet de classer le patient dans l’un des treize grands groupes (Tableau I) eux-même divisés en plusieurs sous-groupes.

Ce travail devait donc permettre une certaine homogénéisation des pratiques. Mais dès sa première élaboration, cette classification dévoila ses « faiblesses » : d’une part, quasiment tous les derniers sous-groupes se définissent négativement (« céphalée ne remplissant pas l’ensemble des critères ci-dessus ») ; d’autre part la dernière catégorie (la treizième) se résume à : « céphalées inclassables ». Pour beaucoup de praticiens, comme d’ailleurs pour leurs patients, la quête du diagnostic de certitude reste donc insatisfaite. De même, une catégorie diagnostique fréquente, quoique méconnue, est absente de cette classification : il s’agit des céphalées chroniques quotidiennes et d’une manière plus restrictive de celles liées à un abus médicamenteux.

*La céphalée chronique quotidienne par abus médicamenteux : un problème de santé publique insuffisamment pris en charge.*

Près de 3 % de la population générale souffre de céphalée chronique quotidienne (CCQ). Une majorité des patients sont surconsommateurs de médicaments. Par sa fréquence, son retentissement social, et les coûts de santé qu'elle entraîne, la CCQ constitue un problème de santé publique. La reconnaître, l'évaluer, la traiter, sont des objectifs essentiels dans le cadre d'une bonne pratique de soins. Nous nous sommes intéressés à cette pathologie insuffisamment connue des praticiens, et mal reconnue des spécialistes, comme en témoigne son absence de la classification de l'IHS. Notre travail a porté sur les cas de CCQ par abus médicamenteux observés dans l'Unité Anti-Douleur du centre hospitalier intercommunal de Créteil (Dr Meyrignac) au cours de l'année 1999. Un protocole de sevrage médicamenteux spécifiquement destiné au traitement des CCQ y a été appliqué. Nous avons évalué les résultats de ce protocole chez 15 patients recensés.

La première partie de cette thèse exposera les divers aspects cliniques très hétérogènes des CCQ, en présentant de nouvelles segmentations nosographiques proposées par divers auteurs. Nous insisterons sur le lien qui unit CCQ et abus médicamenteux.

Dans la seconde partie, nous présenterons les données épidémiologiques et cliniques des patients traités pour CCQ au centre hospitalier intercommunal de Créteil (CHIC), ainsi que les résultats du traitement par sevrage.

Enfin, cette étude sera comparée aux différentes données de la littérature afin de tenter de valider ce nouveau concept et de dégager une attitude thérapeutique.

**Partie I**

**CEPHALEES CHRONIQUES QUOTIDIENNES**

**ET ABUS MEDICAMENTEUX**

## I. La céphalée chronique quotidienne (CCQ) : un nouveau concept

### A. Epidémiologie : une fréquence importante et sous-estimée

La céphalée chronique quotidienne, toutes causes confondues, a une prévalence importante, estimée entre 2,2 et 5 % dans la *population générale* :

- Nikiforow a mis en évidence une prévalence de la CCQ de 5 % sur une étude clinique randomisée portant sur 200 personnes en Finlande (51).
- Rasmussen a retrouvé 3 % de CCQ parmi 975 danois (60).
- Une prévalence identique est notée par Gobel sur 5000 personnes en Allemagne (17), et par Jensen chez 1000 personnes au Danemark (26).
- Schwartz, quant à lui, a rencontré une prévalence de 2,2 % de CCQ chez 13345 personnes étudiées aux Etats-Unis (68).

Dans la *population céphalalgique* et en particulier migraineuse, la prévalence de la céphalée chronique quotidienne est diversement appréciée : 7 % pour Manzoni et al. (33), 63 % pour Nappi et Savoldi (50), 39 % pour Mathew et al. (43).

Et en ce qui concerne le domaine plus restreint des *céphalées liées à un abus médicamenteux*, il n'existe aucune étude épidémiologique réalisée au sein de la population générale. De ce fait, leurs prévalence et incidence exactes demeurent inconnues. La plupart des consultations en centres spécialisés font état de 5 à 10 % de CCQ par abus médicamenteux parmi leurs patients céphalalgiques (19, 45).

L'épidémiologie est d'autant moins facile à exprimer que la CCQ, qu'elle qu'en soit sa cause, ne figure pas explicitement dans la classification de l'IHS, outil de référence dans l'évaluation des céphalées.

### B. Présentation de la classification de l'International Headache Society : les limites de l'outil

La céphalée est considérée en pratique médicale courante comme un symptôme difficile à prendre en charge compte-tenu de la pluralité des étiologies à considérer. Afin de tenter de réduire cette difficulté, une classification a été mise au point. Elle est l'aboutissement d'un long travail mené au sein de l'International Headache Society

représentée par une soixantaine de spécialistes dont plusieurs français, sous l'égide de Jes Olesen (Danemark). Elle a été rédigée pour la première fois en 1988 et publiée en anglais dans la revue *Cephalalgia* (1988) sous le titre : « *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain* » (21).

Cette classification s'est voulue évolutive. En effet, dès sa première rédaction, le projet d'une révision cinq ans après, en fonction des remarques et critiques des utilisateurs, fut adopté. Il s'agit là réellement d'un outil de travail, avec un codage à un, deux, voire quatre chiffres permettant une extrême précision.

De plus, en dehors de la classification proprement dite, ce travail comporte de courtes descriptions, des commentaires éclairant certains problèmes diagnostiques, et une liste de références de base. Afin de faciliter son emploi, dix règles générales d'utilisation sont présentées en introduction. Par l'utilisation unanime des mêmes critères diagnostiques, la classification permet d'une part de faciliter les travaux de recherche et d'autre part une meilleure prise en charge des patients.

La classification de l'IHS décrit treize types de céphalées (Tableau I). Elle distingue les céphalées idiopathiques ou primaires (groupe 1 à 4) des céphalées secondaires ou symptomatiques (groupe 5 à 12). Le treizième groupe est constitué des céphalées dites inclassables, c'est-à-dire toute variété de céphalée ne répondant pas à l'ensemble des critères de l'une ou l'autre des affections décrites dans les autres groupes.

La CCQ, d'une manière ou d'une autre, a des liens avec deux variétés de céphalées chroniques, abondamment décrites dans la classification : la migraine et la céphalée de tension.

- *La migraine* représente le premier groupe de la classification de l'IHS. Les critères diagnostiques (Tableau II) permettent une définition claire des différentes formes cliniques. Un des critères diagnostiques essentiel de la migraine est le facteur temporel : elle survient par crises céphalalgiques récurrentes d'une durée de quatre à soixante douze heures, au maximum sept jours (migraine avec aura prolongée, code 1.2.2). Il existe également des crises migraineuses où la phase douloureuse dépasse les soixante douze heures malgré le traitement, répondant alors au diagnostic d'état de mal migraineux (code 1.6). Bien que la limite supérieure de durée ne soit pas précisée dans la classification, on admet que l'état de mal migraineux est un état transitoire, non chronique,

résolutif en quelques semaines. Il n'y aurait donc pas, d'après la classification, de « migraine chronique ».

- *Les céphalées de tension* constituent le deuxième groupe de la classification. Deux sous-groupes sont bien individualisés en fonction du facteur temporel : céphalée de tension épisodique et céphalée de tension chronique (Tableau III). Là encore, un troisième sous-groupe correspond aux céphalées de tension ne répondant pas aux critères diagnostiques précédents.

Céphalées de tension et migraines s'opposent point par point en regard des critères proposés, mais il est intéressant de mentionner une note des auteurs de la classification se retrouvant entre les paragraphes « un » (migraine) et « deux » (céphalée de tension) : « *migraine et céphalée de tension coexistent souvent chez un même malade. Le diagnostic de « céphalée combinée » a été utilisé mais n'a jamais été défini. Ce concept de céphalée combinée paraît arbitraire et il a été jugé impossible de dégager un groupe homogène de malades correspondant à ce diagnostic.* » Les auteurs suggèrent par la suite de coder ces patients à la fois dans le groupe migraine et dans le groupe céphalée de tension (21).

L'analyse de la classification des céphalées par l'International Headache Society met donc en évidence la carence concernant la place de la CCQ, malgré sa prévalence non négligeable.

### C. Définition de la CCQ : un casse-tête

Définir le terme de « céphalée chronique quotidienne » s'avère difficile. En effet, pris au sens littéral, il exprimerait une céphalée présente tous les jours et existant depuis une longue durée. Cela évoque bien sûr de nombreuses étiologies.

En fait, dans la littérature internationale, ce concept de CCQ (« *chronic daily headache* ») est utilisé dans un sens restrictif : il s'agit d'une « *céphalée primitive, c'est-à-dire sans lésion structurale sous-jacente, présente tous les jours ou presque depuis des mois ou années ; les céphalées symptomatiques, l'algie vasculaire de la face ou cluster headache et l'hémicrânie paroxystique chronique n'y sont pas inclus* » (33, 51).

Le qualificatif de chronique est utilisé à plusieurs reprises dans la classification des céphalées de l'IHS. En éliminant les céphalées liées à une cause organique clairement

définie et les algies vasculaires de la face ou cluster headache chroniques (code IHS 3.1.3) et l'hémicrânie paroxystique chronique (3.2), on retient :

- les céphalées de tension chronique (2.2) associées (2.2.1) ou non (2.2.2) à une perturbation des muscles péricrâniens
- les céphalées liées à l'exposition ou à l'absorption chronique d'une substance (8.2), soit ergotamine (8.2.1), soit analgésiques (8.2.2)
- les céphalées de rebond après sevrage d'un usage chronique d'une substance (8.4), soit ergotamine (8.4.1), soit caféine (8.4.2), soit narcotiques (8.4.3), soit autre substance (8.4.4)

- **Les céphalées de tension chronique** (Tableau III) ont des caractéristiques qui s'opposent, nous l'avons vu, point par point à celles des migraines : douleur à type de pression ou de serrement, d'intensité moyenne ou modérée, bilatérale et ne s'aggravant pas avec l'activité physique courante, sans nausée ni vomissement mais pouvant être associée à une phonophobie ou à une photophobie. Il est stipulé que les douleurs doivent survenir plus de quinze jours par mois et durer plus de six mois. La classification signale que cet état peut succéder à des céphalées de tension épisodiques ou à des migraines.

- Les critères diagnostiques des **céphalées iatrogènes** (Tableau IV) ne sont mentionnés que dans le cas de l'ergotamine : si la céphalée est pulsatile, sa diffusion à l'ensemble du crâne, l'absence de crise et de symptôme associé la distinguent de la migraine. Les posologies minimales sont, en revanche détaillées pour plusieurs spécialités pharmaceutiques susceptibles d'être en cause : 2 mg par jour *per os* ou 1 mg par jour par voie rectale pour l'ergotamine ; 50 g d'acide acétylsalicylique par mois ou 100 comprimés d'analgésiques associés à des barbituriques ou à d'autres composants non narcotiques. Il est stipulé que les douleurs doivent survenir plus de quinze jours par mois et que la prise de ces médicaments doit dater d'au moins trois mois. Un commentaire supplémentaire indique que le diagnostic peut n'être fait que lorsque l'éviction des substances entraîne une amélioration clinique.

- Les **céphalées de sevrage** (Tableau V) répondent aux critères suivants : la douleur survient dans les heures qui suivent l'élimination de la substance ; elle est améliorée par l'absorption renouvelée de cette substance et elle disparaît dans les quatorze jours qui

suivent le sevrage de la substance. Il est stipulé que la céphalée doit survenir après un usage d'une dose quotidienne élevée (ergotamine : >2 mg/j *per os* ou > 1 mg/j par voie rectale, caféine : >15 g/mois) pendant trois mois ou plus.

Il est important de noter la très grande fréquence de migraineux vus en consultation - spécialisée ou non - qui déclarent présenter des céphalées d'un type différent survenant tous les jours et existant depuis quelques mois ou années. Ce type de céphalées n'apparaissant pas clairement dans la classification de l'IHS, qu'en est-il de cette catégorie de patient ?

Plusieurs auteurs se sont heurtés à la rigidité de la classification. Une tendance initiale était d'assimiler CCQ et céphalée de tension chronique. Or, il s'avère que la céphalée de tension chronique ne résume pas à elle seule la CCQ. Cette dernière semble en effet avoir des relations avec d'autres variétés de céphalées, en premier lieu avec la migraine. Ainsi, Solomon et al. en 1992, étudiant cent cas de CCQ n'ont retrouvé que 66 patients, soit les deux tiers, répondant aux critères de la céphalée de tension chronique. En effet, la plupart du tiers restant présentait plus d'une caractéristique de migraine mais la survenue quotidienne de leurs céphalées empêchait de les classer en tant que migraine (75).

De même, Manzoni et al. en 1995, ont souligné l'extrême difficulté à utiliser efficacement les critères IHS. Sur 150 patients ayant des CCQ, 18 % ne pouvaient être classés en céphalées de tension chronique, 43 % présentaient une association migraine + céphalée de tension chronique, 18% avaient des céphalées inclassables sans migraine et 18% des céphalées inclassables avec migraine (33). Le rapport de la CCQ avec la migraine apparaît au moins aussi important qu'avec la céphalée de tension chronique. Ces auteurs ont donc proposé de nouveaux critères pour les CCQ en ajoutant à la classification un chapitre 1.7.1 relatif à l'évolution de la migraine. Comme certains migraineux ont des céphalées intercalaires fréquentes, qui finalement confère un caractère quasi quotidien à leur douleur, il a ainsi été proposé d'en distinguer deux groupes selon les caractères de la céphalée intercalaire :

- groupe répondant aux critères de migraine et à ceux de céphalée de tension chronique ;
- groupe répondant seulement aux critères de migraine (« *chronic migraine* »)

Cette proposition n'a pas à ce jour été validée par l'IHS.

Silberstein et al., en 1993 signalaient quant-à eux que 30 à 50 % des patients vus aux USA dans les centres spécialisés de céphalée avaient des CCQ inclassables à partir des



critères de l'IHS si on s'en tenait uniquement aux rubriques migraine, céphalée de tension chronique, ou migraine + céphalée de tension chronique. Ils proposèrent alors le terme de « *migraine transformée* » (70).

De même, Mathew a défini en 1993 (40) le concept de CCQ comme un ensemble hétérogène de céphalées survenant tous les jours ou presque depuis au moins six mois. Cela intégrait les états suivants : 1/ céphalée de tension chronique, 2/ migraine avec céphalée intercalaire, 3/ migraine transformée, 4/ migraine évolutive, 5/ céphalée mixte (migraine + céphalée de tension chronique).

Cette multiplication des appellations illustre bien la difficulté d'une classification univoque de ce type de patient. Et en effet, un nombre important de patients du groupe CCQ ne répond pas aux critères de la classification IHS, qu'il s'agisse de ceux de la migraine ou de ceux de la céphalée de tension chronique. Cela tient essentiellement au fait que les critères diagnostiques de cette classification reposent essentiellement sur les caractères descriptifs de la céphalée à un moment donné, ou lorsqu'elle est la plus caractéristique, et non sur son évolution.

#### D. Histoire naturelle de la CCQ : l'histoire de la chronicisation

Pour comprendre cet apparent défaut de la classification, il importe de tenir compte de l'histoire naturelle des CCQ, appellation certes valorisée lors du congrès de l'International Headache Society de 1991, mais pour laquelle il n'existe à ce jour aucun consensus.

- Mathew en 1982 (44) avait introduit le concept de migraine transformée à partir de 61 observations de patients migraineux. Beaucoup d'entre eux se sont ensuite aggravés au fil des années sur un mode particulier, avec apparition, généralement à partir de la quarantaine, d'une céphalée quotidienne ou quasi-quotidienne ayant les caractéristiques suivantes : sémiologie mixte de migraine et céphalée de tension, comportant des crises migraineuses moins intenses qu'auparavant mais entrecoupées de poussées d'hémicrânie pulsatile avec nausées et vomissements, photophobie et nosophobie. Ce même auteur a repris cette idée en 1993 (39) avec une cohorte plus importante de 630 patients et est parvenu à mettre en évidence trois types de CCQ, en dehors des céphalées post-traumatiques :

1/ le type le plus fréquent représentant 78 % de sa cohorte : patients aux antécédents de migraine évoluant secondairement en CCQ, formant le groupe des « migraines transformées » ;

2/ 84 patients, soient 13 %, présentent des CCQ dont les caractéristiques répondent aux critères des céphalées de tension chronique ;

3/ 9 % des patients n'ont quant à eux aucun antécédent de migraine ni de céphalée de tension et présentent une céphalée d'installation rapide et d'intensité stable, se prolongeant sous la forme d'une CCQ dite « de novo ».

Il est intéressant de noter que les migraines transformées sont plus fréquemment associées à un abus d'antalgiques (87%) que les autres CCQ (66%). Mathew proposa donc de décrire deux groupes de migraine transformée, le plus fréquent avec prise excessive de traitements symptomatiques, l'autre correspondant à l'évolution « naturelle » d'une migraine épisodique en CCQ sans excès médicamenteux. Il tenta de classer selon la classification de l'IHS 400 patients souffrant de céphalée. La majorité des patients relevait de deux diagnostics au minimum, le plus souvent trois ou quatre. De plus, bien que la migraine soit le diagnostic le plus fréquent, un quart seulement des patients répondait aux critères de migraine pure, les trois quart associant migraine et céphalées de tension chroniques, migraine et céphalées induites par des médicaments ou bien encore migraines, céphalées de tension chronique, et céphalées induites par des médicaments. Puis, en 1997, ce même auteur critiqua la classification IHS en avançant que malgré le fait qu'elle avait nettement amélioré les critères diagnostiques de la migraine et de l'algie vasculaire de la face, elle était bien imparfaite quant à la CCQ (41). Il proposa donc de nouvelles catégories, incluant la migraine transformée et évoquant la céphalée de rebond comme une cause très fréquente de CCQ.

- De nombreux auteurs ont repris cette multiple origine des CCQ : Solomon et al. (75, 76) mentionnent que les CCQ sont précédées par des migraines dans une large majorité des cas. Ailleurs, elles peuvent succéder à des céphalées de tension épisodiques, survenir de novo ou être des céphalées de rebond chroniques.

- Sandrini et al. (63), ont proposé une classification voisine, différenciant les CCQ à partir du type initial de la céphalée : 1/ migraine (migraine transformée de Mathews) représentant 76% des cas dans leur cohorte de 90 patients ; 2/ céphalée de tension épisodique (8%) ; 3/ formes d'emblée chronique, représentant 17%.

- Pfaffenrath et al. (55) ont également noté une modification possible des symptômes de la maladie migraineuse au cours du temps. Pour certains patients, les crises initialement

épisodiques devenaient plus modérées dans leur intensité mais plus longues et s'associaient à des modifications de leurs caractères : vomissements moins fréquents, céphalée plus souvent bilatérale, plus compressive que pulsatile et moins de signes végétatifs et visuels. Ces cas posent un problème de classification entre migraine ou migraine associée à une céphalée de tension ou encore migraine avec céphalée intercalaire. De même, Granella et al. (18) décrivent chez leurs patients migraineux une évolution comparable vers une céphalée quasi quotidienne suggérant des crises quotidiennes migraineuses qu'ils proposaient d'appeler « chronic migraine » ou « malignant migraine ».

#### E. Concept de migraine transformée : un consensus en cours

Les différentes études décrites précédemment mettent donc en avant un nouvel aspect, particulier, de l'évolution de la maladie migraineuse. Il s'agit du concept de migraine transformée ou migraine dégradée, très fréquemment observée et bien étudiée par Pradalier (57) qui la définit de la manière suivante :

*« avec l'âge, les crises de migraine deviennent moins fortes et plus longues, la céphalée se modifie, elle est plus diffuse et moins bien localisée, plus sourde, avec peu ou pas de nausées, de vomissements et présente plus ou moins tous les jours pendant des périodes de quelques semaines voire quelques mois ; sur ce fond se greffent des épisodes aigus, lancinants et pulsatiles rappelant les anciennes crises ».*

Dans une méta analyse portant sur 1720 patients porteurs de céphalées iatrogènes par abus d'antalgiques, Diener (10) a trouvé aussi une forte proportion de migraine transformée, puisque 65 % des cas avaient initialement des migraines et 27% des céphalées de tension.

Silberstein et al. (71) définissent de façon similaire cette entité :

- antécédents de migraine
- céphalées durant 15 jours par mois depuis plus d'un mois
- durée moyenne des céphalées supérieure à quatre heures par jour
- augmentation de la fréquence des céphalées et diminution de la sévérité des signes migraineux sur plus de trois mois.

## F. Relation avec l'abus d'antalgiques : traiter le mal par le mal

Dans toutes ces publications, l'importance de la prise médicamenteuse n'apparaît pas comme un critère de la classification des CCQ. Cette consommation médicamenteuse est pourtant centrale, puisqu'elle peut conduire à des abus.

Ces auteurs sont encouragés dans ce sens par la règle 7 de la classification qui stipule que doit être retenu, en cas de litige, le premier des diagnostics énumérés. L'ordre est le suivant : migraine, céphalée de tension puis céphalée iatrogène par abus d'antalgiques. Mathews (40) en relevant la fréquence de l'abus médicamenteux dans les migraines transformées par rapport aux autres formes de CCQ (86 % vs 66 %) a isolé un sous-type de migraines transformées induites par les antalgiques. Ces céphalées ont un caractère de rebond car rythmiques et auto-entretenues par les médicaments. Elles correspondent ainsi aux céphalées de sevrage de la classification de l'IHS (code 8.4). Elles sont par ailleurs induites par les efforts physiques et intellectuels minimes et surviennent volontiers en fin de nuit et associées à des troubles du sommeil.

On voit donc que les CCQ peuvent être de deux types selon qu'elles sont associées ou non à un abus d'antalgiques. Cette différenciation est importante car la prise en charge thérapeutique de ces deux sous-groupes est évidemment différente :

- En cas de prise médicamenteuse excessive, il faut en informer le patient et le convaincre du rôle délétère de la substance. La nécessité d'un arrêt brutal de l'antalgique est communément admise et l'hospitalisation est le plus souvent nécessaire car l'arrêt progressif en ambulatoire entraînerait de façon quasi certaine une céphalée de rebond et cela risquerait de conforter le patient dans une opposition au sevrage (57).
- En cas de migraine transformée sans abus médicamenteux, il est conseillé d'entreprendre un traitement de fond par les antimigraineux habituels. Il n'y a pas de donnée dans la littérature suggérant la supériorité thérapeutique d'une substance par rapport à une autre. Cependant, Pradalier (57), en étudiant 50 cas de migraine transformée dont 58 % sans abus médicamenteux, montre un bénéfice chez 88 % des patients avec le méthysergide (Desernyl<sup>o</sup>, avec une posologie progressivement croissante jusqu'à 4,9 mg par 24 heures), chez 60 % avec l'amitriptyline (Laroxyl<sup>o</sup>, 50 à 75 mg par 24 heures), chez 44,4 % avec le pizotifène (Sanmigran<sup>o</sup>, 1,5 mg

par 24 heures) et chez 33,3 % avec l'oxetorone (Nocertone°, 90 à 120 mg par 24 heures).

Quoique reconnu par la majorité de la communauté scientifique, ce concept de migraine transformée n'est pas unanimement admis.

## **II. Abus médicamenteux : cause ou effet ?**

### **A. Définition**

Il existe en France un système d'évaluation de la pharmacodépendance fixé par le décret du 31 mars 1999 modifiant le code de santé publique, qui définit l'abus médicamenteux de la façon suivante : « *utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psycho-actives ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou mentale* ». D'autre part, ce décret stipule la déclaration obligatoire de tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave ~ c'est-à-dire s'il entraîne une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital, une invalidité ou des séquelles, ou bien le décès du patient ~ ou inattendu (effet ne figurant pas dans la liste des caractéristiques du produit).

Selon le DSM IV (1), l'abus médicamenteux est le mode d'utilisation d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative.

Dans la CIM 10 (53), l'abus médicamenteux (« *utilisation nocive pour la santé* ») est caractérisé par un mode de consommation d'une substance psycho-active préjudiciable à la santé, avec des complications physiques ou psychiques. Une telle consommation donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, quelque soit le caractère licite ou non des substances. L'étape entre l'abus et la dépendance à une substance est marquée par l'usage compulsif, l'individu perdant le contrôle de l'utilisation du médicament.

Selon ces définitions, l'abus de substance correspond à une utilisation excessive en terme de posologie et/ou de durée. Cependant, il apparaît difficile de déterminer les limites de posologie ou de durée d'utilisation pour un patient donné, en particulier dans le cadre de la prise en charge d'une douleur chronique.

Les facteurs précipitant la survenue des CCQ sont variés. En tête se trouve l'abus d'antalgique (24%) suivis par les situations stressantes familiales (21%), la ménopause (16%), les situations stressantes professionnelles (16%). La fréquence des abus médicamenteux est souligné par Mathews (39) qui l'observe dans 73 % des CCQ, toutes origines confondues. Il y a donc des liens importants entre CCQ et abus médicamenteux. Nous allons dans les paragraphes suivants aborder plus spécifiquement les problèmes de CCQ rencontrés lors des traitements de la maladie migraineuse.

### B. Médicaments utilisés dans la maladie migraineuse : cure et prévention

La migraine est dans sa forme typique une céphalée unilatérale, pulsatile, d'intensité modérée à sévère, associée à au moins un signe tel que des nausées, vomissements, phono et/ou photophobie, et aggravée par les activités de routine. Cette céphalée est idiopathique et survient par crises récurrentes. Ces crises durent en moyenne 4 à 72 heures et cinq crises au moins sont exigées d'après la classification de l'IHS pour retenir le diagnostic de migraine.

Le nombre de crises, leur durée, leur association à des signes neurologiques focaux (aura) ou non sont des critères très variables d'un patient à l'autre. De même, chaque migraineux est soulagé par un traitement qui lui est propre ; c'est d'ailleurs pourquoi de nombreuses consultations sont le plus souvent nécessaires afin de trouver la molécule apaisante.

Contrairement au traitement de fond, qui ne s'adresse qu'à certains patients, le traitement de la crise concerne tous les migraineux.

1/ Traitements de la crise migraineuse : quatre groupes de substances ont une activité démontrée dans la crise migraineuse.

- Les deux groupes suivants sont dits *spécifiques* car utilisés exclusivement ou essentiellement dans la migraine.
  - La plus ancienne catégorie de médicaments, encore largement utilisée, est représentée par les **dérivés de l'ergot de seigle** avec en tête de liste le tartrate d'ergotamine généralement associé à la caféine (Gynergène caféiné° ; Migwell°). La démonstration de l'efficacité du tartrate d'ergotamine repose sur des études, pour la plupart anciennes, qui ne répondent souvent pas aux exigences méthodologiques actuelles. Les posologies recommandées en début de

crise, définies par l'usage et non lors d'essais cliniques sont de 1 mg à 2 mg ; la dose maximale ne doit pas dépasser 6 mg/jour et 10 mg/semaine. Les effets secondaires mineurs sont fréquents : nausées, palpitations, somnolence ou excitation, fourmillements des extrémités, crampes. L'ergotisme est une complication rare mais grave : c'est une vasoconstriction qui touche les membres et dont la traduction clinique va de la claudication intermittente à la gangrène. Elle s'observe principalement chez les patients qui prennent de façon quotidienne du tartrate d'ergotamine. Le risque est accru par la prise de certains macrolides dont la co-prescription est formellement contre-indiquée. Certains traitements antimigraineux de fond (méthysergide, bêta-bloquants) peuvent aussi potentialiser l'effet vasoconstricteur du tartrate d'ergotamine, et nécessitent une surveillance particulière. Les autres complications graves sont exceptionnelles : infarctus du myocarde chez des patients coronariens, ulcères anorectaux avec prise de suppositoires, fibrose rétropéritonéale, péricardique ou pleurale.

- Cette classe est actuellement supplantée par la famille récemment découverte des **triptans**, puissants vasoconstricteurs artériels qui semblent être efficaces chez plus de 50 % des patients, dont toutefois la tolérance n'est pas parfaite (la vasoconstriction agit préférentiellement au niveau des artères du territoire carotidien mais cette spécificité n'est pas absolue). Cependant, les effets secondaires des triptans sont généralement mineurs et transitoires : sensations de chaleur, picotements, sensations de pression qui peuvent être ressenties dans toutes les parties du corps, notamment dans la poitrine. Dans leur immense majorité des cas, ces « symptômes thoraciques » ne sont pas accompagnés de modifications électrocardiographiques et restent sans explication claire. Mais compte-tenu du caractère non spécifique de la vasoconstriction, l'usage de ces substances est formellement contre-indiqué en cas de cardiopathie ischémique. Si cette règle est respectée, le risque de spasme coronarien est extrêmement faible. Les autres contre-indications sont l'hypertension artérielle mal contrôlée, le syndrome de Raynaud, et d'une manière générale, la prudence s'impose dans toutes les affections cardiovasculaires. Ces médicaments n'ont pas été étudiés au-delà de 65 ans, durant la grossesse et l'allaitement et leur efficacité n'a pas été prouvée chez l'enfant.

- Substances non spécifiques :

- En dehors de ces traitements spécifiques de la migraine, tout **antalgique** peut être prescrit en traitement de la crise : paracétamol, codéine, dextro propoxyphène, tramadol, morphiniques, noramidopyrine.
- Le dernier groupe non spécifique est représenté par les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**.

D'autres substances (caféine, antiémétiques et psychotropes) sont utiles comme adjuvants.

La **caféine**, en dehors d'une efficacité antimigraineuse propre, augmente et accélère l'absorption digestive du tartrate d'ergotamine et lui est associée dans les préparations orales et rectales. D'autres médicaments de crise en contiennent (Propofan°, Lamaline°...).

Les **anxiolytiques** sont utiles pour atténuer l'anxiété contemporaine de la crise, et favoriser le sommeil qui peut être réparateur.

Les **antiémétiques** (métoclopramine, dompéridone,...) peuvent réduire les nausées ou vomissements qui accompagnent la céphalée. Le métoclopramine permet d'accroître l'absorption digestive de l'ergotamine, de l'aspirine et du paracétamol.

Bien sûr, les divers « cocktails », associant plusieurs de ces molécules sont le plus souvent utilisés.

Aucune étude ne permet actuellement de montrer que les crises sévères sont plus sensibles à une classe thérapeutique qu'à une autre. Il est donc logique, selon les recommandations de l'Agence du Médicament, de prescrire d'abord des antalgiques non opiacés et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En cas d'échec, on utilisera les antimigraineux spécifiques, triptans ou dérivés ergotés. Dès la première prescription, il est souhaitable de proposer au patient, dans l'ordre indiqué précédemment, un choix de plusieurs antimigraineux qu'il essaiera les uns après les autres sur des crises successives. La tolérance et l'efficacité des traitements seront ensuite évalués.

2/ Traitements de fond : ceux-ci vont être proposés en parallèle au traitement de la crise à un patient migraineux, afin de diminuer le nombre de ses crises. Ce traitement est licite si le patient présente plus de quatre crises par mois et/ou si le handicap socioprofessionnel est important (35). En dehors de la réduction de la fréquence des crises, le traitement de fond peut également apporter d'autres bénéfices : réduction de l'intensité et de la sévérité des crises, baisse de la consommation des traitements de la



crise et moindre sensibilité aux facteurs déclenchants. Le mécanisme d'action des traitements de fond utilisés dans la migraine reste mal connu. Les principaux mécanismes proposés pour rendre compte d'une action antimigraineuse préventive sont l'antagonisme des récepteurs 5HT<sub>2</sub>, la modulation de l'extravasation protéique plasmatisque, la modulation de l'activité catécholaminergique centrale, les effets stabilisateurs de membrane au niveau de canaux dépendants du voltage, et l'augmentation de l'activité du métabolisme mitochondrial. La démonstration de l'efficacité des médicaments de fond repose, comme pour les traitements de la crise, sur des essais cliniques contrôlés en double aveugle. Un traitement de fond est considéré comme efficace lorsqu'il réduit la fréquence des crises d'au moins 50 %, avec une différence de 30 % avec le placebo. On distingue les médicaments dits *majeurs* et ceux dits *mineurs*.

- Les médicaments majeurs sont ceux dont l'efficacité a été démontrée dans au moins deux essais thérapeutiques contrôlés de qualité satisfaisante.

- Il s'agit de **certaines bêta-bloquants** (36), dont le pouvoir antimigraineux est sensiblement comparable : propranolol (Avlocardyl<sup>°</sup>), timolol (Timacor<sup>°</sup>), métoprolol (Seloken<sup>°</sup>, Lopressor<sup>°</sup>), aténolol (Ténormine<sup>°</sup>) et le nadolol (Corgard<sup>°</sup>). D'autres bêta-bloquants ne sont pas en revanche plus efficaces que le placebo. Parmi les propriétés pharmacologiques des bêta-bloquants, seule l'activité sympathomimétique intrinsèque apparaît corrélée, mais de façon négative, à l'effet antimigraineux : les bêta-bloquants efficaces dans la migraine ne possèdent pas cette activité, alors que ceux qui sont inefficaces la possèdent. Les posologies utilisées dans la migraine sont identiques à celles habituellement rencontrées dans les autres indications des bêta-bloquants, mais l'adaptation posologique se fait de façon empirique. L'efficacité antimigraineuse peut être obtenue sans modification du rythme cardiaque ou de la pression artérielle. La meilleure indication est la migraine sans aura, quelques cas d'aggravation des migraines avec aura sous bêta-bloquant ayant été décrits. Les effets secondaires les plus gênants et les plus fréquents dans cette population jeune sont l'asthénie et la baisse de la résistance à l'effort. Les contre-indications sont l'asthme, l'insuffisance cardiaque décompensée, les blocs auriculo-ventriculaires de haut degré et les bradycardies importantes. Quelques cas de spasmes artériels ont été décrits chez des patients prenant simultanément du propranolol et du tartrate d'ergotamine.

Parmi les autres médicaments majeurs, on retrouve :

- les **antisérotoninergiques** (82) : 1/ le **pizitofène (Sanmigran<sup>o</sup>)**, dérivé tricyclique possédant des activités antisérotonine, antihistaminique et faiblement anticholinergique. La posologie habituelle est de 3 comprimés par jour soit 1,5 mg/j en une seule prise le soir et les effets secondaires les plus gênants sont la somnolence et surtout la prise de poids liées à l'effet orexigène. 2/ le **méthysergide (Désernyl<sup>o</sup>)**, dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle. La posologie habituelle est de 4 à 6 mg par jour. Les effets secondaires mineurs sont fréquents : nausées, troubles du transit, sensations vertigineuses, insomnie. Les effets secondaires graves sont très rares : ergotisme et fibrose rétropéritonéale, exceptionnellement pleurale ou péricardique. Afin d'éviter ces complications, ce traitement doit être interrompu un mois tous les quatre à six mois. Les contre-indications sont l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronaire, les artériopathies périphériques, l'ulcère gastrique, l'insuffisance hépatique ou rénale grave. 3/ l'**oxétorone (Nocertone<sup>o</sup>)**, possédant des propriétés pharmacologiques multiples : antisérotonine, antihistamine, antiémétique, antalgique. La posologie est de 2 ou 3 comprimés par jour (120 à 180 mg). L'effet secondaire essentiel est la somnolence. Une diarrhée sévère peut être observée et elle nécessite l'arrêt du traitement.

- la **flunarizine (Sibélium<sup>o</sup>)** (49), antagoniste calcique utilisé aux doses de 5 à 10 mg par jour chez l'adulte et 5 mg par jour chez l'enfant. Les deux principaux effets secondaires sont la prise de poids et la somnolence. Des syndromes dépressifs ont été rapportés. La survenue d'un syndrome extra-pyramidal est exceptionnelle dans la population jeune des migraineux. Il est néanmoins conseillé de limiter la prescription de cette molécule à une période de six mois.

- l'**amitriptyline (Laroxyl<sup>o</sup>, Elavil<sup>o</sup>)**, antidépresseur tricyclique dont les activités antimigraineuse et antidépressive ne sont pas corrélées. En effet, les doses nécessaires à l'effet antimigraineux sont nettement inférieures (20 à 50 mg/j) à celles utilisées dans la dépression. Les effets secondaires aux doses utilisées dans la migraine sont la prise de poids, la somnolence, et la sécheresse de la bouche. Ce médicament est particulièrement utile chez les patients qui souffrent à la fois de migraines et de céphalées de tension.

- les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, dont les mieux évalués sont le naproxène (Naprosyne<sup>o</sup>, Apranax<sup>o</sup>), efficace à la dose de 550mg deux fois par jour et l'acide tolfénamique (non commercialisé en France) à la dose de 300mg/j. Les principaux effets secondaires sont digestifs (gastrite, ulcère) et limitent l'utilisation au

long cours de ces substances. Les AINS sont contre-indiqués en cas de contraception par stérilet, car ils en diminuent l'efficacité contraceptive.

- le **valproate de sodium (Dépakine<sup>o</sup>)**, dont l'efficacité antimigraleuse a été démontrée récemment à des doses allant de 500 à 1000 mg par jour (61). L'effet secondaire le plus fréquent est l'apparition de nausées. Plus rarement, on peut observer une somnolence, un tremblement, une prise de poids, une perte de cheveux réversible à l'arrêt du traitement. L'hépatotoxicité est exceptionnelle mais justifie le dosage des enzymes hépatiques après trois mois de traitement. Les antécédents de maladies hépatiques sont la principale contre-indication.

- D'autres substances peuvent être utilisées en traitement de fond mais leur efficacité est moins bien étayée, soit qu'elles n'aient fait l'objet que d'un seul essai clinique, soit que la méthodologie des essais visant à démontrer leur efficacité soit critiquable.

- **dihydroergotamine (DHE sandoz<sup>o</sup>, Ikaran<sup>o</sup>, Tamik<sup>o</sup>, Séglor<sup>o</sup>...)**, largement utilisée à la dose de 10 mg par jour *per os*. Elle est très bien tolérée et contrairement au tartrate d'ergotamine, elle ne provoque pas d'ergotisme lorsqu'elle est utilisée seule.

- **aspirine**, dont la dose efficace dans la prophylaxie de la migraine n'est pas déterminée. Cette molécule s'est révélée particulièrement utile dans le traitement de fond des migraines avec aura à crises fréquentes.

- **indoramine (Vidora<sup>o</sup>)**. Ses principaux effets secondaires sont la somnolence, la congestion nasale, la sécheresse de la bouche et les troubles de l'éjaculation.

- **vérapamil (Isoptine<sup>o</sup>)**, inhibiteur calcique généralement bien toléré dont les doses efficaces se situent entre 240 et 320 mg par jour. Ses principaux effets secondaires sont la constipation, l'œdème des membres inférieurs, l'hypotension artérielle et la bradycardie.

- **clonidine (Catapressan<sup>o</sup>)**, antihypertenseur d'action centrale qui a donné des résultats très contradictoires ne permettant pas son utilisation dans cette indication (34).

- la **riboflavine (vitamine B2)** est apparue comme un traitement prophylactique efficace et bien toléré dans un essai récent contre placebo (67).

Dans les essais contrôlés, les traitements de fond majeurs ont une efficacité supérieure de 30 à 40 % à celle du placebo. Aucun essai comparatif n'a permis de démontrer la supériorité d'une substance par rapport à l'autre. Le choix du premier traitement à essayer chez un patient donné repose sur les preuves de l'efficacité des médicaments,

leurs effets secondaires potentiels, leurs contre-indications, les éventuelles pathologies associées du patient et le type des crises migraineuses (34).

On utilise en premier lieu l'un des médicaments majeurs dont l'efficacité est la plus importante et les effets secondaires les moins gênants, c'est-à-dire l'un des antimigraineux majeurs, en dehors du méthysergide, de la flunarizine et du valproate de sodium.

Il est préférable de ne prescrire qu'un seul traitement de fond à la fois. Il n'existe aucune preuve que les associations thérapeutiques aient une efficacité supérieure, et elles sont souvent mal tolérées. Les doses de médicaments seront toujours augmentées très progressivement afin d'éviter les effets secondaires. Si la tolérance est bonne, il faut atteindre la dose efficace.

Un médicament de fond doit être pris pendant au moins deux à trois mois. L'efficacité sera jugée à l'aide d'un calendrier des crises tenu par le patient. En cas de succès, il est habituel de poursuivre le traitement à dose efficace pendant environ six mois, puis de le diminuer très lentement afin d'essayer de l'arrêter ou, au moins, de trouver la dose minimale efficace. Cette attitude est empirique (34) car peu d'études ont porté spécifiquement sur le devenir des patients après arrêt des traitements de fond.

### C. Automédication et particularités chez le migraineux : les effets néfastes de l'excès

Plus de huit français sur dix prennent un médicament sans avis médical et le « mal de tête » est le premier des symptômes à motiver cette automédication (64 % des cas).

C'est ce qui ressort d'une toute récente enquête menée par la SOFRES auprès d'un échantillon représentatif de français de plus de quinze ans (73).

L'automédication n'épargne pas les migraineux puisqu'ils sont plus de 76,5 % (soit environ quatre millions et demi) à se soigner eux-même. Cette automédication souvent non contrôlée (44 % des migraineux n'ont jamais consulté un médecin pour leurs céphalées) peut conduire à des abus, comme l'a montré la récente étude épidémiologique française consacrée à la migraine en population générale (32). En effet, au moins 4 % des migraineux sont consommateurs abusifs d'antalgiques.

D'autres études réalisées à partir d'échantillons de la population générale ont essayé d'évaluer la fréquence de l'abus d'antalgiques : en Suisse, par exemple, 2,3 % des sujets ont reconnu consommer quotidiennement des antalgiques (20).

Chez le migraineux, le principal risque de l'automédication est celui d'un abus qui expose à la toxicité propre des substances utilisées (complications vasculaires des dérivés ergotés, gastriques de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens, hépatiques du paracétamol...) mais aussi au risque de pharmacodépendance et de céphalée de sevrage induisant une véritable toxicomanie elle-même à l'origine d'une céphalée chronique quotidienne.

Il est cependant très intéressant de constater que la céphalée chronique quotidienne (CCQ) liée à un abus d'antalgiques n'est observée que chez les malades préalablement céphalalgiques et principalement dans un contexte de migraine (migraine transformée). En effet, une consommation chronique, voire excessive de ces mêmes médicaments pour une autre pathologie (lombalgie par exemple) ne se complique pas de CCQ (29). Plus de trois-quart des patients souffrant de CCQ sont des individus qui présentaient initialement une maladie migraineuse.

#### D. Aspects cliniques de la CCQ par abus médicamenteux : une sémiologie propre

Comme nous l'avons dit précédemment, ce nouveau concept de CCQ par abus médicamenteux est relativement mal décrit par la classification de l'International Headache Society. En fait, on peut classer les céphalées chroniques quotidiennes, comme l'ont proposé Silberstein et al (72), en quatre sous groupes : 1/ migraine transformée ; 2/ céphalée de tension chronique ; 3/ céphalée chronique quotidienne de novo ; 4/ hémicrânie continue. Ces quatre sous-groupes peuvent comporter aussi un abus d'antalgique. Cet abus est le plus souvent rencontré au cours des migraines transformées (52 à 82 % des cas).

Lantéri-Minet (30), s'est récemment livré à une analyse sémiologiques de ces céphalées chroniques par abus médicamenteux. Des signes généraux accompagnent la majorité des patients : asthénie, irritabilité, troubles cognitifs avec déficit mnésiques et difficulté de concentration, perturbations du sommeil. Deux types de patients peuvent être distingués : certains présentent une céphalée diffuse sans autre symptôme ; d'autres

décrivent une certaine pulsativité de leurs céphalées ainsi qu'un fond nauséux présent essentiellement le matin. Ces derniers patients sont habituellement des consommateurs abusifs de vasoconstricteurs antimigraineux.

Enfin, et c'est probablement le plus fréquent, il y a une intrication entre ces divers aspects avec des crises paroxystiques typiquement migraineuses sur fond douloureux permanent de céphalée plutôt tensive. Il s'agit là des migraines transformées. Du fait de ces accès aigus céphalagiques, il est souvent difficile de faire la différence entre des accès de migraine authentique et des crises douloureuses par mécanisme de sevrage (céphalée dite « de rebond »).

#### E. Médicaments en cause : des traitements paradoxalement pathogènes

Plusieurs auteurs (2, 12, 48) ont cherché à identifier les médicaments dont l'usage abusif pouvaient conduire à des CCQ. Selon les périodes et les lieux de réalisation des études, on retrouve essentiellement les analgésiques périphériques tels le paracétamol et l'aspirine, l'ergotamine, les opiacés faibles. Quel que soit le pays, les préparations d'antalgiques combinés (incluant le plus souvent de la caféine, de la codéine ou du dextropropoxyphène) représentent la majorité des médicaments incriminés. Le caractère tardif du diagnostic des céphalées par abus médicamenteux est en partie lié à l'absence de spécificité et la multiplicité des produits pharmaceutiques concernés.

En moyenne quatre principes actifs sont mis en cause dans l'abus médicamenteux d'un patient ; ces produits varient en fonction de la symptomatologie initiale, des allergies et intolérance des patients, mais aussi en fonction des diverses cultures : on ne prescrit pas les mêmes antalgiques en Europe et aux Etats-Unis, en France et en Grande-Bretagne. Ainsi, la responsabilité respective de ces diverses spécialités varie suivant les pays où ces études ont été réalisées.

#### F. Evolution des céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux : vers l'impasse de la dépendance

En raison des mécanismes de ce type de céphalée, auto-entretenu par la poursuite de la prise du médicament considéré comme salvateur par le patient, on ne saurait entrevoir

une évolution spontanément favorable. Si une prise en charge médicale satisfaisante n'a pas lieu, une aggravation de la plainte céphalalgique est inéluctable. Cela entraîne une augmentation des doses de médicaments (antalgiques et/ou antimigraineux), voire une association à de nouveaux principes actifs. Le cercle vicieux est alors enclenché. On note parallèlement une augmentation des signes associés, notamment les difficultés de concentration et les troubles mnésiques (30).

En dehors d'une aggravation des signes cliniques, il existe des complications liées aux effets indésirables des principes actifs, complications pouvant être gravissimes :

- Quelque soit le médicament en cause, son abus peut se compliquer de tubulopathies rénales graves : dans certaines séries d'hémodialysés, la proportion de sujets ayant abusé d'antalgiques peut atteindre 10 à 20%.
- Vasoconstriction sévère et risque d'ischémie ou gangrène lié au tartrate d'ergotamine.
- Ulcère gastrique, perforation voire hémorragie digestive en cas d'utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdien ou de l'aspirine.
- Agranulocytose liée à la noramidopyrine.
- Hépatotoxicité liée à un surdosage en paracétamol.

Au regard de ces explications, on voit donc que la CCQ liée à un abus d'antalgiques ne s'améliore pas spontanément et qu'elle représente un problème majeur de santé publique. On peut en effet estimer que 1.800.000 personnes en France sont concernées. Bien qu'elle soit mal codifiée, cette pathologie a attiré de nombreux praticiens et quelques prises en charge de ces patients existent çà et là. Cependant, aucune méthode thérapeutique n'a à l'heure actuelle été validée.

A l'hôpital intercommunal de Créteil où s'est créée une unité anti-douleur en 1994, un protocole de sevrage des CCQ par abus médicamenteux a été instauré. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur les patients traités durant l'année 1999.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous exposerons les modalités et les résultats de cette étude.

**Partie II**

**PROTOCOLE DE SEVRAGE DES CCQ PAR ABUS MEDICAMENTEUX**

(Service de médecine B, hôpital intercommunal de Créteil)

**ETUDE DE 18 CAS OBSERVES DURANT L'ANNEE 1999**



## **I. Présentation de l'unité antidouleur (UAD) de l'hôpital intercommunal de Créteil**

Cette unité existe depuis 1994 ; elle est composée d'une équipe médicale pluri disciplinaire dont les membres exercent des activités de consultation, d'investigation et réalisent des gestes thérapeutiques variés. A l'hôpital intercommunal de Créteil, l'UAD ne constitue ni un service ni une unité fonctionnelle indépendante. Elle est placée sous la direction du docteur Christian Meyrignac, chef du service de médecine « B ». Au sein de ce service, l'UAD dispose de lits d'hospitalisation de semaine spécifiques, dont le personnel infirmier est formé à la prise en charge des patients douloureux.

En 1999, cette structure était placée sous la responsabilité du docteur Pascale Choppe-Cohen et était composée de huit médecins, dont un algologue, un neurologue, un psychiatre, deux rhumatologues, un anesthésiste, un médecin de soins palliatifs et un médecin du travail, ces différentes disciplines étant en cohérence avec les pathologies rencontrées.

Le fonctionnement de cette unité est le suivant : les patients sont adressés par leur médecin traitant à un intervenant de l'UAD en consultation externe par courrier, si possible en fonction du type de pathologie et de sa disponibilité. Les délais d'obtention d'un rendez-vous sont habituellement d'un mois à un mois et demi. Le choix du médecin consulté se fait en fonction de la pathologie présentée ; l'orientation peut être effectuée d'emblée au moment de la prise de rendez-vous ou elle se fait dans un second temps après une première consultation dite de « débrouillage » par un des membres de l'équipe. Par la suite, la fréquence des consultations externes est très variable d'un patient à l'autre (en moyenne, toutes les quatre semaines à six mois). Chaque médecin de l'UAD adresse en retour au médecin traitant un courrier faisant état du ou des diagnostics évoqués et des projets thérapeutiques envisagés ; en cas de nécessité, des contacts téléphoniques peuvent être établis.

Les médecins de l'UAD peuvent également être sollicités de la part d'un praticien d'un service de l'hôpital et les malades hospitalisés sont alors examinés par le « médecin anti-douleur » selon un tableau de consultation interne pré-établi.

Les différents sites de consultation sont au nombre de cinq : la consultation de *médecine*, la *rééducation fonctionnelle*, la consultation d'*oncologie*, celle de *pathologie*

*professionnelle* intégrée au service de pneumologie et les actes de *rhumatologie interventionnelle* qui sont pratiqués une fois par semaine dans les locaux de radiologie.

Le dossier d'évaluation de chaque consultant de l'UAD comprend :

- un interrogatoire du patient sur l'anamnèse de son syndrome douloureux ainsi que sur l'évolution de sa pathologie douloureuse ;
- l'évaluation de sa douleur à l'aide de l'échelle visuelle analogique (Annexe n°1) ;
- l'évaluation du retentissement de sa douleur à l'aide de diverses échelles de mesure.

Les différents médecins de cette unité participent à plusieurs réunions de synthèse hebdomadaire et trimestrielle, en collaboration avec les médecins en charge du secteur d'hospitalisation et le personnel paramédical. Ces réunions ont pour but de définir les objectifs du traitement et/ou des explorations complémentaires.

Un recensement minutieux a été fait concernant les années 1996 et 1997 : une augmentation du recrutement est notée car en 1996, 583 patients dont 233 nouveaux cas ont été suivis en consultation externe, et en 1997, 846 dont 296 nouveaux cas.

Une estimation des pathologies prises en charge en consultation anti-douleur d'algologie générale et de neurologie met en évidence l'importance des consultations pour douleurs crânio-faciales (migraine, céphalées de tension, algies vasculaires de la face, névralgies faciales ou autres), constituant en 1996/1997 28 % de patients.

C'est au sein de cette unité que le recueil des données nécessaires à l'étude exposée ci-après a été réalisé.

## **II. Objectifs de l'étude et critères d'inclusion**

Afin d'évaluer l'efficacité du protocole de sevrage des céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux dont les modalités seront explicitées plus loin), nous avons étudié tous les cas observés durant l'année 1999, recrutés par l'intermédiaire de l'UAD de l'hôpital intercommunal de Créteil.

Les patients ont été sélectionnés sur la base des critères diagnostiques suivants :

- Intoxication chronique à une substance depuis plus de trois mois
- Prise d'antalgiques ou d'antimigraineux supérieure à deux jours par semaine
- Céphalée chronique présente plus de quinze jours par mois

Sur environ **300 patients** ayant consulté à l'UAD pour des céphalées chroniques durant l'année 1999, **15** répondaient à ces critères.

Le principal but de cette étude était de déterminer le pourcentage de patients répondant de façon positive au sevrage.

L'étude que nous présentons ici découle de l'**analyse rétrospective** des dossiers de ces 15 patients.

### **III. Patients**

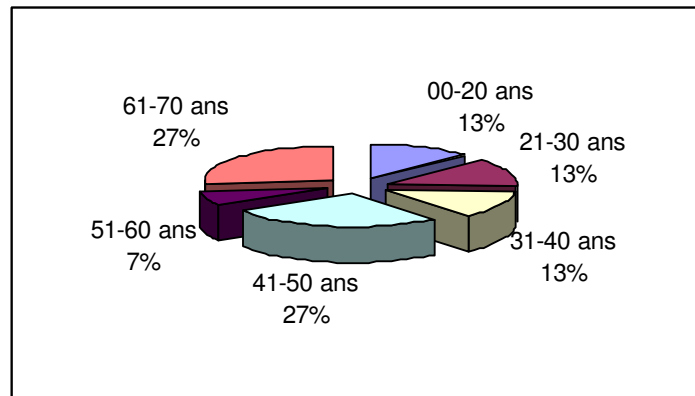
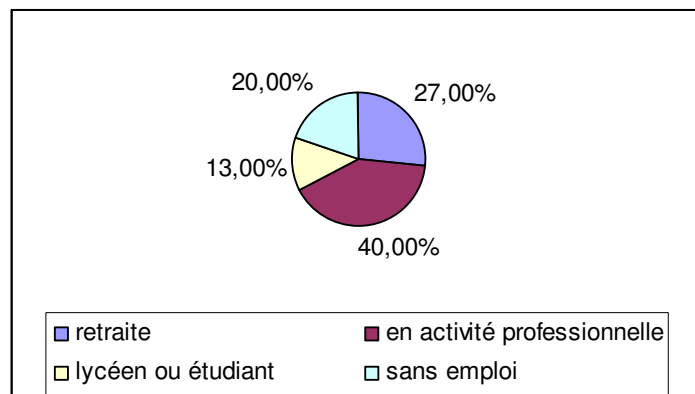
#### A. Données socio-démographiques

Parmi les 15 patients répondant aux critères diagnostiques sus-cités, on a dénombré quatorze femmes pour un homme. L'âge moyen était de **44,2 ans ± 18,1 ans**, avec des extrêmes allant de 16 ans à 70 ans (Figures n°1 et n°2).

Six patients exerçaient une activité professionnelle : 3 employés de l'assistance publique, 1 secrétaire de banque, 1 responsable de gestion et 1 inspecteur auprès des assurances. Deux étaient étudiant ou lycéen. Quatre étaient à la retraite et trois patients sans emploi (Figure n°3).

**Figure 1 : Population étudiée**

<u>Nombre de patients</u> : 15
<u>Sexe</u> : 14 femmes pour 1 homme
<u>Age moyen</u> : $44,2 \pm 18,1$ ans (avec des extrêmes allant de 16 ans à 70 ans)

**Figure 2 : Répartition des patients en fonction de l'âge.****Figure 3 : Répartition des patients en fonction de leur activité professionnelle.**

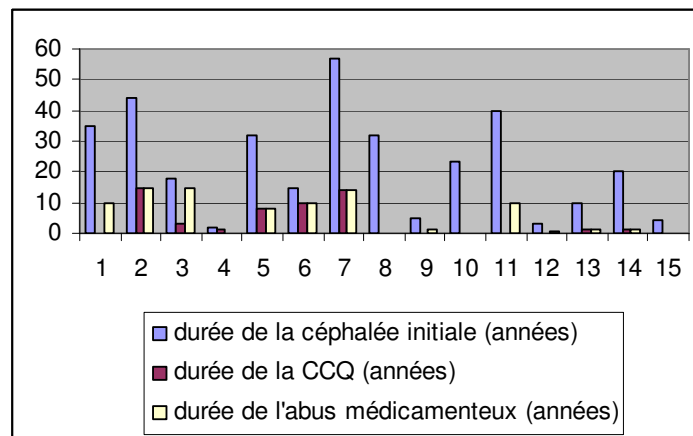
## B. Données cliniques

Six patients sur quinze présentaient des antécédents familiaux de maladie migraineuse ou autre céphalée.

La céphalée initiale était dans la majorité des cas une **migraine** (13 cas) ; on retrouvait une céphalée dite **mixte** associant migraine et céphalée de tension chez un patient et un cas s'est avéré se présenter sous la forme d'une céphalée chronique quotidienne quasi **de novo**, c'est-à-dire sans céphalée initiale clairement définie mais aux allures de migraine évoluant en quelques mois en CCQ.

La durée moyenne de la céphalée initiale était de **22,67 ± 16,66 années** (de 1 à 57 ans) au moment du diagnostic ; la durée moyenne de l'intoxication était de **6,16 ± 6,08 années** (de trois mois à quinze ans) et la durée moyenne de la CCQ était de **3,91 ± 5,43 années** (trois mois à quinze ans) (Figure n°4).

**Figure 4 : Durée individuelle de la céphalée initiale, de la CCQ et de l'abus médicamenteux.**



On a par ailleurs recherché la présence d'un trouble psychiatrique associé : deux patients étaient sous traitement psychotrope sans diagnostic précis, et quatre patients présentaient un syndrome dépressif dont deux avec des antécédents de tentative de suicide et un d'anorexie mentale considérée guérie.

#### IV. Méthode

##### A. Evaluation de la consommation médicamenteuse à l'entrée

A partir des données consignées dans les dossiers d'hospitalisation, nous avons recensé les différentes substances antalgiques **sur-consommées** par les patients. Lorsqu'il s'agissait d'une association de principes actifs, chacun d'entre eux a été considéré isolément. Une quantification des posologies quotidiennes ou hebdomadaires a été effectuée à chaque fois que possible.

Compte tenu de la forte consommation de **substances neurotropes** à visée antalgiques ou psychiatriques dans cette population, et de leur potentiel de dépendance, nous avons également procédé au recensement des substances psychotropes.

##### B. Protocole utilisé

Celui-ci a été mis au point par le docteur Pascale Choppe-Cohen, médecin algologue, responsable de l'UAD à l'hôpital intercommunal de Créteil, d'après les recommandations préconisées habituellement dans la littérature (3,66).

Ses modalités sont les suivantes :

- **arrêt brutal de tout antalgique**
- **hospitalisation au calme pendant 5 à 8 jours, préférable au sevrage ambulatoire**
- **perfusion d'un antidépresseur tricyclique (amitryptilline Laroxyl<sup>o</sup> ou clomipramide Anafranil<sup>o</sup>)**

- **administration de métopropramide (Primpéran<sup>o</sup>) par voie intraveineuse de une ampoule toutes les six heures pendant la durée de l'hospitalisation**
- **administration de baclofène (Liorésal<sup>o</sup>) *per os* à la posologie de un comprimé le soir pendant une durée de quinze jours**
- **traitement de la céphalée de sevrage par AINS, sauf contre-indication à l'emploi de ces produits**
- **prise en charge non médicamenteuse (facultative) : relaxation, acupuncture, massages, TENS**

Pour ces 15 patients, dix-sept hospitalisations et un sevrage en ambulatoire ont eu lieu. En effet, un seul patient a été traité et suivi en ambulatoire et deux patients ont été hospitalisés à plusieurs reprises : trois fois pour l'un et deux fois pour l'autre au cours de cette même année 1999.

### C. Evaluation de la douleur

La douleur des patients a été évaluée à l'aide de deux sortes de critères :

1/ L'échelle visuelle analogique (EVA) (pour le principe et les différentes échelles d'évaluation de la douleur, voir Annexe n°1)

Les patients ont préalablement été instruits du mode d'emploi de la réglette EVA. Durant leur hospitalisation, l'échelle EVA a été relevée trois fois par jour systématiquement, ainsi qu'à chaque recrudescence douloureuse. L'estimation quotidienne de la douleur a été rapportée en calculant une moyenne quotidienne (soit la moyenne des 3 mesures de la journée) pour chaque patient. Cela a permis de mettre en évidence une éventuelle céphalée de sevrage.

Pour bien rendre compte de l'évolution globale de la douleur lors de l'application globale du protocole, nous avons comparé plus particulièrement la première mesure EVA relevée à l'entrée du patient, à la dernière, notée à la sortie. Le passage à un score de 0 correspondait à une disparition complète des céphalées. La diminution du score initial était qualifiée d'amélioration. L'absence de modification ou une élévation de l'EVA était considérée comme une absence d'amélioration.

2/ *L'interrogatoire dirigé du patient*, sans grille objective, permettait de relever toute amélioration subjective.

#### D. Suivi des patients

Les patients ont été évalués quotidiennement pendant leur hospitalisation : mesure de l'EVA trois fois par jour et interrogatoire avec analyse des effets tant sur le plan de la céphalée que tout autre effet, indésirable ou non, souligné par le patient.

En ce qui concerne le patient ayant bénéficié du sevrage ambulatoire, le recueil des données s'est fait à la fin de l'application du protocole.

Malgré un certain nombre de patients perdus de vue, un suivi a été réalisé chaque fois que possible. Les patients ont bénéficié de consultations auprès d'un médecin de l'UAD : celles-ci avaient lieu idéalement un mois après l'application du protocole puis de façon plus ou moins rapprochée en fonction des symptômes. Au cours de ces consultations, le médecin tentait d'évaluer quelle avait été l'efficacité du protocole tant sur le plan de l'intensité des douleurs que de la durée de rémission de la CCQ. Par ailleurs, il fallait estimer la fréquence et l'intensité des éventuelles crises migraineuses (que le protocole n'a pas la prétention de traiter) et notamment l'efficacité d'un éventuel traitement de fond instauré au cours du sevrage. Surtout sur ce terrain de CCQ par abus médicamenteux, il était essentiel de rechercher une éventuelle prise médicamenteuse avec la question clé : le patient se conforme-t-il à la prescription médicale ou existe-t-il une prise « frauduleuse » d'anciens ou de nouveaux médicaments ?

Le but de toutes ces investigations était non seulement d'évaluer l'efficacité du protocole mais aussi de dépister une éventuelle récurrence d'abus médicamenteux, voire de l'installation d'une nouvelle CCQ.



## V. Résultats

### A. Principes actifs en cause

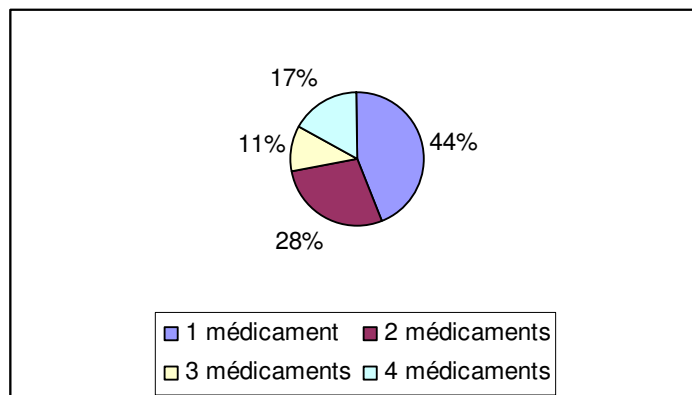
Les résultats de l'étude ont montré que sur les 18 sevrages réalisés, seuls 8 concernaient un seul médicament. Parfois, un médicament représentait un seul principe actif mais le plus souvent, les différents médicaments sur-consommés étaient des associations de principes actifs. Parmi les médicaments recensés au cours de cette étude, il existe donc des médicaments qui sont à eux seuls le principe actif : antalgiques comme le Dafalgan<sup>°</sup> (paracétamol), le Doliprane<sup>°</sup> (paracétamol), le Toprec<sup>°</sup> (kétoprophène), l' Advil<sup>°</sup> (ibuprofène), le Brexin<sup>°</sup> (piroxicam), le Topalgic<sup>°</sup> (tramadol), l' Aspégic<sup>°</sup> (aspirine) ou antimigraineux spécifiques comme le Tamik<sup>°</sup> (DHE), le Naramig<sup>°</sup> (naratriptan), le Zomig<sup>°</sup> (zolmitriptan). Et on trouve surtout de nombreuses associations dont la liste exhaustive est longue : Migpriv<sup>°</sup> (aspirine + métopropramide), Gynergène caféiné<sup>°</sup> (tartrate d'ergotamine+caféine), Propofan<sup>°</sup> (paracétamol+dextropropoxyphène+caféine), Lamaline<sup>°</sup> (paracétamol+caféine+poudre d'opium), Dafalgan codéiné<sup>°</sup> (codéine + paracétamol), Di-antalvic (paracétamol+dextropropoxyphène), Prontalgine<sup>°</sup> (paracétamol + caféine+codéine), voir Figure n°5.

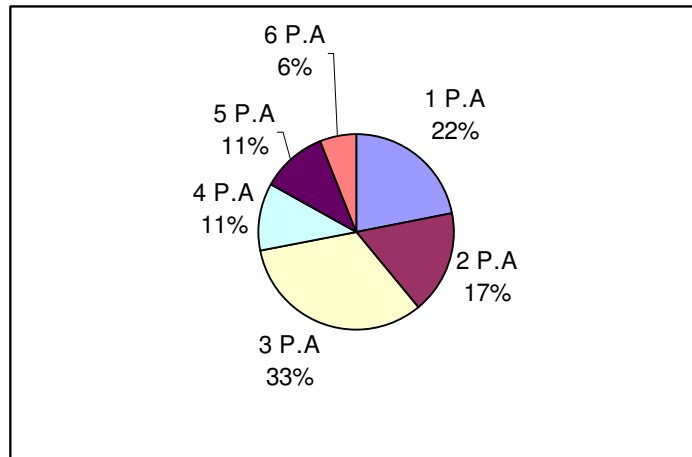
L'analyse des données a mis en évidence une consommation moyenne de **2 ± 1,13 médicaments ( de 1 à 4)** et de **2,89 ± 1,49 principes actifs (de 1 à 6)**. Voir Figures n° 6 et n°7.

**NB** : dans un souci de clarté, nous nous sommes permis de déterminer de façon arbitraire les cas particuliers de cette étude qui sont au nombre de trois : Soit A = le patient ayant subi un sevrage en ambulatoire et B et C = les deux patients ayant bénéficié du protocole à plusieurs reprises – en sachant que trois cures de sevrage ont été appliquées à B (ordre successif B1, B2 et B3) et deux à C (C1 et C2).

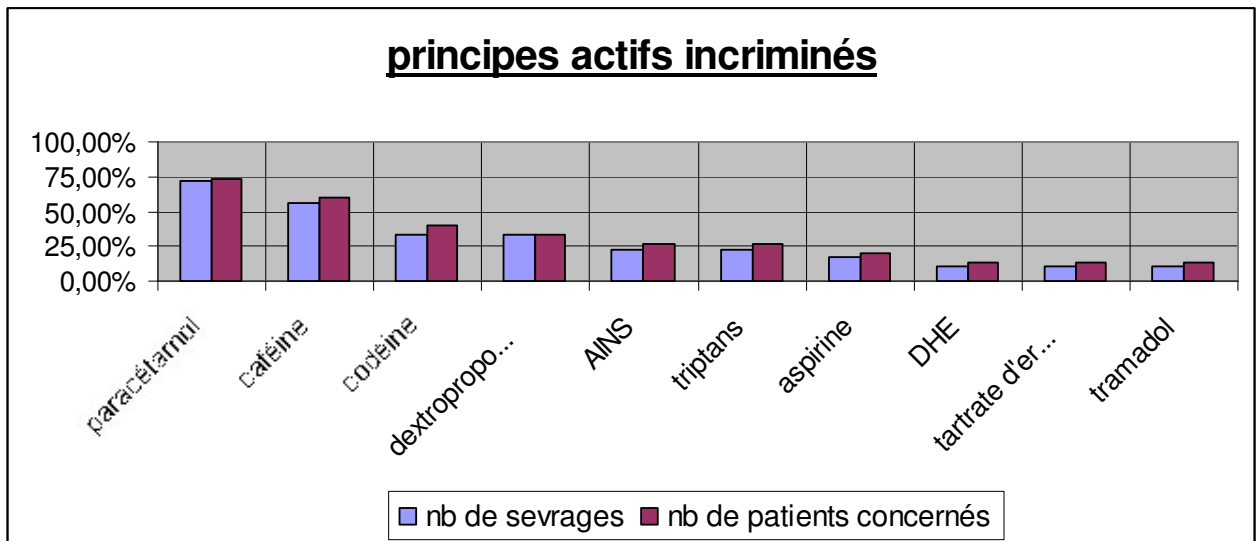
**Figure n°5 :**

dossier	Médicaments en cause
N°1	Dafalgan°
N°2	Gynergène caféiné°
N°3	Tamik° + Naramig° + Toprec°
N°4	Doliprane° + Propofan° + Naramig° + DHE°
N°5	Lamaline° + Dafalgan codéiné°
N°6	Di-antalvic°
N°7	Prontalgine°
N°8	Topalgic°
N°9	Lamaline° + Propofan°
N°10	Di-antalvic° + Prontalgine° + Topalgic° + Brexin°
N°11	Dafalgan° + Codéine° + Migpriv°
N°12	Dafalgan°
N°13	Propofan° + Advil° + Aspégic° + Di-antalvic°
N°14	Naramig° + Propofan°
N°15	Doliprane°
N°16	Advil° + Gynergène caféiné°
N°17	Lamaline°
N°18	Zomig° + Aspégic°

**Figure n°6 : Nombre de médicaments surconsommés par patient**

**Figure n°7 : Nombre de principes actifs (P.A) surconsommés par patient**

Voyons à présent en quelle proportion chaque principe actif a été retrouvé (résultats consignés dans Figure n° 8).

**Figure n°8 :**

### **1. Paracétamol :**

Une consommation excessive de paracétamol a été mise en cause au cours de 13 sevrages et a intéressé 11 patients. En effet, A, B et C ont été concernés de la façon suivante : A, B1 et B2 (pas B3), ainsi que C1 et C2, soit au total 12 hospitalisations et un sevrage en ambulatoire. Pour trois patients, il était le seul principe actif consommé. Le paracétamol était donc en cause lors de 13 sevrages sur les 18 recensés, soit **72,2 %** des cas.

### **2. Caféine :**

Cette substance, toujours utilisée en association par nos patients, a été notée au cours de 10 abus et a concerné 9 patients. En effet, une surconsommation en caféine a été constatée chez A, B2 (pas B1 ni B3), C1 et C2, soit au total 9 hospitalisations et un sevrage en ambulatoire.

La caféine était donc en cause lors de 10 sevrages, soit **55,55 %** des cas.

### **3. Codéine et opium :**

La surconsommation de codéine et dérivés a été mise en évidence chez 6 patients et au cours de 6 sevrages, dont A et B2. Elle était toujours utilisée en association.

La codéine était donc en cause dans **33,33 %** des cas.

### **4. Dextropropoxyphène :**

Une consommation excessive de dextropropoxyphène a été constatée au cours de 6 sevrages (5 patients). Le dextropropoxyphène a concerné B1 (pas B2 ni B3), ainsi que C1 et C2. Il était toujours utilisé en association.

Le dextropropoxyphène était donc en cause dans **33,33 %** des cas.

### **5. Anti-inflammatoires non stéroïdiens :**

Les AINS ont été trouvés lors de 4 sevrages, dont C1. Ils étaient toujours utilisés en association d'au moins 3 principes actifs. En effet, 2 patients consommaient 3 principes

actifs, 1 patient en consommait 5 et le dernier 6. D'autre part, d'après l'analyse des données, cette substance n'était pas prise de façon quotidienne mais plutôt au cours des recrudescences douloureuses.

Hormis un cas de prise de Brexin°, il s'agissait essentiellement d'Advil° (Ibuprofène) et de Toprec°(Kétoprofène), médicaments de la classe des AINS commercialisés comme antalgiques/antipyrétiques.

Les AINS étaient donc en cause dans **22,22 %** des cas.

#### **6. Triptans :**

Quatre sevrages en triptan, dont C2, ont été réalisés. Ces médicaments étaient toujours utilisés en association avec d'autres principes actifs

Les triptans étaient donc en cause dans **22,22 %** des cas.

#### **7. Aspirine et salicylés :**

Une surconsommation en aspirine et dérivés a été notée dans 3 cas, dont C1. Ils étaient toujours utilisés en association.

Aspirine en cause dans **16,67 %** des cas.

#### **8. Dihydroergotamine :**

Ce principe actif était en cause dans 2 cas sur 18 et ne concernait aucun des cas particuliers. Il était toujours utilisé en association.

La DHE était incriminée dans **11,11 %** des cas de sevrage.

#### **9. Tartrate d'ergotamine :**

L'abus de cette substance a intéressé 2 patients, toujours utilisé en association. Il n'a pas concerné A, ni B ni C.

Le tartrate d'ergotamine était en cause dans **11,11 %** des cas.

### **10. Tramadol :**

Un abus de tramadol a été retrouvée lors de 2 sevrages et a concerné 2 patients. Pour B, il a été le seul principe actif retrouvé au cours de la troisième cure de sevrage (soit B 3). Le tramadol était donc en cause dans **11,11 %** des cas.

Nous avons trouvé intéressant de relever aussi la prévalence de prise de psychotropes. En effet, sur les quinze patients étudiés, quatre bénéficiaient d'un traitement antidépresseur, deux patients étaient sous benzodiazépines et deux patients avaient un traitement d'hypnotiques.

<b><u>Antidépresseurs :</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nombre de patients : 4</li> <li>• proportion : 26,67 %</li> </ul>
<b><u>Benzodiazépines :</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nombre de patients : 2</li> <li>• proportion : 13,33 %</li> </ul>
<b><u>Hypnotiques :</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nombre de patients : 2</li> <li>• proportion : 13,33 %</li> </ul>

### **B. Doses médicamenteuses surconsommées**

Avant l'application des protocoles de sevrage, 8 cas concernaient un seul médicament (un médicament pouvant contenir plusieurs principes actifs) :

Dafalgan° dans 2 cas

Doliprane°

Di-antalvic°

Gynergène caféiné°

Prontalgine°

Topalgic°

Lamaline°

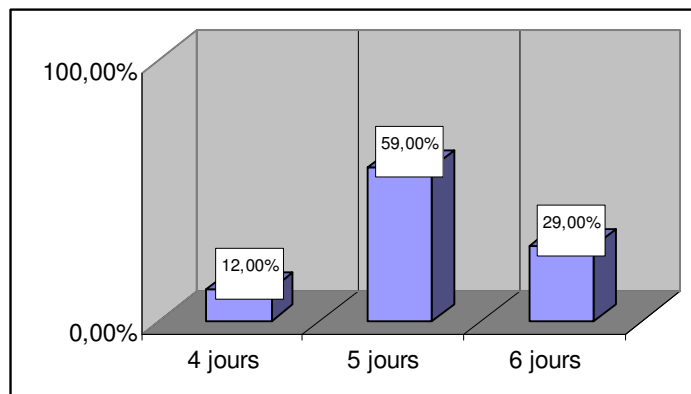
Il est intéressant de noter que B qui a bénéficié de 3 sevrages a toujours surconsommé un seul médicament (associant cependant plusieurs principes actifs à chaque fois).

Parmi le nombre de principes actifs surconsommés, comme nous l'avons déjà vu, seuls deux ont été retrouvés comme **seul responsable de CCQ par abus médicamenteux** : le paracétamol au cours de 3 sevrages et le tramadol au cours d'un sevrage. Les 14 autres sevrages concernaient au minimum l'association de 2 principes actifs (3 sevrages dont B1), 3 principes actifs (6 sevrages dont A et B2), 4 principes actifs (2 sevrages dont C2), 5 principes actifs (2 sevrages dont C1) et 6 principes actifs (1 sevrage). Il a été difficile compte-tenu de l'aspect rétrospectif de l'étude d'estimer avec précision les doses exactes des médicaments consommés. Celles-ci n'étaient consignées que dans 6 dossiers. On a retrouvé pour ceux-ci une moyenne de **65,16 ± 39,74 comprimés ou suppositoires par semaine (20 à 126)**.

### C. Durée de l'hospitalisation

Au cours de l'année 1999, 18 sevrages en antalgiques ont été appliqués dans le cadre de CCQ par abus médicamenteux. Un seul a été réalisé en ambulatoire compte tenu de certains impératifs familiaux et professionnels, et les modalités de traitement (posologie de l'antidépresseur tricyclique et nombre de jours de prescription) n'ont pas été mentionnées dans le dossier. Parmi les 17 hospitalisations (14 patients), 10 ont duré 5 jours (10 patients, soit 59,00 %), 5 ont duré 6 jours (3 patients, soit 16,67 %) et 2 ont duré 4 jours (2 patients, soit 11,11 %), en sachant que B a été hospitalisé 3 fois sur une période de 6 jours et que C a été hospitalisé 5 jours au cours de la première cure de sevrage et 6 jours au cours de la deuxième (voir Figure n°9)

**Figure n°9 : durée de l'hospitalisation**



## D. Difficultés d'application du protocole et effets indésirables

### *1. Difficultés d'application du protocole :*

Pour deux patients, les directives du protocole ont été quelque peu modifiées.

En effet, il a été mis en évidence chez une patiente la présence d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré contre-indiquant l'utilisation des antidépresseurs tricycliques. Cette patiente a alors bénéficié du protocole dans son intégralité hormis la perfusion de tricycliques, remplacé par perfusion de thiamine.

Pour une autre patiente, le problème rencontré a été la survenue d'une apathie associée à une majoration d'un syndrome dépressif pré-existant ayant nécessité un suivi en hôpital de jour en service de psychiatrie de façon concomitante.

### *2. Effets indésirables liés au protocole :*

Chez une patiente est survenue un syndrome des jambes sans repos, c'est-à-dire des sensations profondes et désagréables d'agacement niveau des jambes, occasionnant un inconfort, habituellement présentes lors de périodes de repos, de détente ou d'inactivité (endormissement, réunion, voyages longs). Il a été attribué à l'action neuroleptique du Primpéran°.

Egalement lié au Primpéran°, un épisode de malaise rapidement régressif en rapport avec une administration trop rapide du produit ainsi qu'une galactorrhée ont été observés.

Aucun effet secondaire notable ne s'est produit avec les antidépresseurs tricycliques.

Un des effets liés au sevrage seul, unanimement admis dans la littérature, est la recrudescence céphalalgique appelée céphalée de « rebond ». Elle a été recherchée par la mesure de la douleur à l'aide de l'EVA (voir Annexe n°2) et s'est manifestée au cours de huit applications du protocole (44,4 %), dont B1, B2 et B3 et chez 6 patients.

La céphalée de sevrage est survenue au deuxième jour dans 2 cas, au troisième jour dans 2 cas, au quatrième jour dans 1 cas et dès le début pour B au cours des 3 hospitalisations. Le traitement préconisé par le protocole était un AINS. Toutes ces céphalées ont été bien calmées par ce traitement.



### E. Résultats immédiats de la cure de sevrage

#### -Analyse des données de l'EVA :

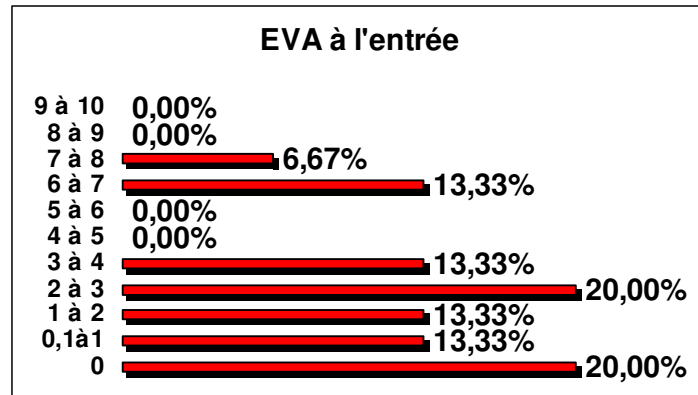
La mesure de l'EVA a été réalisée trois fois par jour de façon systématique et à chaque recrudescence céphalalgique. L'analyse des dossiers a montré que ces mesures ont été consignées sur dossier pour 15 applications du protocole de sevrage. En effet, il n'y a pas eu de mesure EVA pour les dossiers suivants : A (patient traité en ambulatoire), B1 et C1. Pour chaque dossier, une courbe représentant chaque mesure de l'EVA a été réalisée et permet une visualisation de l'évolution cas par cas (Annexe n°2).

1/ D'une part, nous présenterons les résultats à l'aide de la moyenne quotidienne (soit la moyenne des 3 mesures de la journées) en dégagant le nombre de patients se situant sur chaque échelon de l'EVA (échelle graduée de 0 à 10 les échelons étant séparés un intervalle de 1 point) en début et en fin de protocole. Le tableau suivant représente le nombre de patients en fonction de la valeur EVA (moyenne) en début et en fin de protocole.

<u>Mesure de l'EVA</u>	Nombre de cas à <b>J1</b>	Nombre de cas à la <b>fin du protocole</b>
0	<b>3, soit 20 %</b>	<b>9, soit 60 %</b>
0,1 à 1 inclus	<b>2, soit 13,33 %</b>	<b>2, soit 13,33 %</b>
1 à 2 inclus	<b>2, soit 13,33 %</b>	<b>3, soit 20 %</b>
2 à 3 inclus	<b>3, soit 20 %</b>	<b>0</b>
3 à 4 inclus	<b>2, soit 13,33 %</b>	<b>0</b>
4 à 5 inclus	<b>0</b>	<b>1, soit 6,67 %</b>
5 à 6 inclus	<b>0</b>	<b>0</b>
6 à 7 inclus	<b>2, soit 13,33 %</b>	<b>0</b>
7 à 8 inclus	<b>1, soit 6,67 %</b>	<b>0</b>
8 à 9 inclus	<b>0</b>	<b>0</b>
9 à 10 inclus	<b>0</b>	<b>0</b>

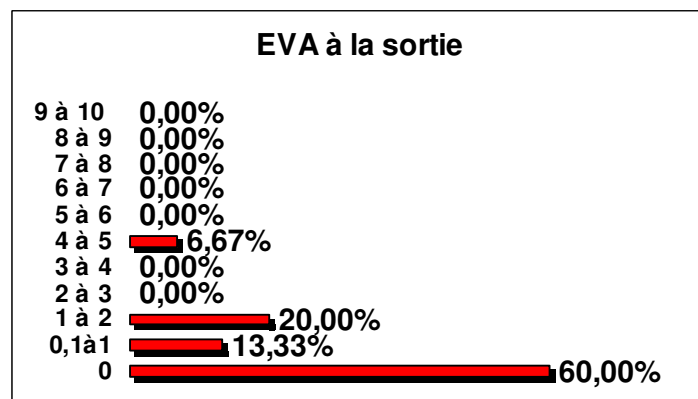
On constate donc qu'à J1, 20 % des patients n'était pas douloureux. 60 % signalait une douleur entre 0,1 et 4 inclus et 20 % des patients entre 6 et 8 inclus. (Voir [Figure n°10](#))

**Figure n°10 : EVA mesurée à l'entrée**



En fin de protocole (J4, J5 ou J6 en fonction de la durée de l'hospitalisation), 60 % des patients étaient totalement soulagés avec une mesure EVA à 0 et le reste des patients estimaient leur douleur inférieure ou égale à 5 sur l'EVA. (voir [Figure n°11](#))

**Figure n°11 : EVA mesurée à la sortie**



2/ D'autre part, nous avons considéré la première mesure de l'EVA (faite à l'arrivée) et la dernière, sans tenir compte de la moyenne journalière, afin de déterminer l'augmentation ou la diminution de l'EVA à la fin du sevrage par rapport à l'entrée. La mesure EVA était à 0 à la fin du protocole pour 10 cas (66,67 %), dont 4 avaient une mesure à 0 à l'entrée. On a relevé une baisse de la douleur estimée par l'EVA après 10 sevrages (66,67 %), dont 6 évalués à 0. Il était intéressant de noter l'importance de cette baisse :

1. une baisse de 0,1 à 1 point a concerné 2 cas
2. une baisse de 1 à 2 points : 2 cas
3. une baisse de 2 à 3 points : 3 cas
4. une baisse de 3 à 4 points : 1 cas
5. une baisse de plus de 5 points : 2 cas

Une absence de modification ou une élévation de l'EVA a été constatée dans 1 cas (6,67 %) avec une élévation de 0,5 (le patient était rentré dans le protocole avec une douleur mesurée sur l'EVA à 1 et a présenté une céphalée persistante estimée à 1,5.

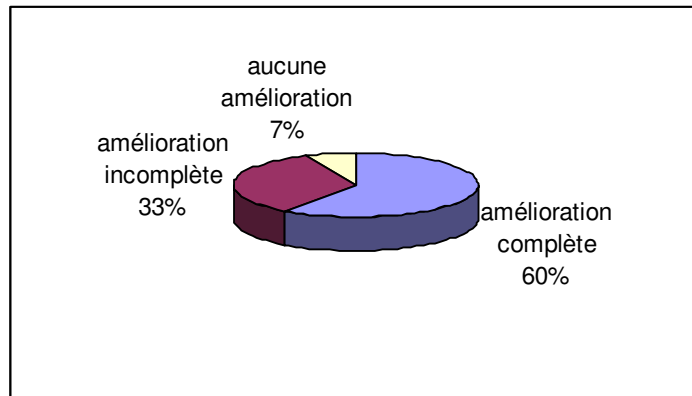
**- analyse de l'interrogatoire dirigé du patient, sans grille objective :**

Ce paramètre a pu être appliqué aux 18 cas. D'après le recueil de données, on met en évidence les résultats suivants :

- Disparition totale des céphalées chroniques : 10 cas, soit 55,56 %, dont A et C2 ;
- Amélioration incomplète : 6 cas , soit 33,33 %, dont B2, B3 et C1 ;
- Aucune amélioration : 2 cas, soit 11,11 %, dont B1.

Ces différentes analyses permettent des conclusions similaires. Environ 60 % des patients ont été totalement améliorés par le protocole, 33,33 % estiment présenter une céphalée persistante mais de plus faible intensité et aucune amélioration n'a été constatée dans 6,67 % (soit 1 cas dans notre étude), voir Figure n°12.

**Figure n°12 : résultats à court terme, immédiatement après l'application du protocole**



#### F. Suivi post-sevrage

Un traitement de fond a été entrepris chez quatorze patients sur quinze : tricycliques (dix patients) ; Avlocardyl (deux patients) ; Nocertone (un patient) et Dihydro ergotamine (un patient).

En ce qui concerne les patients totalement améliorés, rappelons que le but n'était pas le traitement de la céphalée génératrice, préexistante à la CCQ. Le critère d'amélioration n'est donc pas la disparition des céphalées initiales mais celle de la céphalée chronique quotidienne par abus médicamenteux.

Huit patients n'ont toutefois pu être suivi sur le long terme et seuls les résultats immédiats ont pu être consignés. Il s'agissait pour 5 d'entre eux de patients pour qui la disparition des CCQ avait été totale et pour les 3 autres, il avait été noté une diminution non totale des céphalées. Il n'y a pas eu de suivi pour A.

On a pu donc être renseigné sur l'évolution de la CCQ concernant sept patients.

Pour les patients ayant vu leur CCQ disparaître totalement après le sevrage, l'amélioration était de durée variable. Pour trois patients dont un sur un suivi de 16 mois, il n'y a pas eu de nouvelle CCQ. Dans 1 cas la disparition totale de toutes formes de céphalées à un an, a été constatée. Dans un autre cas, il persistait 4 à 5 crises migraineuses par mois sans céphalée intercritique et enfin pour le troisième patient, une diminution des crises migraineuses en terme de fréquence et d'intensité a été notée (traitement de fond par antidépresseur tricyclique).

Trois patients ont récidivé leur consommation abusive en antalgiques avec installation d'une nouvelle CCQ : pour B, 3 fois la même année puis 2 nouvelles cures de sevrage l'année suivante, chaque cure apportant un soulagement de quelques mois (au maximum 7 mois), C qui a subi 2 protocoles en 1999 a été amélioré pendant 1 an puis a de nouveau présenté une CCQ par abus médicamenteux, de même que le troisième patient qui a récidivé une CCQ par abus d'antalgiques au bout d'un an. Enfin, un patient qui n'avait pas du tout été amélioré par la cure de sevrage et dont le suivi a été possible a présenté une persistance de la CCQ malgré un traitement de fond par antidépresseur tricyclique, voir Figure n°13.

**Figure n°13 : Récidive des CCQ chez 7. patients suivis entre 1 et 16 mois.**

	<u>Résultats immédiats de la cure de sevrage</u>	<u>Evolution</u>
1	Amélioration complète	Pas de récurrence d'abus médicamenteux ni de CCQ. Disparition totale de toutes formes de céphalées quelqu'elles soient sur un suivi de 1 an.
2	Amélioration complète	Pas de récurrence d'abus médicamenteux ni de CCQ. Diminution des crises migraineuses en fréquence et en intensité sur un suivi de 16 mois.
3	Amélioration complète	Pas de récurrence d'abus médicamenteux ni de CCQ. 4 à 5 crises migraineuses mensuelles sans céphalée intercritique.
4	Amélioration complète	Récurrence d'une CCQ par abus médicamenteux au bout d'1 an.
5 (=B)	Amélioration incomplète (patient B)	3 hospitalisations en 1999 avec amélioration relative sur quelques mois à chaque fois (maximum=7 mois), 2 récurrences de CCQ par abus médicamenteux l'année suivante.
6 (=C)	Amélioration incomplète à l'issue du premier sevrage Et amélioration complète après la deuxième hospitalisation	2 hospitalisations en 1999 à 3 mois d'intervalle et récurrence de CCQ par abus médicamenteux au bout d'1 an après la deuxième cure.
7	Pas d'amélioration de la CCQ	CCQ persistante

**Partie III**

**DISCUSSION**

## I. Analyse globale des dossiers

### A. Données sociodémographiques

Le nombre de patients inclus dans notre étude, sélectionnés par la consultation spécialisée de l'UAD de l'hôpital intercommunal de Créteil, était superposable à ceux rencontrés dans la littérature. Il y avait en effet 15 patients représentant un total de 17 hospitalisations et 1 sevrage réalisé en ambulatoire, soit 18 applications de protocoles effectuées en une année. La seule série française disponible est une étude rétrospective qui a fait l'objet d'une thèse de pharmacie d'Isabelle Brocard (6). Elle portait sur 116 cas hospitalisés dans le service de neurologie au CHU de Bordeaux (dirigé par le Pr Patrick Henry) entre 1982 et 1992, soit dix ans. La proportion de malades était donc de 11,6 patients par an, ce qui est proche de notre étude.

A Créteil, nous avons constaté une nette prédominance féminine, avec 14 femmes pour 1 homme. Diener et Dahlöf (11), à partir d'une méta-analyse d'une trentaine de séries rétrospectives publiées dans la littérature (effectif total de plus de 2500 patients) avaient déjà noté cette prépondérance avec un sex-ratio de 3,5/1. Le même sex-ratio que la migraine, soit 2 femmes pour 1 homme a été relevé à Bordeaux (6). Ce facteur ne semble pas étonnant car la CCQ complique le plus souvent une migraine, maladie essentiellement féminine. En effet, la prépondérance féminine de la migraine a été mise en évidence dans toutes les études, avec un ratio femme/homme allant de 2 à 4 (24, 79). L'apparition fréquente des crises migraineuses au moment de la puberté, leur déclenchement coutumier au moment des règles et l'amélioration souvent constatée durant la grossesse, témoignent de liens étroits entre maladie migraineuse et hormones féminines.

Dans notre étude, 6 patients étaient dans la vie active soit 40 %. Isabelle Brocard, dans sa thèse relatant l'étude rétrospective réalisée à Bordeaux, a constaté que la moitié des patients était dans la vie active (6). Dans ces deux études, on met en évidence une prévalence maximale dans les professions dites intermédiaires (enseignement, paramédical, administration), fait préalablement remarqué. En effet, les taux de prévalence les plus faibles de la migraine sont rencontrés chez les ouvriers non qualifiés tandis que la plus forte se situe chez les instituteurs et les infirmières (23). Existe-t-il des preuves tangibles permettant d'associer migraine et activité professionnelle ? Selon



une croyance ancienne, la migraine serait l'apanage des classes socioprofessionnelles élevées. Les quelques études ayant abordé l'analyse de la prévalence en fonction des revenus ont montré qu'il n'en était rien. En particulier, l'étude de Stewart et al. (79) a montré que la migraine était plus fréquente chez les sujets ayant des revenus faibles. Les hypothèses avancées par les auteurs sont celles du stress, d'une mauvaise alimentation, voire d'une sélection sociale due à la migraine. Selon cette dernière hypothèse, les migraineux, gênés par leur maladie, feraient de moins bonnes études et auraient donc accès à des métiers moins rémunérateurs que les non-migraineux. Il faut considérer ces résultats avec une extrême prudence : le taux de non-participation était très élevé dans cette étude (37,6 %) et le diagnostic de migraine était fait à partir d'un auto-questionnaire dont les qualités méthodologiques n'ont pas été évaluées. Par ailleurs, des études sur des populations à très faibles revenus, comme en Chine (85), ont montré une faible prévalence de la migraine. Il semble donc ne pas exister de relation simple entre catégorie socioprofessionnelle et risque de migraine, et par voie de conséquence risque de développer une CCQ.

L'âge moyen des patients de notre étude était de 44,2 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 70 ans. Il est tout-à fait superposable à celui rencontré dans toutes les études, soit environ 45 ans, avec dans chacune d'elle des âges extrêmes. A Bordeaux (6), l'âge moyen était de 49,8 ans (50 % des patients avaient entre 40 et 60 ans), avec des extrêmes allant de 21 à 80 ans. La méta-analyse de Diener et Dahlöf (11) vient corroborer cette notion avec un âge moyen de 45 ans, voir Annexe n°3. Cet âge moyen de diagnostic était attendu compte-tenu du caractère même de la CCQ. Celle-ci apparaît en effet au bout de quelques années d'évolution d'une céphalée initiale (migraine dans la plupart des cas) débutant le plus souvent à la puberté.

## B. Céphalée initiale

A Créteil, une migraine initiale était retrouvée dans la majorité des cas : 13 patients sur 15 (87 %), les deux autres patients ayant présenté l'un une céphalée dite mixte (migraine + céphalée de tension) et l'autre une CCQ *de novo*. D'après Diener et Dahlöf (11), les CCQ par abus d'antalgiques viennent compliquer six fois sur 10 une migraine, trois fois sur dix une céphalée de tension initialement épisodique, et une fois sur dix un autre type céphalalgique ; dans cette méta-analyse, il n'est pas mentionné de CCQ par

abus médicamenteux dite *de novo*. Les données de Bordeaux (6) ont trouvé une migraine comme céphalée initiale dans 36,21 % des cas, une céphalée de tension dans 6,03 % et une céphalée dite mixte dans 57,76 % des cas, voir Annexe n°4. Compte-tenu de l'âge moyen des patients, la durée d'évolution de la céphalée initiale est longue : 22,67 années pour les patients de l'UAD de Créteil et 30,7 ans pour l'étude de Bordeaux (6). Par ailleurs, Diener et Dahlöf (11) mettent en évidence une moyenne de 20,4 années pour la durée des céphalées primitives anciennes, voir Annexe n°5. Ces résultats appuient donc les données présentées en première partie de cette thèse. Les CCQ par abus médicamenteux représentent dans la majorité des cas une évolution possible et fréquente de migraine (concept de « migraine transformée »). La CCQ survient après plusieurs années d'évolution et est favorisée par la prise chronique de substances antalgiques.

### C. Intoxication médicamenteuse

La durée de l'intoxication médicamenteuse est un paramètre souvent sous estimée par les patients. D'ailleurs, certains sont incapables de la chiffrer précisément (1 patient au cours de notre étude et 8 patients pour l'étude réalisée à Bordeaux).

Dans notre étude, la durée moyenne de l'intoxication médicamenteuse était de 6,16 années et la CCQ présente en moyenne depuis 3,91 années (3 mois à 15 ans). Dans l'étude de Bordeaux (6), la durée de l'abus médicamenteux était en moyenne de 3,5 années et la durée de la CCQ non établie. D'après Diener et Dahlöf (11), l'abus médicamenteux est présent depuis en moyenne 10,3 années alors que le caractère quotidien de la céphalée est patent depuis 5,9 années. La chronologie des évènements est très importante. D'une part, cette antériorité de l'abus médicamenteux par rapport au caractère quotidien de la céphalée est un argument clinique important en faveur du rôle de l'abus médicamenteux dans la pérennité de l'état céphalalgique. D'autre part, cela met en évidence les carences médicales en matière de détection d'abus médicamenteux.

#### D. Mécanismes psycho-pharmacologiques de la CCQ par abus médicamenteux

Il semble impossible de proposer une explication physiopathologique univoque en raison de la diversité des principes actifs concernés, de l'absence de modèle expérimental et de la quasi-impossibilité d'effectuer des études prospectives sur ce sujet (30).

Rappelons ici le fait déjà énoncé que seul un patient préalablement céphalalgique est susceptible de développer une CCQ par abus médicamenteux. Cette caractéristique a été mise en évidence en 1988 par Lance et al. (29), qui, en étudiant la prévalence des CCQ par abus d'antalgiques chez 89 patients ayant une consommation supérieure à 14 comprimés d'antalgiques par semaine recrutés dans un service de rhumatologie n'ont observé de CCQ que chez les céphalalgiques de longue date (et non, par exemple, chez les lombalgiques chroniques).

Par ailleurs, on peut comparer la CCQ liée à une surconsommation en antalgiques à d'autres situations cliniques avec entretien du symptôme par le médicament censé soigner. C'est le cas des congestions nasales entretenues par l'abus de vasoconstricteurs nasaux, de l'insomnie aggravée par l'excès d'hypnotiques, des oedèmes cycliques induits par les diurétiques ou de la constipation aggravée par l'excès de laxatifs (41). A partir de ces constatations, plusieurs hypothèses ont été émises afin d'expliquer la transformation en CCQ de céphalée primitive s'accompagnant initialement d'une consommation médicamenteuse raisonnable. Néanmoins, il est probable que la physiopathologie des CCQ résulte de l'intrication de facteurs neurobiologiques et de facteurs psychosociaux.

##### 1/ Hypothèses cognitivo-comportementales :

- La multiplicité des principes actifs en cause et leur fréquente association au sein des diverses spécialités incriminées ont fait envisager des mécanismes cognitivo-comportementaux simples et non spécifiques : l'obtention rapide d'un soulagement après la prise d'un antalgique agirait comme un conditionnement opérant avec un renforcement négatif aboutissant à la répétition de la prise, même en l'absence de symptomatologie ou dans la crainte de l'apparition de cette dernière (anticipation anxieuse) (30).
- Une autre hypothèse cognitivo-comportementale s'articule autour des effets sédatifs ou psychostimulants de plusieurs des principes actifs incriminés

(caféine, barbituriques, substances opioïdes). Cette hypothèse a été particulièrement avancée pour la caféine dont l'effet psychostimulant induirait un renforcement positif (30).

## 2/ Hypothèses neurobiologiques :

- Une hypersensibilité à la douleur serait induite par la prise répétée d'antalgiques et cela aboutirait à la récurrence des céphalées avec installation du cercle vicieux de l'abus médicamenteux. Cette hypothèse fait intervenir les opioïdes endogènes qui seraient diminués sous l'effet des antalgiques avec, à l'arrêt de l'effet de ces derniers, un déficit relatif et, par voie de conséquence, un abaissement du seuil douloureux (69).
- Une hypothèse assez proche fait intervenir une déplétion en sérotonine qui s'accompagnerait d'une augmentation à visée compensatrice de la densité en récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques. Ces modifications pourraient engendrer une moindre efficacité des systèmes anti-nociceptifs intrinsèques à médiation sérotoninergiques. Elles pourraient également, dans le cas des céphalées par abus médicamenteux compliquant une migraine, supporter une physiopathologie plus spécifique compte-tenu de l'implication particulière de la sérotonine dans la physiopathologie migraineuse. Cette hypothèse est confortée par le fait qu'on observe, chez les sujets souffrant de CCQ par abus médicamenteux, une diminution de la concentration plaquettaire en sérotonine, une diminution de la recapture de la sérotonine et une augmentation de la densité en récepteurs 5-HT<sub>2</sub> au niveau de la membrane plaquettaire (77, 78). Il reste néanmoins à démontrer que ces modifications plaquettaires, qui pourraient impliquer au niveau intracellulaire une augmentation de l'activité de la NO synthétase (65), sont présentes au niveau central.
- D'autres explications se sont voulues plus spécifiques en fonction du principe actif en cause. Il a été envisagé la responsabilité d'une action centrale pour l'ergotamine (64). De même pour les antalgiques périphériques, il a été envisagé l'implication de l'inhibition de la synthèse de prostaglandines. Celle-ci pourrait à long terme entraîner des modifications microvasculaires avec libération de substances inflammatoires algogènes. En bloquant la cascade de l'inflammation neurogène, elle pourrait, en outre, être responsable d'une quasi-désafférentation du système trigémino-vasculaire, elle-même à l'origine d'une sensibilisation centrale (25).

### E. Psychopathologie

A Créteil, quatre patients, dont deux ayant des antécédents psychiatriques (tentative de suicide et anorexie mentale), bénéficiaient d'un traitement antidépresseur, deux patients étaient sous benzodiazépines et deux patients consommaient des hypnotiques. Un trouble psychiatrique semble donc assez fréquent au cours des CCQ par abus médicamenteux.

Daubech et al. (8) ont décrit trois modalités de prise médicamenteuse conduisant à l'abus. 1/ prise médicamenteuse de manière préventive, à la moindre circonstance, comme « voie finale commune » de tous les événements psychiques et émotionnels de la vie du patient ; 2/ consommation systématique de l'antalgique dans une pratique quasi-rituelle, voire « magique » ; 3/ recherche de l'effet psychostimulant de l'antalgique (caféine essentiellement) chez des patients plutôt de sexe masculin ayant peur de défaillir face à des responsabilités.

De même, Ferrari et Sternieri (13), en demandant aux patient souffrant de telles céphalées quelles étaient les motivations de leur prise médicamenteuse, ont obtenu les réponses suivantes (plusieurs réponses possibles par patient) :

1/ Douleur insupportable	67%
2/ Améliorer le retentissement fonctionnel	62%
3/ Seul traitement possible	61%
4/ Respect de la consigne médicale d'une prise précoce du traitement	61%
5/ Réduire la tension et l'anxiété	41%
6/ Récurrence de la douleur dès que le médicament ne fait plus d'effet	30%
7/ Aide au sommeil	18%

Ces constatations montrent que l'abus médicamenteux est souvent le fait de patients souffrant d'anxiété et/ou de dépression.

Voyons dans un premier temps les liens entre migraine et troubles psychiatriques.

L'association entre migraine et dépression a été confirmée par deux études prospectives effectuées sur de larges échantillons de population générale. La première (46) reposait sur l'interrogatoire de 457 zurichois interviewés en 1978 puis trois ans et huit ans plus tard. La prévalence des troubles psychiatriques a été notée chez les 61 migraineux de

cette cohorte : dépression majeure et trouble bipolaire atténué étaient plus fréquents de façon significative chez les migraineux mais il n'y avait pas de différence significative entre migraineux et non-migraineux en ce qui concerne dysthymie, manie et dépression brève récurrente. La deuxième étude est celle de Breslau et Davis (5) qui ont suivi pendant 24 mois une cohorte de 1007 personnes comprenant 128 migraineux. Le diagnostic psychiatrique était porté selon les critères du DSM III-R par un entretien structuré. Le lien entre dépression et migraine était significatif. La prévalence des tentatives de suicide dans cette population a été étudié. Le risque est augmenté chez les migraineux, même en l'absence de syndrome dépressif associé et surtout en cas de migraine avec aura. Les liens ont été significatifs entre migraine et trouble panique, anxiété généralisée et phobie (5, 46). Pour préciser la nature du lien unissant troubles anxieux, dépressifs et migraine, Merikangas et al. ont récemment recherché, grâce au suivi prospectif de leur cohorte sur 8 ans, la chronologie de la survenue des troubles. Dans la majorité des cas, la survenue des troubles anxieux précède la survenue de la migraine qui, elle-même précède la survenue de la maladie dépressive. Ces données sont en partie contradictoires avec celles de Breslau et Davis (5) qui trouvent un risque de comorbidité bidirectionnel entre migraine et troubles dépressifs. Ainsi, il semble difficile de penser que de simples liens de causalité unissent les troubles affectifs et la migraine. La dépression n'est probablement pas la simple conséquence d'une affection douloureuse chronique ; la migraine n'est pas la conséquence d'un trouble anxieux chronique. Les facteurs étiologiques communs entre ces troubles pourraient être environnementaux, biologiques, génétiques. Mais aucune théorie n'a à ce jour été validée. L'évolution des migraines en CCQ est-elle plus fréquente chez des patients présentant un trouble psychopathologique ? Un risque accru d'abus de substances psychoactives a été noté chez les migraineux, qu'il s'agisse d'antalgiques, de nicotine, de drogues illicites (l'effet de la cocaïne sur la crise de migraine consiste en un soulagement suivi par une récurrence). Pour Breslau et Davis (5), les migraineux ont un risque 2,2 fois plus important que les non-migraineux de présenter une dépendance à la nicotine ou un abus de substances, illicites ou non. Il existe peu de données qui permettent de mieux cerner ce type de patient. Plusieurs auteurs ont décrit un profil de personnalité plus pathologique que celui des migraineux mais il existe également des travaux montrant le contraire. Ces patients présentent des remaniements de leur vie affective et sociale en rapport avec la menace continue d'un sevrage douloureux. Avoir en permanence à disposition des antalgiques devient une nécessité. Certains

antalgiques ont des effets psychotropes lorsqu'ils sont pris en grande quantité (noramidopyrine), certaines préparations antalgiques contiennent des produits directement psychotropes (codéine, caféine) pouvant induire à eux seuls des symptômes de sevrage. L'ensemble de ces éléments a permis à certains auteurs de rapprocher de la toxicomanie la migraine compliquée de CCQ avec abus médicamenteux (22). La fréquente comorbidité psychiatrique observée au cours des CCQ par abus médicamenteux, troubles de l'humeur, anxiété, profil de personnalité de type « neurotonique » est probablement un de leurs facteurs pronostiques essentiels (41).

## II. Analyse des résultats

### A. Quantification de l'abus médicamenteux

Dans notre étude, l'analyse des données retrouvait une consommation moyenne de 2 médicaments par patient (1 à 4), chaque médicament pouvant être à lui seul le principe actif ou représenté une association de plusieurs principes actifs. On notait en effet une consommation de 2,89 principes actifs avec des extrêmes de 1 à 6. En ce qui concerne les doses exactes de médicaments sur-consommés, une moyenne de 65,16 (20 à 126) comprimés ou suppositoires par semaine a été calculée.

L'étude menée dans le service de Henry (6) retrouvait des données tout à fait comparables : 70 % des médicaments utilisés étaient des associations de principes actifs, le nombre moyen de principe actif consommé quotidiennement par patient était de 3,3 (de 1 à 7), voir Annexe n°6. Le nombre moyen de comprimés ou de suppositoires par semaine et par patient était de 40,4 (7 à 182), voir Annexe n°7.

Au regard de ces données, il apparaît donc que l'abus médicamenteux est représenté par une polymédication d'antalgiques, souvent associé à une forte consommation d'anxiolytiques.

### B. Principes actifs en cause

Les CCQ par abus médicamenteux se caractérisent, on l'a vu, par l'absence de spécificité et la multiplicité de l'abus médicamenteux, du fait de l'utilisation de

plusieurs spécialités ou de l'utilisation d'une spécialité associant plusieurs principes actifs. Une telle multiplicité rend difficile l'analyse précise de cette pharmacodépendance. Tous les principes actifs utilisés au cours du traitement abortif des céphalées (antimigraineux spécifiques ou non) peuvent être en cause. En ce qui concerne les substances incriminées, il existe de légères différences entre notre étude et celle réalisée à Bordeaux (6).

Les résultats obtenus par l'analyse des 15 patients ayant bénéficié du protocole de Créteil en 1999 montre que le principe actif le plus souvent en cause était le *paracétamol* (72,2 %) suivi de près par la *caféine* (55,55 %). Le *dextropropoxyphène* et la *codéine et dérivés* se partageaient la troisième place avec 33,33 % des cas. Les *AINS* étaient retrouvés ensuite au même niveau que les *triptans* (22,22 % des cas) L'*aspirine* et *salicylés* étaient retrouvés dans 16,67 % des cas et en dernier lieu, on retrouvait la *DHE*, le *tramadol* et le *tartrate d'ergotamine* (11,11 % des cas). Dans notre série, 26,67 % des patients sont sous antidépresseurs, 13,33 % sous hypnotiques et 13,33 % sous benzodiazépines.

Selon les résultats de Bordeaux (6), la *caféine* est le principe actif le plus souvent impliqué (90 %). Viennent ensuite le *paracétamol* et le *tartrate d'ergotamine* (environ 45 % des sujets) puis l'*aspirine*, le *dextropropoxyphène*, la *noramidopyrine* (30 %). Dans cette série, la *codéine* (17 %) et les *opioïdes forts* (5 %) apparaissent moins impliqués, de même que la *DHE* (4 %), alors que la *glafénine* et les *AINS* ne sont que très rarement en cause (environ 1 % des sujets).

Les différences entre notre étude et celle de Bordeaux (Annexe n°8) tiennent principalement au fait que les pratiques de prescription ont beaucoup évolué entre 1982 et 1999. Cette différence de pratique tient essentiellement au fait que de nouvelles substances comme les triptans sont de plus en plus utilisées au détriment de molécules plus anciennes comme la dihydro-ergotamine ou le tartrate d'ergotamine. En comparant ces deux séries avec la littérature (2, 12, 48), l'importante implication de la caféine est confirmée car elle est retrouvée dans toutes les séries. Ce fait est probablement lié à l'action psychostimulante de cette substance d'une part et à sa présence dans de très nombreuses spécialités antalgiques ou antimigraineuses d'autre part. L'implication d'un principe actif donné est en rapport avec la fréquence de sa prescription et de son utilisation qui sont directement dépendantes de facteurs socio-culturels. Les séries étrangères laissent apparaître une implication plus importante des barbituriques (probablement liée à la fréquence des spécialités en contenant dans certains pays) ou de



la noramidopyrine (peut-être en relation avec des différences dans le conseil en pharmacovigilance). La rareté de la glafénine est difficile à interpréter compte-tenu de son retrait de la pharmacopée. En revanche, les AINS sont rarement retrouvés à l'origine de telles CCQ. Ce fait peut être interprété comme reflétant leur faible potentiel d'induction de dépendance. Cependant, il se pourrait que ces substances ne soient pas utilisées suffisamment longtemps (en raison de leur toxicité digestive) pour rendre possible le développement d'une CCQ liée à un abus médicamenteux. Les AINS pourtant très peu incriminés dans la plupart des études réalisées semblent dans notre étude relativement importants mais l'interrogatoire des patients montrait que les AINS n'étaient pas consommés quotidiennement et étaient toujours pris en association avec d'autres substances. Par ailleurs, la série de Bordeaux (6) est le reflet d'un recrutement durant une période de dix ans de 1982 à 1992 et il est probable que si l'on ne considérait que les cinq dernières années, les chiffres seraient différents avec une implication plus importante de la codéine, compte-tenu du grand volume actuel de prescriptions des spécialités en contenant (30). L'ancienneté des séries de la littérature explique aussi l'absence des triptans sur la liste des médicaments impliqués. Des données pharmaco-épidémiologiques attestent de la réalité d'un abus de ce principe actif, comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse. La seule étude sur ce phénomène est celle de Gaist (1999) qui a constaté 1 à 4 % d'abus de triptans chez les consommateurs danois (14). Cet abus concerne généralement des patients ayant déjà présenté un abus à d'autres antalgiques. C'est le cas dans notre étude où les 3 patients avaient déjà présenté un abus à une autre substance. Limmorth et al. (1999) ont d'ailleurs émis l'hypothèse d'une typologie particulière des CCQ liées à un abus en triptans qui se traduirait plus volontiers par une récurrence migraineuse quotidienne que par une réelle céphalée chronique (31). Nous n'avons cependant pas pu déterminer, chez nos trois patients, la part respective de l'une ou l'autre de ces céphalées. Par ailleurs, une consommation de « tranquillisants mineurs » ou d'hypnotiques parallèlement à l'abus d'antalgiques est retrouvée chez 20% des sujets (2, 48).

### C. Modalités de la prise en charge

#### **1/ Le sevrage**

Les CCQ par abus médicamenteux représentent un véritable problème de santé publique puisque 3% de la population adulte française en souffre (22). Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que seul le sevrage permet une évolution favorable mais les protocoles proposés sont extrêmement divers et globalement fort mal évalués. Cependant, il n'existe pas d'étude ayant comparé des prises en charge thérapeutiques avec et sans arrêt de la prise médicamenteuse mais la majorité des équipes ont opté pour cette démarche. Les modalités de ce sevrage médicamenteux ne sont pas du tout codifiées, chaque équipe ayant sa « recette ». La proposition de sevrage est cependant très difficile à faire au patient (30). En effet, le patient se situe dans un état de dépendance de type toxicomaniaque et ne croit pas en la possibilité d'un arrêt de leur surconsommation. Cette prise en charge entraîne une exacerbation anxieuse et une réaction primaire d'hostilité à l'égard du thérapeute, le patient ressentant cette proposition comme un refus de la part du praticien à croire en la réalité de sa douleur dont les prises médicamenteuses seraient les témoins objectifs et irréfutables. De plus, un tel arrêt de l'intoxication peut s'accompagner d'un syndrome de sevrage qui apparaît 2 à 10 jours après et qui s'exprime par une augmentation de la symptomatologie céphalalgique, ce qu'on appelle « céphalée de rebond », des nausées voire des vomissements, une hypotension artérielle, une tachycardie, une irritabilité, une anxiété, des troubles du sommeil. Beaucoup plus exceptionnellement, le syndrome de sevrage est d'expression clinique plus dramatique avec une instabilité neurovégétative majeure, des crises d'épilepsie ou des hallucinations (30). Dans notre étude, une telle céphalée de « rebond » a été observée au cours de huit applications du protocole (44,4 %). La céphalée de sevrage est survenue au deuxième jour dans 2 cas, au troisième jour dans 2 cas, au quatrième jour dans 1 cas et dès le début pour B au cours des 3 hospitalisations. Le traitement préconisé par le protocole était un AINS. Toutes ces céphalées ont été bien calmées par ce traitement. En effet, les AINS étant rarement retrouvés à l'origine des CCQ par abus médicamenteux (2, 12, 48) comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, ils sont utilisés dans le cadre du protocole pour traiter la céphalée de rebond et en traitement de la crise migraineuse à la sortie.

## **2/ Hospitalisation ou traitement en ambulatoire ?**

Dans l'énoncé même du protocole établi par le Dr Pascale Choppe-Cohen, l'hospitalisation est dite « préférable » au sevrage ambulatoire. Cette démarche a été adoptée par la majorité des équipes. A Créteil, seule un sevrage a été réalisé en ambulatoire (patient A) pour des raisons d'ordres professionnel et familial. Ce patient a répondu de façon favorable au protocole avec disparition totale de sa CCQ. Cependant, une analyse quotidienne des effets du protocole a été impossible et il n'y a pas eu de suivi sur le long terme (fait également noté chez 7 patients ayant vécu le sevrage en milieu hospitalier). L'hospitalisation permet outre la mise au repos et la rupture avec le milieu habituel de vie, de s'assurer de la réalité du sevrage, de traiter symptomatiquement un syndrome de sevrage trop important, d'assurer une prise en charge psychologique (pour cerner les comportements psychopathologiques entretenant l'abus) et d'administrer les thérapeutiques par voie parentérale. De plus, un traitement de fond peut être débuté. Ces informations visant à démontrer la supériorité d'un sevrage en milieu hospitalier découlent directement d'une logique hospitalière (6). Pini et al. (56) n'ont quant-à eux pas mis en évidence de différence entre une approche thérapeutique ambulatoire et une approche hospitalière. A Créteil, la durée d'hospitalisation était courte d'une moyenne de 5 jours et un traitement en ambulatoire a été organisé. Tout le protocole était explicité au patient, l'explication de son contenu aboutissant à un contrat réciproque entre le patient et le thérapeute. La décision du patient doit être un acte positif, volontaire et l'engageant personnellement. L'équipe de Bordeaux (6) proposait un sevrage exclusivement en milieu hospitalier d'une dizaine de jours ; ce sevrage était fait habituellement de façon abrupte, avec toutefois une attitude plus nuancée vis-à-vis des anxiolytiques, somnifères et antidépresseurs que prennent parallèlement ces malades.

## **3/ Utilisation de tricycliques**

On a utilisé à l'hôpital intercommunal de Créteil le Laroxyl<sup>o</sup> ou l'Anafranil<sup>o</sup> en une perfusion par voie intra-veineuse quotidienne avec des cures progressives de 10 à 150 mg/j. De nombreuses équipes utilisent de telles molécules mais le seul travail ayant validé cette thérapeutique utilisait ces molécules en association avec des corticoïdes (3). L'intérêt des tricycliques est de favoriser le sevrage tout en constituant le traitement de relais à la sortie d'hospitalisation puisque ces molécules peuvent être utilisés à titre

prophylactique autant dans les migraines que dans les céphalées tensives. D' autres médicaments ont été utilisés comme le valproate de sodium (4). Schnider et al. (66), quant à eux ont appliqué le protocole suivant, réalisé à l'hôpital, associant métoclopramide (à visée antiémétique), métamizol ou tramadol (à visée antalgique), diazépam (afin de contrôler les effets psychovégétatifs du sevrage), prothipendyl (neuroleptique léger) et piracétam (nootrope), puis un traitement prophylactique (le plus souvent bêta-bloquant en cas de migraine et antidépresseurs tricycliques en cas de céphalées tensives) était institué. Zed et al. (86) ont pratiqué une méta analyse des travaux en langue anglaise publiés entre 1966 et 1998. Ils concluent qu'elles sont habituellement de qualité méthodologique médiocre, qu'elles sont difficiles à comparer et qu'il est impossible de dire actuellement qu'il existe une technique de référence. DHE en perfusion, AINS, antiémétiques, clonidine, anxiolytiques, myorelaxants, corticoïdes, neuroleptiques, sumatriptan ont été proposés. Mais actuellement, les tricycliques sont les molécules les plus utilisés. En ce qui concerne l' étude de Bordeaux (6), les patients n'ont bénéficié d'aucune thérapeutique médicamenteuse hormis des antiémétiques et des faibles doses d'anxiolytiques le soir en cas de réactions de sevrage et ils ont été soumis à une électrothérapie sous forme de courant de Limoges dont les propriétés ont été soulignées par Daulouède et al. dans l'obtention du sevrage des drogues dures. En fin d'hospitalisation, un traitement de fond était proposé (9).

#### D. Effets du protocole

Les résultats à court terme (en fin d'hospitalisation) ont été satisfaisants dans notre étude : 60 % des patients étaient totalement soulagés, une amélioration incomplète était observée dans 33,33 % des cas avec une mesure de la douleur par l'EVA inférieure à 2 et 1 cas seulement n'a pas observé d'amélioration. A Bordeaux (6), 68,1 % des patients étaient totalement asymptomatiques après le sevrage, tandis que 25 % rapportent une céphalée modérée qui ne nécessite pas la prise d'antalgique et 6,9 % des patients ne sont pas soulagés ou n'ont pas pu supporter le sevrage et sont partis avant la fin de la cure. Les données de la littérature bien que difficiles à analyser compte-tenu de l'absence de consensus sur les modalités du sevrage, présentent des résultats immédiats de ce dernier le plus souvent excellents. L'étude de Schnider et al. (66), dont le protocole est exposé auparavant, est intéressante car elle a permis le suivi sur cinq ans d'une série de patients

venant de subir un sevrage médicamenteux pour CCQ par abus d'analgiques. A l'évaluation cinq ans après, 60 % des sujets étaient toujours sans abus médicamenteux. Malheureusement, la situation se détériore souvent quelques mois après un traitement efficace. A Créteil, malgré 53,33 % des patients n'ayant pas eu de suivi, la récurrence d'une CCQ par abus médicamenteux a représenté une forte proportion puisque trois patients sur les sept suivis ont présenté une telle récurrence. Le nombre de patients suivis sur le long terme par l'équipe de Bordeaux (6) était de 96 (116 à l'entrée), ce qui représente 23,2 % de perdus de vue. Il a été rapporté que 25 % des patients ont repris de façon quotidienne le ou les médicaments responsables de la CCQ. D'après l'étude de Bordeaux, les patients qui reprennent une consommation abusive le font dans les six premiers mois suivant le sevrage et 73 % des malades vont utiliser le ou les mêmes médicaments et 27 % vont choisir une autre médication.

La méta-analyse de Zed et al. (86) fait ressortir que quelle que soit la méthode employée, le sevrage est obtenu dans 80 à 90 % des cas. Le problème est ensuite de maintenir les bons résultats initiaux. Le sevrage semble être une condition nécessaire pour obtenir une amélioration durable mais il n'est pas une condition suffisante. Les résultats à long terme sont fort hétérogènes, les taux de succès (oscillant entre 35 et 91 %), les durées de suivi et les critères de succès étant des plus variables. Finalement, ces données montrent que quel que soit le protocole de sevrage utilisé, le résultat immédiat sur la CCQ est excellent. On peut alors se poser la question de la nécessité d'un traitement médicamenteux. La désintoxication seule serait-elle le seul paramètre obligatoire ? Cependant, malgré ce sevrage, on note que la récurrence de l'abus médicamenteux (principe actif identique ou non) et donc de la CCQ est très fréquente. Cette dernière survient habituellement quelques mois après le sevrage. Aucun facteur pronostique n'a pu être identifié par les auteurs des différentes études préalablement présentées. Mathew et al. (41) ont cependant démontré que les patients qui retombaient rapidement dans l'abus médicamenteux après un sevrage initialement efficace étaient ceux présentant un profil de personnalité anormal et une tendance dépressive. Aucune étude complémentaire n'a validé cette approche.

## CONCLUSION

Parmi la population générale, environ 3 % souffre de céphalée chronique quotidienne (CCQ). Cette pathologie, encore mal codifiée, est le plus souvent liée à un abus médicamenteux. Il s'agit généralement de patients migraineux depuis de nombreuses années qui voient évoluer leur céphalée sur un mode chronique avec une sémiologie différente de leurs crises habituelles. La céphalée se modifie et devient plus diffuse et moins bien localisée, plus sourde, avec peu ou pas de nausées, de vomissements ; elle est présente plus ou moins tous les jours pendant des périodes de quelques semaines voire quelques mois et sur ce fond se greffent des épisodes aigus, lancinants et pulsatiles rappelant les anciennes crises. Cette évolution survient après quelques mois, voire années de véritable intoxication médicamenteuse. La CCQ par abus d'antalgiques n'évolue pas spontanément vers la guérison et tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que seul le sevrage permet une évolution favorable (22). Cependant, tous les protocoles proposés restent fort mal évalués.

L'étude présentée dans cette thèse a évalué un protocole établi en 1999 au sein de l'unité anti-douleur (UAD) de l'hôpital intercommunal de Créteil. Ses modalités étaient en accord avec les diverses données de la littérature (3, 66).

Parmi les consultants de l'UAD en 1999, quinze patients répondaient aux critères de CCQ par abus médicamenteux et dix-huit applications de ce protocole ont eu lieu. Le recueil de données a mis en évidence une grande multitude de principes actifs pouvant être en cause dans la constitution de ces CCQ. Le principe actif le plus souvent en cause était le *paracétamol* (72,2 %) suivi de près par la *caféine* (55,55 %). Le *dextropropoxyphène* et la *codéine et dérivés* se partageaient la troisième place avec 33,33 % des cas. Les *AINS* étaient retrouvés ensuite au même niveau que les *triptans* (22,22 % des cas). L'*aspirine et salicylés* étaient retrouvés dans 16,67 % des cas et en dernier lieu, on retrouvait la *DHE*, le *tramadol* et le *tartrate d'ergotamine* (11,11 % des cas). Tous les médicaments utilisés dans le traitement de la crise migraineuse peuvent être incriminés. La fréquence retrouvée dans les différentes études dépend essentiellement des habitudes de prescription des médecins. De ce fait, un abus en

triptans et en dérivés morphiniques, dont nous avons perçu les prémices, semble désormais passer au devant de la scène (30).

L'analyse des résultats montre un bénéfice certain sur le plan symptomatologique. L'effet immédiat de ce sevrage a été tout à fait satisfaisant puisqu'il a entraîné une disparition complète de la CCQ dans 60 % des cas, une amélioration incomplète dans 33,33 % des cas et une absence d'amélioration dans 6,67 % des cas, soit un patient. En comparant ces résultats avec ceux de la littérature, on constate que ce résultat est la règle, quelque soient les protocoles utilisés, même ceux préconisant un sevrage seul sans traitement médicamenteux associé (6). Cependant, si les résultats immédiats sont très encourageants, l'évolution de ces patients est très préoccupante. En effet, on enregistre dans toutes les séries ayant pratiqué un suivi - y compris la notre - un taux de récurrence très important. En conséquence, ces patients peuvent nécessiter plusieurs hospitalisations. L'impact économique est loin d'être négligeable. Au coût de la consommation quotidienne d'antalgiques s'ajoute celui des hospitalisations répétées (15.200 francs pour un séjour de 4 jours dans le service du Dr Meyrignac et 22.800 francs pour 6 jours).

Les CCQ par abus médicamenteux représentent donc un sérieux problème de santé publique et d'économie de santé, nécessitant une meilleure connaissance de la part des praticiens. La prévention reste le meilleur traitement. Il est nécessaire de dépister chez tous les céphalalgiques un éventuel abus médicamenteux. Un interrogatoire minutieux accompagné de l'analyse d'un calendrier, tenu par le patient, où sont notées les dates de crise migraineuse et les prises médicamenteuses associées devrait être accompli à chaque consultation, spécialisée ou non. La rédaction de l'ordonnance devrait être conforme aux données consensuelles (35). Il faut éviter l'utilisation impropre des antalgiques en prescrivant en premier lieu des antalgiques non opiacés et des anti-inflammatoires non stéroïdiens et prescrire des antimigraineux spécifiques uniquement en cas d'échec. Il faut débiter un traitement de fond dès que le nombre de crises est supérieur à quatre par mois et/ou si le retentissement socioprofessionnel est important. Par ailleurs, même si aucune étude n'a démontré un profil de personnalité pathologique pathognomonique de ces patients, il semble primordial de savoir déceler les facteurs psychopathologiques, en particulier les impressions de tendance à la toxicomanie favorisant l'installation de ce tableau et proposer le plus rapidement possible une prise en charge adaptée.

**TABLEAUX**

**1/ Tableau I** : Classification internationale des céphalées par l'International Headache Society (IHS). Résumé, 1988.

**2/ Tableau II** : Migraine-Critères diagnostiques d'après l'IHS

**3/ Tableau III** : Céphalée de tension chronique – Critères diagnostiques d'après l'IHS

**4/ Tableau IV** :

A/Céphalée induites par une exposition chronique à des substances – Critères diagnostiques d'après l'IHS

B/ Céphalée induite par l'ergotamine – Critères diagnostiques d'après l'IHS

C/ Céphalée liée à l'abus d'antalgiques – Critères diagnostiques d'après l'IHS

**5/ Tableau V** : Céphalées toxiques, iatrogènes ou de sevrage d'après la classification de l'IHS.



**TABLEAU I** : Classification internationale des céphalées  
International Headache Society (IHS). Résumé, 1988

<b>1</b>	Migraine
<b>2</b>	Céphalée de tension
<b>3</b>	Algie vasculaire de la face (AVF) et hémicranies paroxystiques chroniques
<b>4</b>	Diverses céphalées non associées à des perturbations structurales
<b>5</b>	Céphalées associées à un traumatisme crânien
<b>6</b>	Céphalées associées à des perturbations vasculaires
<b>7</b>	Céphalées associées à des anomalies intracrâniennes non vasculaires
<b>8</b>	Céphalées toxiques, iatrogènes ou de sevrage
<b>9</b>	Céphalées liées à des infections non céphaliques
<b>10</b>	Céphalées liées à des anomalies métaboliques
<b>11</b>	Céphalées ou algies faciales associées à des anomalies du crâne, du cou, des yeux, des oreilles, du nez, des sinus, des dents, de la bouche ou d'autres structures faciales ou crâniennes
<b>12</b>	Névralgies crâniennes, douleurs mono-névritiques et douleurs de désafférentation
<b>13</b>	Céphalées inclassables

**TABLEAU II** : Migraine - Critères diagnostiques d'après l'IHS

<b>1.1 <u>migraine sans aura</u></b>
<b>1.2 <u>migraine avec aura</u></b> <b>1.2.1 migraine avec aura typique</b> <b>1.2.2 migraine avec aura prolongée</b> <b>1.2.3 migraine hémiplégique familiale</b> <b>1.2.4 migraine basilaire</b> <b>1.2.5 aura migraineuse sans céphalée</b> <b>1.2.6 migraine avec aura brusque</b>
<b>1.3 <u>migraine ophtalmoplégique</u></b>
<b>1.4 <u>migraine rétinienne</u></b>
<b>1.5 <u>syndromes périodiques de l'enfance, précurseurs possibles de migraine ou associés à la migraine</u></b> <b>1.5.1 vertiges paroxystiques bénins de l'enfance</b> <b>1.5.2 hémiplegie alternante de l'enfance</b>
<b>1.6 <u>complications de la migraine</u></b> <b>1.6.1 état de mal migraineux</b> <b>1.6.2 infarctus migraineux</b>
<b>1.7 <u>maladie migraineuse ne remplissant pas l'ensemble des critères ci-dessus</u></b>

**TABLEAU III** : Céphalée de tension chronique - Critères diagnostiques d'après la classification de l'IHS

**Céphalées de tension chronique (code 2.2)**

<p><b>A. Fréquence moyenne des céphalées supérieure à 15 jours par mois (180 jours par an pendant plus de 6 mois)</b></p>
<p><b>B. La douleur répond à au moins deux des caractères suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pression ou serrement</b></li> <li>• <b>légère ou modérée (peut gêner mais pas empêcher les activités)</b></li> <li>• <b>localisation bilatérale</b></li> <li>• <b>pas d'aggravation par une activité physique de routine</b></li> </ul>
<p><b>C. deux caractères suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pas de vomissement</b></li> <li>• <b>pas plus d'un des caractères suivants : nausées, photophobie ou phonophobie</b></li> </ul>

**TABLEAU IV :**

A/Céphalée induite par l'exposition chronique à des substances (code 8.2)- critères diagnostiques d'après la classification de l'IHS

<b>A - survient après une exposition quotidienne pendant plus de trois mois</b>
<b>B – une dose minimum doit être impliquée</b>
<b>C – céphalée plus de quinze jours par mois</b>
<b>D – disparition de la céphalée dans le mois qui suit le sevrage</b>

B/Céphalée induite par l'ergotamine (code 8.2.1) - critères diagnostiques d'après la classification de l'IHS

<b>A – est précédée par une ingestion d'ergotamine supérieure à 2 mg per os ou 1 mg intra rectal</b>
<b>B – est diffuse, pulsatile, mais est différente de la migraine par l'absence de crise et/ou de signes associés</b>

C/Céphalée liée à l'abus d'antalgiques (code 8.2.2) - critères diagnostiques d'après la classification de l'IHS

<b>Un ou plus des caractères suivants :</b>
<b>1- plus de 50 grammes d' Aspirine par mois</b>
<b>2- plus de 100 comprimés par mois d'analgésiques combinés avec des barbituriques ou d'autres composés non narcotiques</b>
<b>3- un ou plus analgésiques narcotiques</b>

**TABLEAU V** : Céphalées toxiques, iatrogènes, ou de sevrage d'après la classification de l'IHS

<p><b>8.1 Céphalées liées à l'exposition ou à l'absorption aiguë d'une substance</b></p> <p>8.1.1 Nitrates ou nitrites</p> <p>8.1.2 Glutamate monosodique (syndrome du restaurant chinois)</p> <p>8.1.3 Oxyde de carbone</p> <p>8.1.4 Alcool</p> <p>8.1.5 Autres substances <b>1</b></p>
<p><b>8.2 Céphalées liées à l'exposition ou à l'absorption chronique d'une substance</b></p> <p>8.2.1 Ergotamine</p> <p>8.2.2 Analgésiques</p> <p>8.2.3 Autres substances</p>
<p><b>8.3 Céphalées liées au sevrage (utilisation aiguë)</b></p> <p>8.3.1 « gueule de bois »</p> <p>8.3.2 Autres substances</p>
<p><b>8.4 Céphalées liées au sevrage (utilisation chronique)</b></p> <p>8.4.1 Ergotamine</p> <p>8.4.2 Caféine</p> <p>8.4.3 Narcotiques</p> <p>8.4.4 Autres substances</p>
<p><b>8.5 Céphalées associées à la prise de substances mais de mécanisme incertain</b></p> <p>8.5.1 Contraceptifs ou oestrogènes</p> <p>8.5.2 Autres substances</p>

**ANNEXES**

**1/ Annexe n°1** : Evaluation de la douleur (méthodes de mesure)

**2/ Annexe n°2** : Evolution individuelle des mesures de l'échelle visuelle analogique

**3/ Annexe n°3** : Etude comparative : les patients – âge moyen

**4/ Annexe n°4** : Etude comparative : les patients – type de la céphalée initiale

**5/ Annexe n°5** : Etude comparative : les patients – durée de la céphalée initiale

**6/ Annexe n°6** : Etude comparative : quantité individuelle moyenne de principes actifs

**7/ Annexe n°7** : Etude comparative : nombre moyen de comprimés et/ou de suppositoires par patient et par semaine

**8/Annexe n°8** : principes actifs : comparaison entre Bordeaux et Créteil

**ANNEXE N°1      EVALUATION DE LA DOULEUR (méthodes de mesure)**

- **l'échelle verbale simple (EVS)**

Il s'agit de demander verbalement au patient d'évaluer sa douleur selon 4 à 5 catégories desquelles résultera un score.

ECHELLE VERBALE SIMPLE EN 5 POINTS
Quel est le niveau de votre douleur à l'instant présent?
<b>0 Pas de douleur</b> <b>1 Faible</b> <b>2 Modérée</b> <b>3 Intense</b> <b>4 Extrêmement intense</b>

- **l'échelle numérique (EN)**

Elle permet au patient de noter la douleur en sachant que la note minimale est 0 et que la note maximale est 10.

ECHELLE NUMERIQUE
Pouvez-vous donner une note de 0 à 10 pour situer le niveau de votre douleur ?
Note <b>0</b> est égale à "pas de douleur"
Note <b>10</b> est égale à "la douleur maximale imaginable"
<b>Donner une seule note de 0 à 10 pour la douleur au moment présent</b>

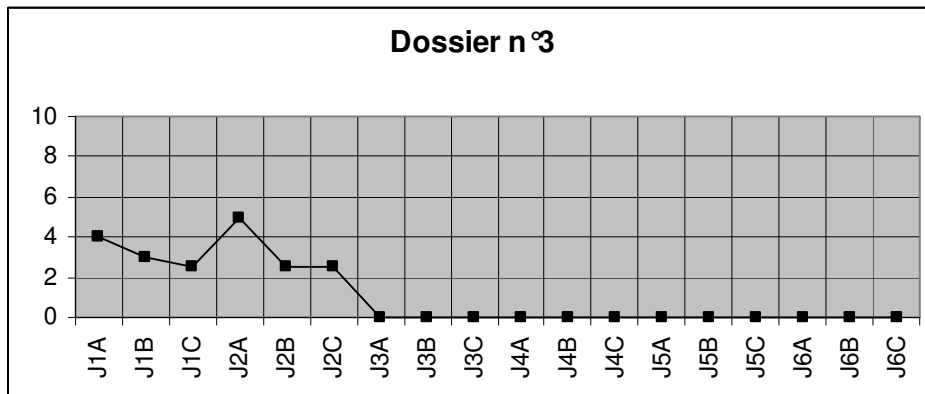
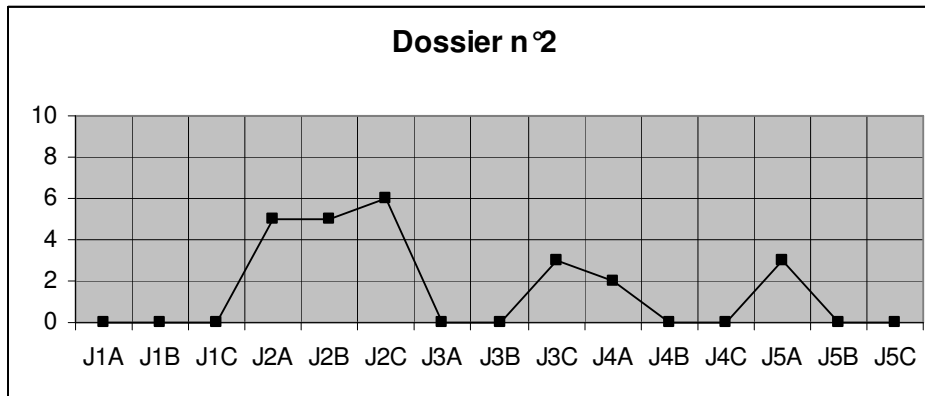
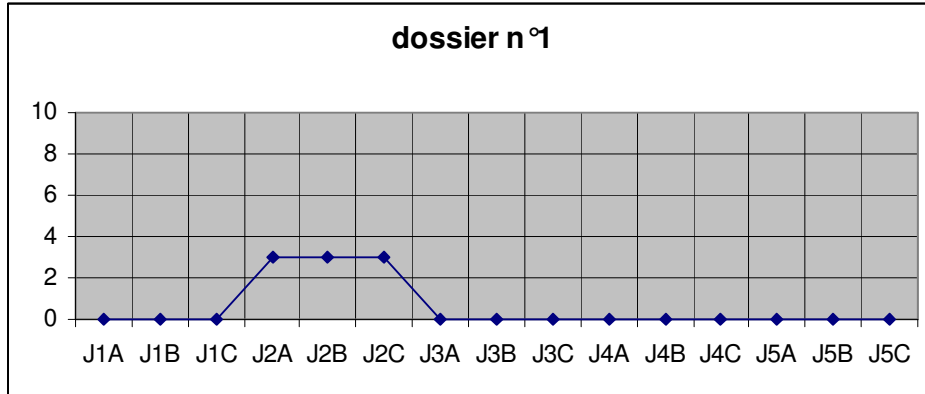
- **l'échelle visuelle analogique (EVA)**

C'est une réglette qui présente d'un côté une ligne subjective et de l'autre côté une réglette de 100 mm. Le patient tracera un trait ou avancera le curseur en fonction de l'intensité de la douleur allant de "pas de douleur" à "douleur maximale imaginable". Le soignant devra en fonction du déplacement du curseur de la réglette faire correspondre avec la notation se trouvant à l'arrière . Ceci permettra de donner un traitement adapté.

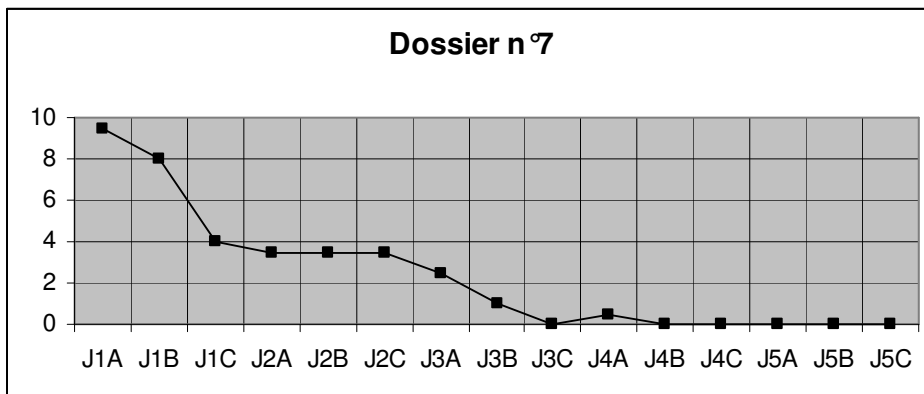
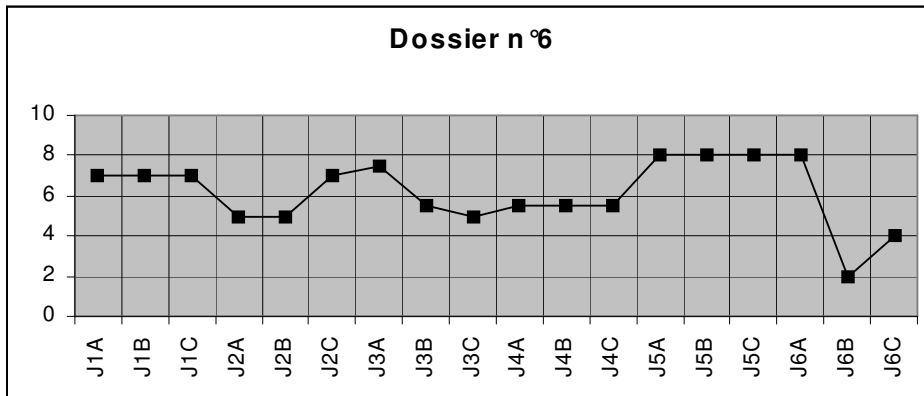
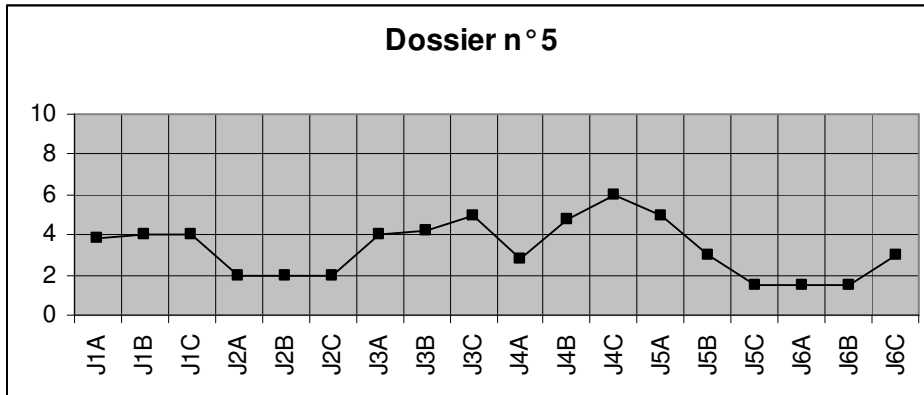
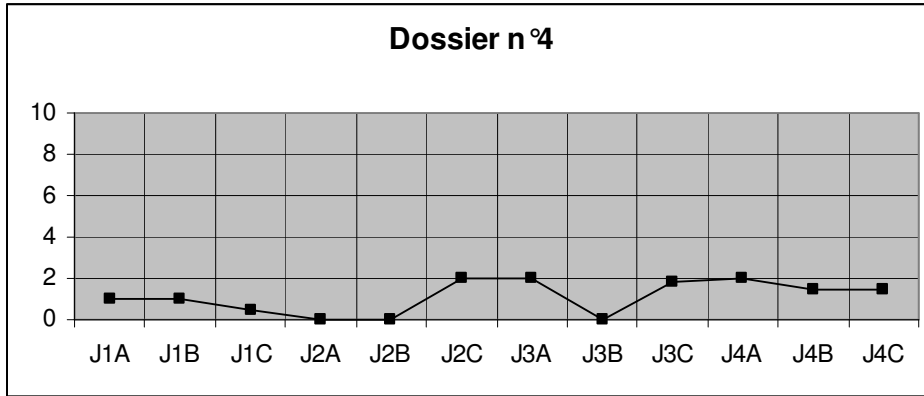


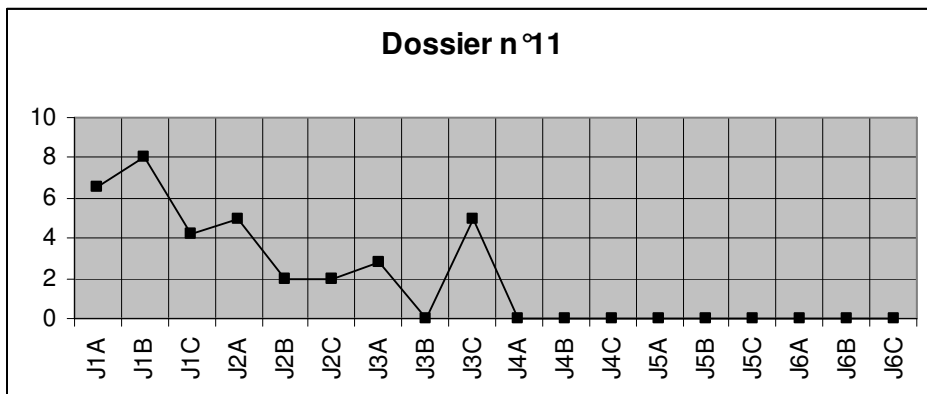
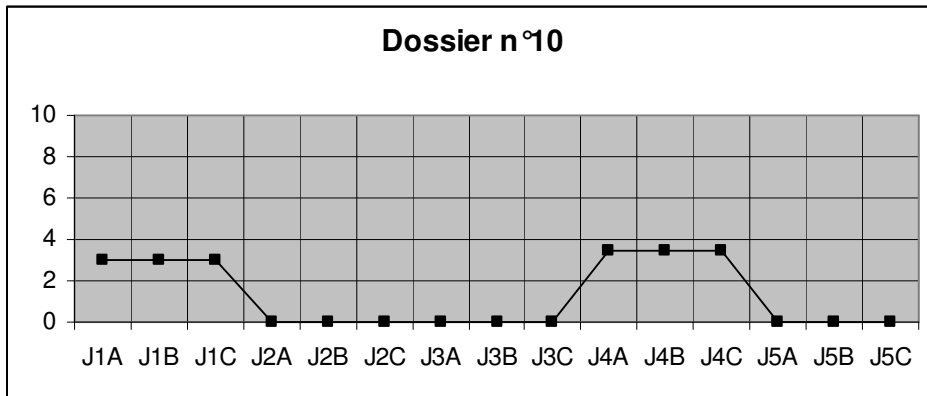
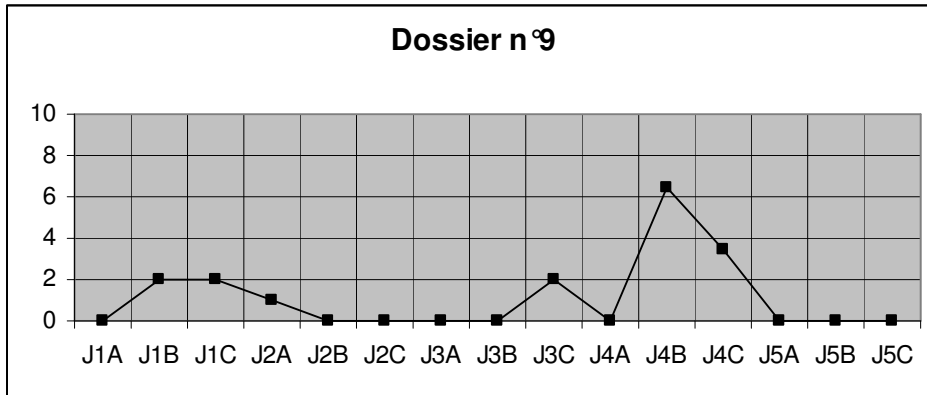
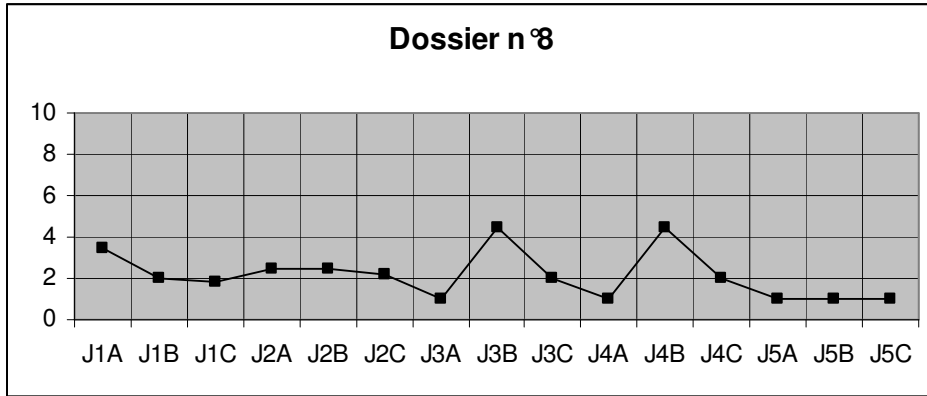
**ANNEXE N°2****Evolution individuelle des mesures quotidiennes de l'Echelle****Visuelle Analogique (EVA)**

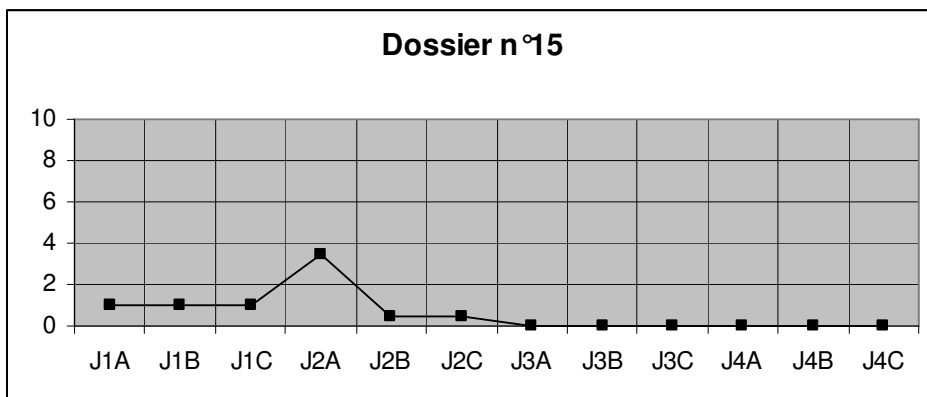
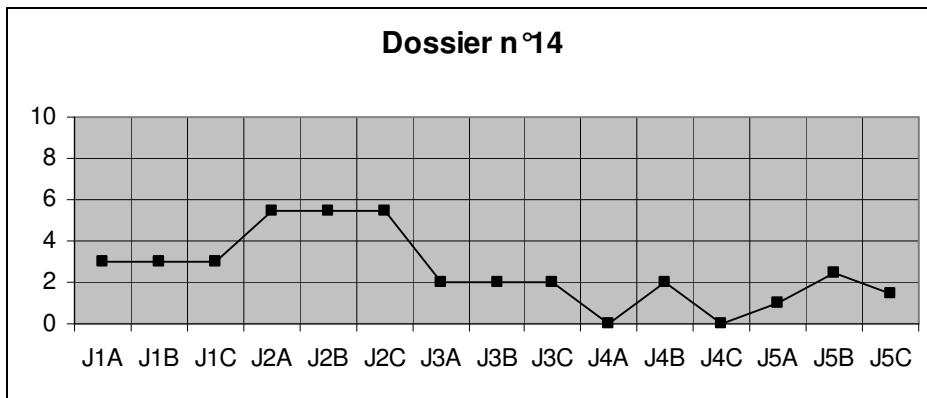
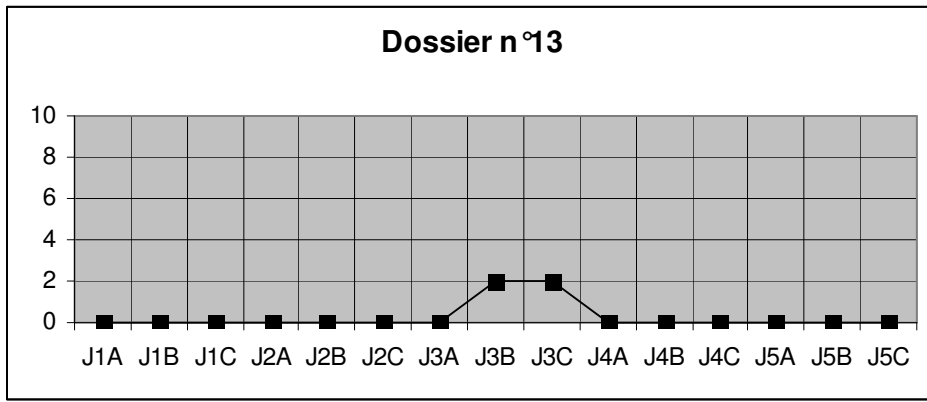
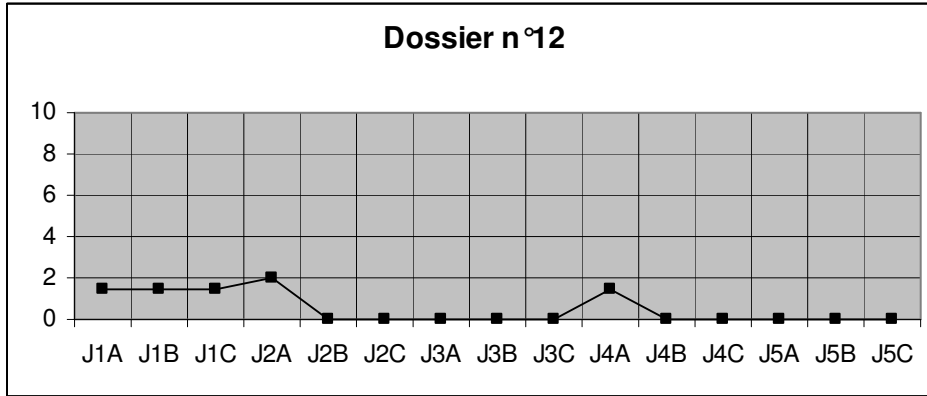
Soient A,B et C les 3 mesures effectuées chaque jour (J suivi d'un chiffre, 1 étant le premier jour)









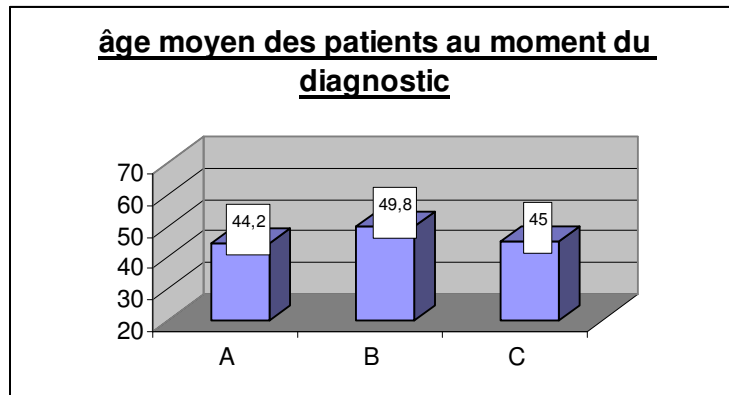


**ANNEXE N°3**      **ETUDE COMPARATIVE : les patients (âge moyen en années)**

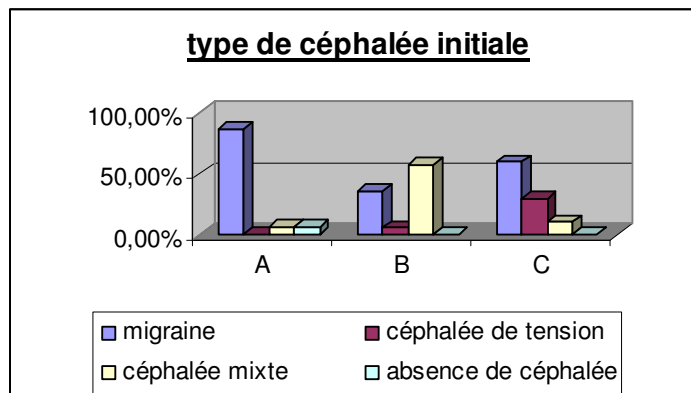
Soit A : résultat de l'étude portant sur 15 patients recrutés à l'hôpital intercommunal de Créteil, 1999.

Soit B : résultat de l'étude rétrospective menée à Bordeaux (6).

Soit C : résultat de la méta-analyse de Diener et Dahlöf (11).



**ANNEXE N°4**      **ETUDE COMPARATIVE : les patients (céphalée initiale-type)**

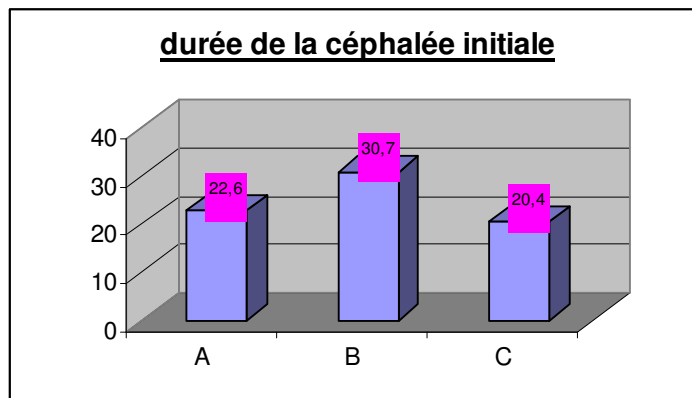


**ANNEXE N°5**      **ETUDE COMPARATIVE : les patients (céphalée initiale-  
durée en années)**

Soit A : résultat de l'étude portant sur 15 patients recrutés à l'hôpital intercommunal de Créteil, 1999.

Soit B : résultat de l'étude rétrospective menée à Bordeaux (6).

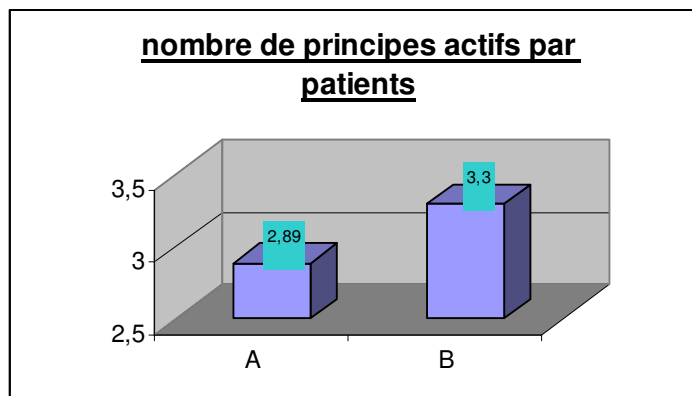
Soit C : résultat de la méta-analyse de Diener et Dahlöf (11).



**ANNEXE N°6**      **ETUDE COMPARATIVE : quantité individuelle  
moyenne de principes actifs**

Soit A : résultat de l'étude portant sur 15 patients recrutés à l'hôpital intercommunal de Créteil, 1999.

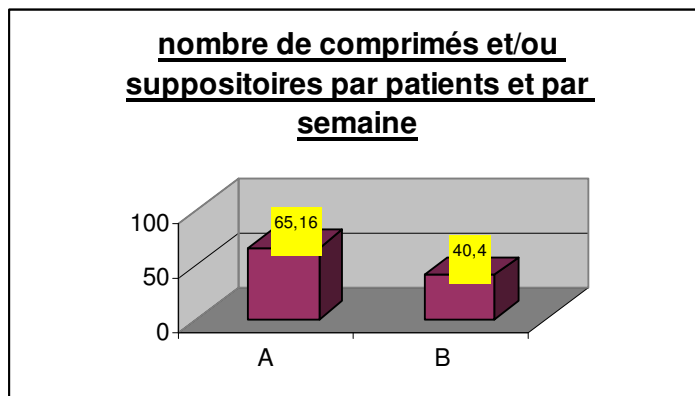
Soit B : résultat de l'étude rétrospective menée à Bordeaux (6).

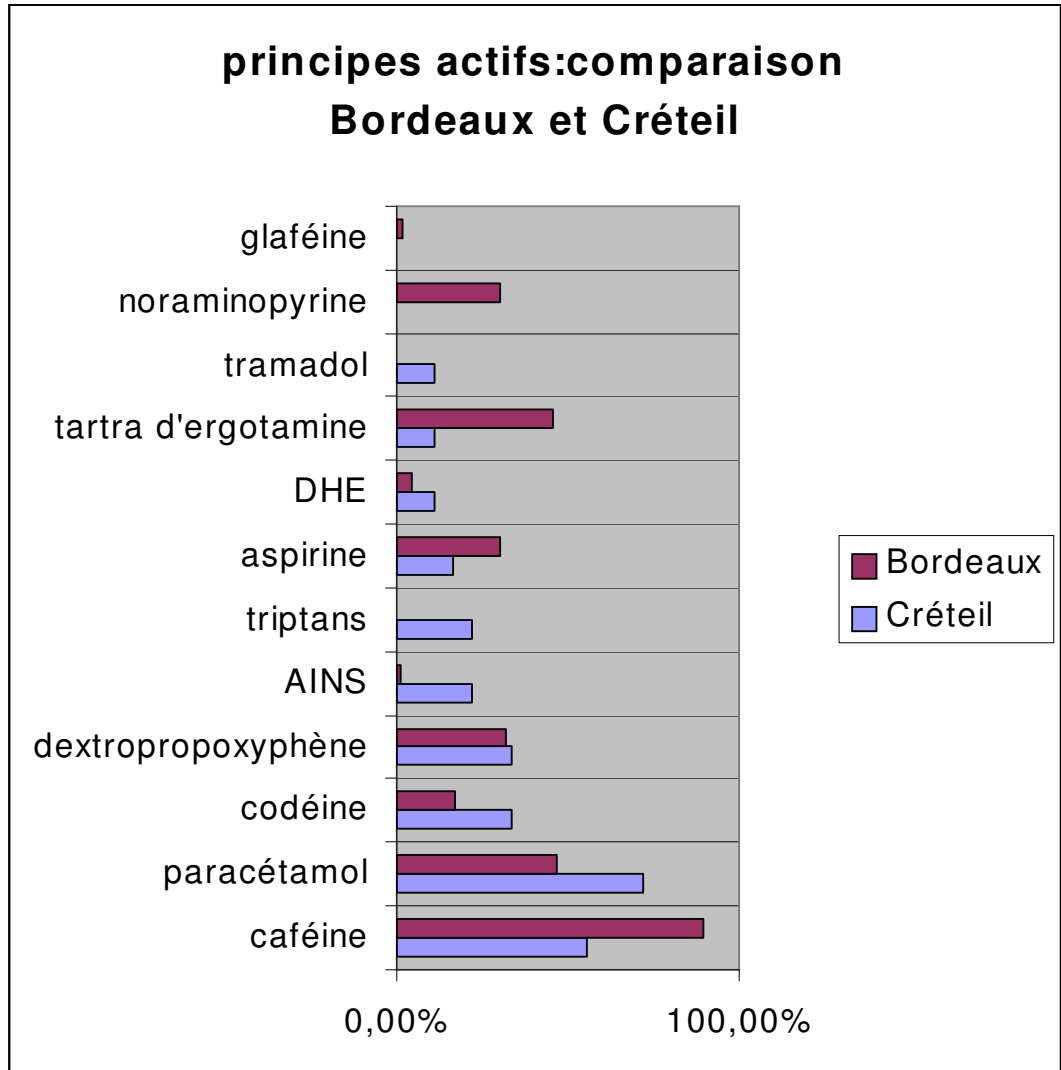


**ANNEXE N°7 ETUDE COMPARATIVE : nombre moyen de comprimés et/ou suppositoires par patient et par semaine**

Soit A : résultat de l'étude portant sur 15 patients recrutés à l'hôpital intercommunal de Créteil, 1999.

Soit B : résultat de l'étude rétrospective menée à Bordeaux (6).



**ANNEXE N° 8 :**

<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>
-----------------------------

1. American Psychiatric Association - DSM IV  
Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4<sup>e</sup> édition (Version internationale, Washington, 1994). Traduction française par J.-D. Guelfi et al., Masson, Paris, 1996.
2. Baumgartner C, Wessely P, Bingöl C, Maly J, Holzner F  
Long-term prognosis of analgesic withdrawal in patients with drug-induced headaches. *Headache*. 1989 ; 29 : 510-4.
3. Bonuccelli U, Nutti A, Lucetti C, pavese N, Dell'Angello G, Muatorio A  
Amitriptylin and dexamethasone combined treatment in drug-induced headache. *Cephalalgia*. 1996 ; 6 : 197-200.
4. Boulan-Predseil P, Corand V, Henry P  
Céphalées médicamenteuses. Aspects cliniques et épidémiologiques. Edition du GRECS / Colloque de Dijon. 1994 : 81-90.
5. Breslau N, Davis GI, Andreski P  
Migraine, psychiatric disorders and suicide attemps ; an epidemiologic study of young adults. *J Psychiatr Res*. 1993 ; 37 : 11-23.
6. Brocard Isabelle  
Les céphalées par abus d'antimigraineux et d'antalgiques périphériques, à propos de 116 cas de déconditionnement médicamenteux. 54 f. Th. : Pharm : Bordeaux 2 : 1996 : 13.
7. Chabriat H, Joire JE, Danchot J, Grippon P, Bousser MG  
Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine : a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1994 ; 14 : 297-300.
8. Daubech JF, Henry P, Boulan-Predseil P  
Psychopathologie des céphalées iatrogènes chroniques. La migraine est-elle une toxicomanie ? Edition du GRECS / Colloque de Dijon, 1994 : 99-106.



9. Daulouede JP, Daubech JF, Bourdale-Badie C, Julian MJ, Tignol J  
Une nouvelle méthode de sevrage des toxicomanies par utilisation de courant de Limoges. *Ann Med Psychol.* 1987 ; 138 : 359-69.
10. Diener HC  
A personal view of the classification and definition of drug dependence headache. *Cephalalgia.* 1992, suppl 12, 67-71.
11. Diener HC, Dahlöf CGH  
Headaches associated with chronic use of substances. In : Olesen J, Tfelt-hansen P, Welch KMA eds. *Headaches. Second edition.* New-York ; Raven Press Ltd ; 2000. p. 721-7.
12. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, Geiselhart S, Gerber WD  
Analgesic-induced chronic headache : long-term results of withdrawal therapy. *J. Neurol.* 1989 ; 236 : 9-14.
13. Ferrarri A, Sternieri E  
Chronic headache and analgesic abuse : in ten years of headache research. In : CIC Edizioni Internazionali. Italy. Rome : 1996. p. 44-54.
14. Gaist D  
Use and overuse of sumatriptan : pharmaco-epidemiological studies based on prescription register and interview data. *Cephalalgia.* 1999 ; 19 : 735-61.
15. Gallager RM, for the Dihydroergotamine Working Group.  
Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray. *Arch Neurol.* 1996 ; 53 : 1285-91.
16. Gijssman H, Kramer MS, Sargent J, Tuchman M, Matzura-Wolfe D, Polis A et al.  
Double-blind placebo-controlled, dose-finding study of rizatriptan (MK- 462) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 1997; 17 : 647-51.
17. Gobel H, Petersen-Braun, Soyka D  
The epidemiology of headache in Germany: a nation wide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia.* 1994, 14 : 97-106.
18. Granella F., Cavallini A., Sandrini G., Manzoni G., Nappi G  
Long-term outcome of migraine. *Cephalalgia* 1998 ; 18 (suppl 21) : 30-3.

19. Granella F., Farina S., Malferrari GC  
Drug-abuse in chronic headache. A clinico-epidemiologic study. *Cephalalgia* 1987 ; 7:15-9.
20. Gutzwiller F, Zemp E  
Der Analgetikakonsum in der Bevölkerung und zozioökonomische Aspekte des Analgetikaabusus. In : Mihatsch MJ, eds. *Das analgetikasyndrom*. Stuttgart : Thieme ; 1986. p. 197-205.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society  
Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988 ; 8 Suppl 7 : 1-96.
22. Henry P, Dousset V, Creac'h C  
Prise en charge des céphalalgiques chroniques. *Rev Neurol (Paris)* 2000 ; 156 : 4S 101-12.
23. Henry P, Duru G, Chazot G, Dartigues JF et le GRIM  
La migraine en France. Etude épidémiologique, impact socio-économique et qualité de vie. Paris : John Libbey Eurotext, 1993.
24. Henry P., Michel P., Brochet B., Dartigues JF., Tison S., Salomon R. et le GRIM  
A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adultes. *Céphalalgia* 1992; 12: 229-37.
25. Horowski R, Ziegler A  
Possible pharmacological mechanisms of chronic abuse of analgesics and other antimigraine drugs. In : Diener HC, Wilkinson M, eds. *Drug-induced headaches*. Berlin : Springer Verlag ; 1988. p. 95-104.
26. Jensen R  
Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia*. 1999, 602-21.
27. Klassen A, Elkind A, Asgharnejad M, Webster C., Laurenza A., on behalf the naratriptan S2WA3001 Study Group  
Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Headache* 1997 ; 37 : 640-5.

28. Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Polis A, Getson A, Amaraneni PG, Solbach P, et al.  
A placebo-controlled crossover study of rizatriptan on the treatment of multiple migraine attacks. *Neurology*. 1998 ; 51 : 773-81.
29. Lance F, Parks C, Wilkinson M  
Does analgesic abuse cause headache de novo ? *Headache* 1988 ; 28 : 61-2.
30. Lanteri-Minet M  
Les céphalées par abus médicamenteux. *Pathol Biol* 2000 ; 48 : 707-14.
31. Limmorth V, Kazawara Z, Fritsche G, Diener HC  
Headache after use of serotonin agonists zomitriptan and naratriptan. *Lancet*. 1999 ; 353 : 78.
32. Lucas C, Lanteri-Minet M, Leroy L. FRAMIG 99 (III)  
Comportements thérapeutiques des migraineux. *Rev Neurol (Paris)* 2000 ; 156 Suppl 1 : 134.
33. Manzoni GC, Granella F, Sandrini G, Cavalini A, Zanferrari C, Nappi G.  
Classification of chronic daily headache by International Headache Society criteria : limits and new proposals. *Cephalalgia*. 1995, 15, 37-43.
34. Massiou H  
Essais thérapeutiques dans la crise de migraine : quelques points de méthode. *La lettre du neurologue*. 1998 ; 2 (suppl. 3) : 13-6.
35. Massiou H  
Les traitements prophylactiques de la migraine. *Rev Neurol (Paris)*. 2000 ; 156 : 4S 79-86.
36. Massiou H, Bousser MG  
Bêta-bloquants et migraine. *Pathol Biol (Paris)*. 1992 ; 40 : 373-80.
37. Massiou H, Bousser MG  
Céphalées : aspects cliniques. *Neurologie*. 1993. *Encycl Med Chir*. Editions techniques : Paris-France, 17-023-A-50.
38. Massiou H, Tzourio C, El Amrani M, Bousser MG  
Verbal scales in the acute treatment of migraine : semantic categories and clinical relevance. *Cephalalgia*. 1997; 17: 37-9.
39. Mathew NT  
Chronic refractory headache. *Neurology*. 1993 ; 43 (suppl 3) : 526-33.

40. Mathew NT  
Transformed migraine. *Cephalalgia*. 1993 ; 13 (suppl 12) : 78-83
41. Mathew NT  
Transformed migraine, analgesic rebound and other chronic daily headaches. *Neurologic Clinics*. 1997 ; 15 : 167-86.
42. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, Laurenza A, on behalf of the naratriptan S2WA3003 Study Group  
Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1997 ; 49 : 1485-90.
43. Mathew N, Reuveni U, Perez F  
Transformed or evolutive migraine. *Headache*. 1987 ; 27 : 102-6.
44. Mathew NT, Stubits E, Nigam MP  
Transformation of episodic migraine into daily headache. Analysis of factors. *Headache*. 1982 ; 22 : 66-8.
45. Medina JL, Diamond S, Martignoni E, Malferrari G, Nappi G  
Drug dependency in patients with chronic headaches. *Headache*. 1977 ; 17 : 12-4.
46. Merikangas KR, Angst J, Isler H  
Migraine and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 ; 47 : 849-53.
47. Michel P, Pariente P, Duru G, Dreyfuss JP, Chabriat H, Henry P  
Mig-access : a population-based, nationwide, comparative survey of access to care in migraine in France. *Céphalalgia*. 1996; 16 : 50-5.
48. Micieli G, Manzoni GC, Granella F et al.  
Clinical and epidemiological observations on drug abuse in headache patients. In : Diener HC, Wilkinson M. eds. *Drug-induced headache*. Berlin : Springer verlag ; 1988. p.20-8.
49. Montastruc JL, Senard JM  
Médicaments anticalciques et prophylaxie de la migraine. *Pathol Biol (Paris)* 1992 ; 40 : 381-8.
50. Nappi G, Savoldi F  
Headache diagnostic system-London. John Libbey Eurotext 1985 ; 12.
51. Nikiforow R  
Headache in a random sample of 200 persons: a clinical study of a population in northern Finland. *Cephalalgia*, 1981, vol 1, 99-107.

52. Olesen J.  
Revision of the HIS classification : invitation for comments. *Cephalalgia* 2000 ; 20 : 73.
53. Organisation Mondiale de la Santé  
Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé mise au point par l'OMS et mise à la disposition du corps médical, 10ème révision - CIM 10, 1992. Edition française disponible à la librairie Arnette-Blackwell.
54. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S  
Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25mg, 50mg and 100mg) in the acute treatment of migraine : defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998 ; 38 : 184-90.
55. Pfaffenrath V, Hansruedi I, Ekblom K  
Chronic daily headache. *Cephalalgia* 1993 ; 13 (suppl 12), 66-7.
56. Pini L, Bigarelli M, Vitale G, Sternieri E  
Headaches associated with chronic use of analgesics : a therapeutic approach. *Headache* 1996 ; 36 : 433-9.
57. Pradalier A.  
Current aspects of migraine. *Pathol Biol (Paris)* 2000 Sep ; 48 : 591-2.
58. Rappoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkind AH, Kudrow DB, et al.  
Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig<sup>o</sup>, 311C90) for the acute treatment of migraine : a multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. *Neurology* 1997 ; 49 : 1210-8.
59. Rappoport AM, Stang P, Gutterman DL, Cady R, Markley H, Weeks R. et al.  
Analgesic rebound headache in clinical practice : data from a physician survey. *Headache*. 1996 ; 36 : 19-20.
60. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J  
Interrelations between migraine and tension-type headache in the general population. *Arch. Neurol.* 1992, vol 49, 914-8.
61. Rothrock JF  
Clinical studies of valproate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997 ; 17 : 109-12.

62. Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, De Bussey S, Asgharnejad M  
Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine : results of two clinical studies. *Neurology* 1997 ; 49 : 1225-30.
63. Sandrini G, Manzoni GC, Zanferrari C, Nappi G  
An epidemiological approach to the nosography of chronic daily headache. *Cephalalgia* 1993 ; suppl 12, 72-7.
64. Saper JR  
Ergotamine tartrate dependency : possible mechanisms. In : Diener HC, Wilkinson M, eds. *Drug-induced headaches*. Berlin : Springer Verlag ; 1988. p. 117-23.
65. Sarchielli P, Alberti A, Rosso S, Codini M, Panico R et al.  
Nitric oxide pathway, Ca<sup>2+</sup> and serotonin content in platelets from patients suffering from chronic daily headache. *Cephalalgia* 1999 ; 19 : 810-6.
66. Schnider P, Aull S, Baumgartner A, Marterer A, Wober C, Zeiler K, et al.  
Long-term outcome of patients with headache and drug-abuse after withdrawal. *Cephalalgia*. 1996 ; 16 : 481-5.
67. Schoenen J, Jacky J, Lenaerts M  
Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomised controlled trial. *Neurology*. 1998 ; 50 : 466-70.
68. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB  
Epidemiology of tension-type headache. *JAMA*, 1998 ; 279 : 381-3.
69. Sicuteri F  
Natural opioids in migraine. In : Crichley M, ed. *Advances in Neurology*. New-York : Raven Press ; 1982. p. 523-33.
70. Silberstein SD, Lipton R  
Epidemiology of migraine. *Neuroepidemiology* 1993 ; 12 : 179-94.
71. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M  
Classification of daily and near-daily headaches : Field trial revised IHS criteria. *Neurology*, 1996 ; 47 : 871-5.
72. Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew N  
Classification of daily and near-daily chronic headaches : proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994 ; 34 : 1-7.
73. SOFRES  
L'automédication à l'étude. *Impact Medecin hebdo* n° 473. p 30-31.

74. Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM, on behalf of the 042 Clinical Trial Study Group.  
Clinical efficacy and tolerability of 2,5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997 ; 49 : 1219-24.
75. Solomon S., Lipton RB, Newman L  
Clinical features of chronic daily headache. *Headache* 1992 ; 32 : 325-9.
76. Solomon S., Lipton RB, Newman L  
Evaluation of chronic daily headache comparison to criteria for chronic tension-type headache. *Cephalalgia*, 1992 ; 12 : 365-8.
77. Srikiakhachorn A, Antony M  
Platelet 5-HT and 5-HT<sub>2</sub> receptors in patients with analgesic induced headache. *Cephalalgia* 1995 ; 15 Suppl 14 : 83.
78. Srikiakhachorn A, Govitrapong P, Limthavon C  
Up-regulation of 5-HT<sub>2</sub> serotonin receptor, a possible mechanism of transformed migraine. *Headache* 1994 ; 34 : 8-11.
79. Stewart WF, Lipton RB, Celentado DD, Reed ML  
Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992 ; 267: 64-9.
80. Teall J, Tuchman M, Cutler N, Gross M, Willoughby E, Smith B, et al.  
Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine recurrence. A placebo-controlled, out-patient study. *Headache* 1998 ; 38 : 281-7.
81. Tfelt-Hansen P  
Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia* 1993 ; 13 : 238-44.
82. Tfelt-Hansen P, Saxena PR  
Anti-serotonin drugs. In : Olesen J, Tfelt-hansen P, Welch KMA, eds. *The headaches*. New-York : Raven press, Ltd, 1993 : 373-82.
83. Tzourio C, Massiou H, Bousser MG  
Méthodologie des essais thérapeutiques dans la migraine : une grille de lecture. *Pathol biol (Paris)* 1992; 40 : 361-6.
84. Von Korff M, Galer BS, Dtang P  
Chronic use of symptomatic headache medications. *Pain* 1995 ; 62 : 179-86.

85. Wong TW, Wong KS, Yu TS, Kay R  
Prevalence of migraine and other headaches in Hong-Kong. *Neuroepidemiology* 1995 ; 14 : 82-91.
86. Zed PJ, Loewen PS, Robinson G  
Medication-induced headache : overview and systematic review of therapeutic approaches. *Ann Pharmacother* 1999 Jan ; 33 : 61-72.



