

LES CÉPHALÉES PAR ABUS D'ANTALGIQUES ET D'ANTI-MIGRAINEUX

A. FUMAL (1), D. MAGIS (2), J. SCHOENEN (3)

RÉSUMÉ : Les céphalées par abus d'antalgiques (CAA) se caractérisent par une chronicité insidieuse d'une forme épisodique de migraine ou de céphalée de tension suite à la surconsommation d'antalgiques, d'ergotamine ou de triptans. Leur prévalence dans la population générale est de 1-2%, mais elle atteint 15-20% dans les consultations spécialisées des céphalées. Les mécanismes neurobiologiques qui sont à la base de cette complication ne sont pas élucidés. Des anomalies des systèmes monoaminergiques centraux ont été postulées et la dépendance aux substances serait plus fréquente dans l'histoire personnelle et familiale des patients. Chez 16 migraineux ayant développé des CAA et étudiés récemment en tomographie à émission de positons avant et après sevrage médicamenteux, nous avons trouvé un hypométabolisme persistant du cortex orbitofrontal médial, comparable à celui décrit après sevrage dans certaines assuétudes. Le cortex orbitofrontal joue un rôle capital dans la prise de décision et les dépendances. Son hypoactivité pourrait prédisposer des sous-groupes de migraineux à entrer dans le cercle vicieux des CAA et à récidiver après sevrage. Il n'y a pas de stratégie unique pour la prise en charge de ces patients, mais le sevrage médicamenteux est un prérequis pour pouvoir espérer une quelconque efficacité des traitements de fond et une amélioration des céphalées.

MOTS-CLÉS : Céphalées par abus d'antalgiques - Revue - Cortex orbitofrontal - Traitement.

INTRODUCTION

Les premiers cas de céphalées chroniques par une surconsommation d'antalgiques et d'anti-migraineux ont été rapportés il y a plus de 50 ans par Peters et Horton (1) qui pour la première fois signalaient des cas de céphalées par abus d'ergotamine et par des médecins Suisses qui décrivaient l'apparition de céphalées chroniques chez des ouvriers de l'industrie horlogère ayant à leur disposition des distributeurs d'antalgiques pour soulager des maux de tête occupationnels (2). Mathew et coll. (3) ont eu le mérite en 1982 de réactualiser le concept que la transformation de la migraine d'une forme épisodique en une forme chronique était le plus souvent accompagnée d'un abus de médicaments antimigraineux symptomatiques. Avant qu'une relation causale entre la prise en excès de ces substances et la chronicisation des céphalées ne fût acceptée, il fallut attendre toutefois de plus vastes études, montrant que le tableau clinique est réversible, dans la majorité des cas, par le simple sevrage médicamenteux (4, 5) et que, la rapidité avec laquelle elle s'installe, mais aussi disparaît, varie

MEDICATION OVERUSE HEADACHE

SUMMARY : Medication overuse headache (MOH) insidiously evolves from episodic migraine or tension-type headache because of overconsumption of analgesics, ergotamine or triptans. It affects 1-2% of the general population, but 15-20% of patients attending specialized headache centers. The precise neurobiologic mechanisms underlying this complication of episodic headaches are not well understood. Abnormalities of central monoaminergic systems have been suggested and substance dependence is more frequent in personal and family histories of affected subjects. In a recent FDG-PET study of 16 migraineurs with MOH before and after analgesics withdrawal we found a persistent hypometabolism of the medial orbitofrontal cortex, comparable to the one described after withdrawal in substance abuse. The orbitofrontal cortex plays a pivotal role in drive, decision-making and drug dependence. We postulate that its hypoactivity predisposes certain migraineurs to MOH and to relapse after withdrawal. There is no unique management strategy for these patients, but medication withdrawal is a prerequisite for the effectiveness of preventive treatments and headache improvement.

KEYWORDS : Medication overuse headache - Review - Orbitofrontal cortex - Treatment.

entre triptans, ergotamine et antalgiques (6, 7). L'entité est maintenant bien définie et individualisée dans la deuxième édition de la Classification des Céphalées de la Société Internationale des Céphalées (8) comme «céphalées par surconsommation médicamenteuse»; elle est considérée comme une complication possible de tout type de céphalées, mais surtout de la migraine. Les céphalées par abus d'antalgiques (CAA) font partie des «céphalées chroniques quotidiennes» définies par la présence d'au moins 15 jours de céphalées par mois et en constituent de loin le groupe le plus important. L'objectif de cet article est d'en décrire les principales caractéristiques sémiologiques, épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques.

LA SÉMIOLOGIE ET LES CRITÈRES DE DIAGNOSTIC

Sauf exception rare, la CAA se développe progressivement à partir d'une présentation épisodique de migraine ou de céphalées de tension. Cette évolution progressive peut manquer notamment en cas de céphalées post-commotionnelles lorsque le patient qui a subi un traumatisme crânien, généralement mineur, se voit prescrire au Service des Urgences un traitement quotidien par un antalgique combiné, par exemple une association de paracétamol et de codéine. Il est fréquent alors de voir persister des

(1) Assistant, (2) Assistant, (3) Professeur Ordinaire, Services de Neurologie et de Neuroanatomie, Unité de Recherches sur les Céphalées, Université de Liège

CAA plusieurs mois voire plusieurs années après le traumatisme.

Dans la migraine, l'augmentation de la fréquence des crises est le premier signe d'une aggravation du tableau clinique et elle peut être favorisée par d'autres facteurs intercurrents tels qu'un stress psycho-social plus important, une dépression, des traitements hormonaux ou encore un traumatisme crânien. Lorsque la consommation médicamenteuse atteint un seuil critique, variable selon les individus, il apparaît généralement des céphalées quotidiennes dont la plupart conservent certes des caractéristiques migraineuses comme pulsatilité, unilatéralité ou association de sensoriphobie et de troubles digestifs, mais dont d'autres ont perdu ces caractères et se présentent comme des céphalées de tension bilatérales et constrictives (Tableau I).

Ainsi, parmi 151 patients atteints de «céphalées chroniques quotidiennes», dont 84% prenaient des antimigraineux de crise, les céphalées dépourvues de caractère migraineux étaient fréquentes : non pulsatiles (23,2%), bilatérales (51,6%), non aggravées par l'effort (41,1%), sans nausées (28,5%) ou sans photo- et phono-phobie simultanée (84,8%) (9).

Les critères de diagnostic des CAA (code 8.2) sont maintenant bien codifiés dans la classification des céphalées ICHD-II (2004). En particulier, des doses mensuelles «seuils» sont proposées pour chaque classe médicamenteuse (Tableau II).

L'ÉPIDÉMIOLOGIE

Les CAA sont après les migraines et les céphalées de tension le type de céphalée le plus fréquent. Leur prévalence dans la population générale est estimée à 1-2% (9, 10, 11), mais dans les centres spécialisés des céphalées, elle varie entre 15 et 30% (4, 12). En Finlande, 8,5%

TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES ET SYMPTÔMES ASSOCIÉS DES CAA

Caractéristiques générales	Symptômes associés
•Céphalées réfractaires •Quotidiennes (ou presque) •Varient en intensité et localisation •Seuil abaissé pour déclenchement par stress physique ou psychique •Céphalées migraineuses persistent en cas de migraine préexistante •Traitements prophylactiques inefficaces •Symptômes de sevrage à l'arrêt de l'antalgique : céphalées, nausées, tachycardie, irritabilité, insomnie •Amélioration spontanée quelques jours après l'arrêt des antalgiques	•Asthénie, nausées •Irritabilité, anxiété, dépression •Troubles de mémoire, difficultés de concentration

de la population générale consomme quotidiennement des antalgiques (13); en Norvège cette proportion est de 7% (14).

La plupart des sujets évoluant vers des CAA sont initialement des migraineux; les CAA sont moins fréquentes en cas de céphalées de tension ou de céphalées combinées (6, 15).

La durée critique de la surconsommation médicamenteuse avant le développement de CAA et le nombre critique de doses mensuelles sont inférieurs chez les sujets utilisant des triptans (respectivement 1,7 an et 19 doses en moyenne) par comparaison à ceux qui consomment des antalgiques (4,8 années et 114 doses) ou de l'ergotamine qui, à cet égard, occupe une position intermédiaire (16). Par contre, les céphalées après sevrage en triptans durent moins longtemps (5-6 jours) que celles qui suivent le retrait d'ergotamine et, surtout, d'antalgiques simples ou combinés (jusqu'à 14 jours) (17). Ceci indique qu'en moyenne les CAA tendent à survenir plus rapidement et pour des doses moyennes moindres avec les triptans qu'avec les antalgiques, mais sont plus aisément et plus efficacement traitables avec les premiers qu'avec les seconds. En pratique clinique, ce sont d'ailleurs les antalgiques combinés et les préparations contenant de l'ergotamine qui posent le plus de problèmes, d'autant qu'en Belgique le non-remboursement des triptans oraux constitue indéniablement un frein à leur surconsommation.

TABLEAU II : CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DES CAA SELON L'ICHHD-II (2004)

Critères généraux de diagnostic :
A. Céphalée présente ≥ 15 jours/mois remplissant les critères C et D B. Abus médicamenteux depuis >3 mois d'un ou de plusieurs médicaments utilisés pour le traitement aigu ou symptomatique des céphalées C. Les céphalées sont apparues ou se sont nettement aggravées depuis l'abus médicamenteux D. Les céphalées disparaissent ou retrouvent leurs caractéristiques antérieures endéans les 2 mois après l'arrêt de l'abus médicamenteux
Critères spécifiques de diagnostic :
8.2.1 abus d'ergotamine 8.2.2 abus de triptans 8.2.3 abus d'antalgiques
Critères de diagnostic :
A. Céphalées remplissant les critères A, C et D pour ICHD-II 8.2 <i>Céphalées par abus d'antalgiques</i> B. Prise d'antalgiques simples 15 jours/mois sur base régulière pour >3 mois
8.2.4 abus d'opioïdes 8.2.5 abus d'antalgiques combinés
Critères de diagnostic :
A. Céphalées remplissant les critères A, C et D pour ICHD-II 8.2 <i>Céphalées par abus d'antalgiques</i> B. Ergotamine/triptan/opioïde/combo d'antalgiques (toutes forme galéniques confondues): prise ≥ 10 jours/mois sur base régulière pour >3 mois

LA PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes précis par lesquels les antalgiques et anti-migraineux de la crise induisent des CAA par une consommation excessive ne sont pas élucidés.

L'effet néfaste de la surconsommation d'antalgiques sur l'évolution clinique a surtout été reconnu et étudié dans les céphalées; il n'a guère été envisagé dans d'autres syndromes douloureux chroniques. Bien au contraire, depuis l'étude de Lance et al. (18) montrant que des patients arthrosiques qui consomment quotidiennement des antalgiques ne développent pas de céphalées chroniques, on tend à considérer que cette complication ne survient que chez des céphalalgiques. L'étude de Bahra et al. (5) qui compare l'effet des antalgiques chez des patients arthrosiques avec et sans céphalée préalable tend à confirmer cette hypothèse. Dans l'étude «Head-Hunt», où 2.490 individus norvégiens avec une consommation quotidienne ou hebdomadaire d'anti-douleurs ont été examinés, deux fois à 10 ans d'intervalle, le risque relatif de présenter des CAA était certes multiplié par 20 chez les migraineux en cas de persistance de la surconsommation médicamenteuse au second examen, mais le risque de chronicisation était aussi accru, quoique seulement 4 fois, chez les sujets souffrant de lombalgies (14). Il n'est dès lors pas exclu que d'autres douleurs puissent devenir quotidiennes à cause de la prise excessive d'antalgiques, même si cette complication est nettement plus fréquente chez les céphalalgiques.

Quant aux mécanismes physiopathologiques impliqués, ils relèvent d'une part d'anomalies du traitement central de l'information douloureuse, d'autre part de troubles psychopathologiques. Des anomalies neurophysiologiques suggérant une sensibilisation centrale et une excitabilité anormale du système nerveux cen-

tral ont été démontrées dans les CAA : la douleur « retardée » après stimulation cutanée électrique est exagérée (19) ; la variation contingente négative, un potentiel cognitif, présente une habituation et une variation négative post-impérative anormales (20). Des anomalies de différents systèmes de neurotransmetteurs ont également été montrées dans les CAA, en particulier un abaissement de la sérotonine avec up-régulation des récepteurs sérotoninergiques (21), une dysfonction des récepteurs au NMDA (22), des taux abaissés de β -endorphines (23), ainsi qu'une augmentation du turnover de la norépinéphrine (24).

La prévalence de troubles psychiatriques, tels que anxiété et dépression, dépasse dans les céphalées chroniques quotidiennes (25) celle rencontrée dans la migraine en général (26, 27), mais elle est aussi élevée dans les lombalgies chroniques (25). Une étude plus systématique et plus étendue des désordres psychiatriques associés aux CAA vient d'être publiée par Radat et al. (28). Elle démontre que, par comparaison à la migraine, le risque d'avoir présenté un épisode dépressif majeur est multiplié par 22 en cas de CAA, celui de souffrir de troubles paniques par 12 et celui d'addiction par 7,6. Fuh et al. (29) ont récemment trouvé que 68% des patients atteints de CAA remplissaient au moins 3 des 5 critères du DSM-IV définissant un comportement de dépendance.

Bien que mal comprise, la physiopathologie fait donc intervenir d'une part un dysfonctionnement du contrôle endogène de la douleur, d'autre part des troubles psycho-fonctionnels dont peut-être un comportement addictif (Fig. 1).

Dans un travail récent en collaboration avec le Centre de Recherche du Cyclotron, nous avons voulu explorer quelles aires encéphaliques pourraient être impliquées dans le processus de chronicisation des céphalées par la surconsommation d'antalgiques (30). Pour cela, nous avons utilisé la tomographie par émission de positons au 18-fluoro-deoxyglucose (FDG-TEP). Pour rappel, la FDG-TEP est une technique d'imagerie médicale permettant d'étudier le métabolisme glucidique (cérébral dans le cas présent) après l'injection d'un marqueur radioactif, le 18-fluoro-deoxyglucose. Nous avons scanné 16 migraineux souffrant de CAA avant et 3 semaines après le sevrage médicamenteux et nous avons comparé les niveaux de consommation de glucose à ceux d'une population de 68 sujets sains. Les résultats montrent que des aires appartenant à la «neuromatrice de la douleur» telles que le thalamus, le gyrus cingulaire anté-

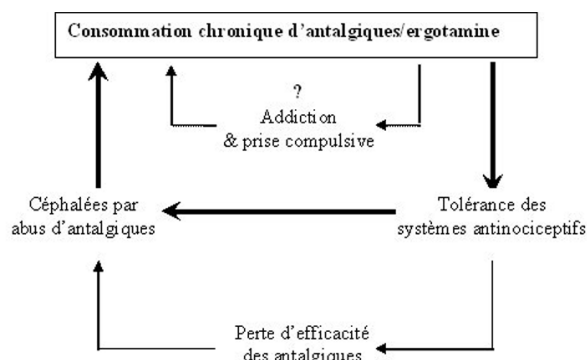


Figure 1 : Hypothèses physiopathologiques dans les CAA

rieur, l'insula, le striatum ventral et le lobule pariétal inférieur droit, sont hypométaboliques en cas de CAA, mais se normalisent après sevrage médicamenteux. En revanche, le cortex orbito-frontal médial dont le métabolisme est aussi diminué avant le sevrage devient encore plus hypométabolique après le sevrage (Fig. 2). Le vermis cérébelleux est la seule région hypermétabolique et se normalise après sevrage. Nous n'avons par ailleurs pas détecté d'anomalies métaboliques dans le tronc cérébral. La réduction métabolique réversible dans le réseau de noyaux activés par une stimulation douloureuse a été décrite dans d'autres syndromes douloureux chroniques et attribuée à une inhibition compensatoire (31). L'hypométabolisme persistant du cortex orbito-frontal est bien connu dans les assuétudes aux amphétamines, à la cocaïne ou à l'alcool après sevrage prolongé (32). Il pourrait être génétiquement déterminé et/ou favorisé par la surconsommation de substances, puisque, dans notre étude, il est plus prononcé pour les antalgiques combinés que pour les antalgiques simples. Il pourrait prédisposer des sous-groupes de migraineux à récidiver après le sevrage et à des épisodes répétés d'abus médicamenteux. Le cortex orbitofrontal joue, en effet, un rôle déterminant dans le comportement compulsif, la prise de décision et les addictions.

LES THÉRAPEUTIQUES

A notre connaissance aucune étude contrôlée n'a été réalisée dans le domaine du traitement des CAA. Les recommandations sont donc avant tout basées sur des rapports anecdotiques et des avis d'experts. A titre d'exemple, les avis divergent sur la nécessité d'hospitaliser ces patients, même s'il semble acquis que les résultats à long terme ne diffèrent guère entre patients hospitalisés et ceux traités en ambulatoire. Néanmoins, l'hospitalisation est nécessaire chez une minorité de patients ($\pm 5\%$ dans notre expérience), par exemple chez ceux qui abusent de doses importantes de narcotiques, qui ne trouvent pas de soutien dans leur milieu socio-familial, qui échouent en ambulatoire ou qui ont des complications médicales ou psychiatriques.

Bien que le sevrage médicamenteux, soit considéré comme indispensable, il n'existe aucune stratégie thérapeutique unanimement acceptée ou validée. Chaque centre utilise des schémas qui lui sont propres. Voici celui que nous appliquons à l'Unité de Recherches sur les Céphalées de l'Ulg :

- sevrage immédiat et total en antalgiques, simples ou combinés, ou ergotamine;

- des AINS antirhumatismaux (ibuprofène, naproxène ou indométhacine) sont autorisés maximum 2x/semaine pour contrôler des céphalées d'intensité modérée, des triptans maximum 1x/semaine pour le traitement de crises migraineuses plus sévères;
- l'acamprosate (3x333mg/j p.o.) (ou le tiapride) est administré pendant 2 semaines pour réduire les symptômes de manque;
- un traitement prophylactique antimigraineux est instauré d'emblée, le plus souvent par valproate, methysergide, topiramate ou β -bloquants;
- un soutien psychologique est nécessaire, y compris par les membres de la cellule familiale; s'il y a co-morbidité avec la dépression, un antidépresseur tricyclique est associé au traitement; si des céphalées de tension prédominent après le sevrage médicamenteux, un traitement comportemental de relaxation est instauré;
- les patients sont traités en ambulatoire et suivis par leur médecin traitant; ils se représentent en consultation 4-5 mois plus tard, mais ont la possibilité de contacter le service par téléphone dans l'intervalle;
- si le patient est hospitalisé, des perfusions iv de clomipramide sont administrées quotidiennement pendant 7 jours par paliers de 25mg jusqu'à dose de 100mg en association avec 100mg de tiapride par jour et en plus du traitement prophylactique oral (33);
- le schéma thérapeutique recourant à la dihydroergotamine i.v., très populaire dans les pays anglo-saxons, n'est utilisé qu'exceptionnellement, mais certains patients sont aidés en ambulatoire par des injections intramusculaires

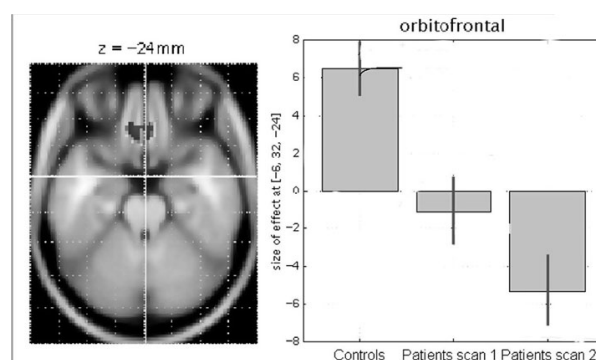


Figure 2 :FDG-Tep chez des sujets sains et des migraineux souffrant de CAA avant (scan1) et après (scan 2) sevrage médicamenteux. A droite, histogramme d'effets de grandeur aux analyses SPM dans des voxels sélectionnés (estimations du paramètre bêta; unités arbitraire centrées). A gauche, aire hypométabolique (en noir; seuil $p < 0,01$) avant sevrage dans les CAA projetée sur une coupe IRM et correspondant au cortex orbitofrontal médial (aire 11 de Brodmann).

quotidiennes de dihydroergotamine et de tiapride pendant 5-10 jours.

Dans une étude rétrospective, le taux de succès de ce type de prise en charge fut de 90 % à 1 mois, 60% à 6 mois et 50% à 10 mois (4). La rechute après sevrage médicamenteux est plus fréquente après antalgiques (58% après 1 an; 71% après 4 ans) qu'après triptans (20% et 27%); dans la même étude, elle est aussi nettement plus fréquente en cas de céphalées de tension initiales (73% à 1 an; 91% à 4 ans) qu'en cas de migraine (22% et 32%) (15).

CONCLUSIONS

Les céphalées par abus d'antalgiques ou d'anti-migraineux représentent la complication la plus fréquente des céphalées primaires, et en particulier de la migraine sans aura. Tous les traitements symptomatiques utilisés pour la crise de migraine peuvent y conduire, s'ils sont surconsommés, mais le risque de chronicisation s'accroît en allant des anti-inflammatoires anti-rhumatismaux aux antalgiques simples, aux triptans, aux préparations contenant du tartrate d'ergotamine et aux antalgiques combinés contenant de la codéine et de la caféine. Au plan physiopathologique, les CAA s'accompagnent de dysfonctionnements des centres appartenant à la neuromatrice de la douleur, d'une sensibilisation centrale et de modifications de la transmission sérotoninergique. Ces dysfonctions sont réversibles après le sevrage médicamenteux. En revanche, comme le montre notre récente étude du métabolisme cérébral (30), les CAA sont aussi associés à une hypoactivité persistante du cortex orbito-frontal médial, ce qui pourrait expliquer la dépendance médicamenteuse et le pourcentage élevé de récurrences. Au plan thérapeutique, le sevrage médicamenteux est un pré-requis pour pouvoir espérer une quelconque efficacité des traitements de fond qui doivent néanmoins être instaurés dès le début. Différents schémas thérapeutiques sont utilisés pour réaliser le sevrage et varient selon les centres. La majorité des patients peuvent être traités en ambulatoire à condition d'assurer un soutien psychologique efficace et de ne pas négliger de traiter d'éventuelles affections co-morbides, dont surtout la dépression.

RÉFÉRENCES

- Peters GA, Horton BT.— Headache; with special reference to the excessive use of ergotamine tartrate and dihydroergotamine. *J Lab Clin Med*, 1950, **36**, 972-973.
- Isler H.— Treatment of analgesic-induced headache. *Ther Umsch*, 1986, **43**, 221-225.
- Mathew NT, Stubbs E, Nigam MP.— Transformation of episodic migraine into daily headache : analysis of factors. *Headache*, 1982, **22**, 66-68.
- Schoenen J, Lenarduzzi P, Sianard-Gainko J.— Chronic headaches associated with analgesics and/or ergotamine abuse : a clinical survey of 434 consecutive out-patients. In "New Advances in Headache Research". Clifford Rose F., ed. Smith-Gordon, 1989, 255-259.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, et al.— Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics ? *Headache*, 2003, **43**, 179-190.
- Limmroth V, Katsarava Z.— Medication overuse headache. *Curr Opin Neurol*, 2004, **17**, 301-306.
- Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, et al.— Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*, 2005, **25**, 12-15.
- The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia*, 2004, **24**, Suppl 1, 1-160.
- Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, et al.— Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain*, 2003, **102**, 143-149.
- Diener HC, Limmroth V.— Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*, 2004, **3**, 475-483.
- Colas R, Munoz P, Temprano R, et al.— Chronic daily headache with analgesic overuse : epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*, 2004, **62**, 1338-1342.
- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al.— Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre – clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*, 2004, **24**, 483-490.
- Turunen JH, Mantyselka PT, Kumpusalo EA, et al.— Frequent analgesic use at population level: prevalence and patterns of use. *Pain*, 2005, **115**, 374-381.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al.— Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache: the Head-HUNT Study. *Neurology*, 2003, **61**, 160-164.
- Katsarava Z, Limmroth V, Finke M, et al.— Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: a 1-year prospective study. *Neurology*, 2003, **60**, 1682-1683.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al.— Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology*, 2002, **59**, 1011-1014.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, et al.— Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*, 2001, **57**, 1694-1698.
- Lance F, Parkes C, Wilkinson M.— Does analgesic abuse cause headaches de novo ? *Headache*, 1988, **28**, 61-62.
- Fusco BM, Colantoni O, Giacobazzo M.— Alteration of central excitation circuits in chronic headache and analgesic misuse. *Headache*, 1997, **37**, 486-491.
- Siniatchkin M, Gerber W-D, Kropp P, et al.— Contingent negative variation in patients with chronic daily headache. *Cephalalgia*, 1998, **18**, 565-569.

21. Srikiatkachorn A, Govitrapong P, Limthavon C.— Up-regulation of 5-HT₂ receptor: a possible mechanism of transformed migraine. *Headache*, 1994, **34**, 8-11.
22. Nicolodi M, Del Bianco PL, Sicuteri F.— Modulation of excitatory amino acids pathway: a possible therapeutic approach to chronic daily headache associated with analgesic drugs abuse. *Int J Clin Pharmacol Res*, 1997, **17**, 97-100.
23. Anselmi B, Tarquini R, Panconesi A, et al.— Serum beta-endorphin increase after intravenous histamine treatment of chronic daily headache. *Recenti Prog Med*, 1997, **88**, 321-324.
24. Schoenen J, Malais P, Dresse A.— Urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) in headache patients : clinical relations. *Cephalalgia*, 1987, **7**, Suppl. 6, 29-31.
25. Verri AP, Proietti Cecchini A, Galli C, et al.— Psychiatric comorbidity in chronic daily headache. *Cephalalgia*, 1998, **18**, Suppl 21, 45-49.
26. Merikangas KR, Rish NJ, Merikangas JR, et al.— Migraine and depression: association and familial transmission. *J Psychiatr Res*, 1988, **22**, 119-129.
27. Breslau N, Davis GC.— Migraine, physical health and psychiatric disorder: a prospective epidemiologic study of young adults. *J Psychiatr Res*, 1993, **27**, 211-221.
28. Radat F, Swendsen J.— Psychiatric comorbidity in migraine : a review. *Cephalalgia*, 2005, **25**, 165-178.
29. Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, et al.— Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain*, 2005, **119**, 49-55.
30. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al.— Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*, 2006, **129**, 543-550.
31. Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, et al.— Unilateralized decrease in thalamic activity observed in patients with chronic neuropathic pain. *Pain*, 1995, **63**, 55-64.
32. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ.— The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 2004, **47**, 3-13.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr Jean Schoenen, Service Universitaire de Neurologie,
Hôpital de la Citadelle, Blvd du 12ème de Ligne
1, 4000 Liège, Belgique
Email: jschoenen@ulg.ac.be