



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations

Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'algie vasculaire de la face

French guidelines for diagnosis and treatment of cluster headache (French Headache Society)

A. Donnet^{a,*,b}, G. Demarquay^c, A. Ducros^d, G. Geraud^e, P. Giraud^f,
E. Guegan-Massardier^g, C. Lucas^h, M. Navezⁱ, D. Valade^j, M. Lanteri-Minet^{b,k}

^a Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital Timone, boulevard Jean-Moulin, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France

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

^c Service de neurologie, hospices civils de Lyon, hôpital de la Croix-Rousse, 103, Grande-Rue-de-la-Croix-Rousse, 69004 Lyon, France

^d Service de neurologie, hôpital Gui-de-Chauliac, 80, avenue Augustin-Fliche, 34090 Montpellier, France

^e Service de neurologie, hôpital Rangueil, 1, avenue du Pr-Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex, France

^f Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, centre hospitalier Annecy, 1, avenue de l'Hôpital, Metz-Tessy, BP 90074, 74374 Pringy cedex, France

^g Service de neurologie, hôpital Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76000 Rouen, France

^h Service de neurologie, hôpital Salengro, avenue du Pr-Émile-Laine, 59037 Lille, France

ⁱ Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital Bellevue, CHU, pavillon 50, 42055 Saint-Étienne, France

^j Centre urgence céphalées, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

^k Département d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital Cimiez, bâtiment Mossa, 4, avenue Reine-Victoria, 06000 Nice, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 21 mars 2014

Accepté le 26 mars 2014

Mots clés :

Algie vasculaire de la face

Recommandations

Keywords:

Cluster headache

Guidelines

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : adonnet@ap-hm.fr (A. Donnet).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2014.03.016>

0035-3787/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Préambule

1.1. Demandeur

Ces recommandations ont été élaborées à la demande de la Société française d'étude des migraines et des céphalées (SFEMC).

1.2. Thème des recommandations

Les recommandations concernent le diagnostic et la prise en charge de l'algie vasculaire de la face.

1.3. Patients concernés

Les recommandations concernent les patients adultes.

1.4. Professionnels concernés

Les recommandations sont destinées aux professionnels impliqués dans la prise en charge des patients présentant une algie vasculaire de la face : médecins généralistes et spécialistes, pharmaciens d'officine.

1.5. Grade des recommandations et méthodologie de travail

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

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

En l'absence de précisions, les recommandations proposées sont fondées sur un accord professionnel entre les membres du groupe de travail.

L'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles. L'absence de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

Ces recommandations ont été réalisées par la SFEMC, en respectant la méthodologie AGREE. Les axes de travail ont été ainsi répartis au sein du groupe de travail :

- définition – épidémiologie – retentissement (Geneviève Demarquay – Evelyne Guegan – Massardier) ;
- diagnostic positif et différentiel-dépistage (questionnaires) (Malou Navez – Pierric Giraud) ;

- traitements de la crise (Anne Ducros – Christian Lucas) ;
- traitements transitionnels (Dominique Valade) ;
- traitements de fond (Anne Donnet – Gilles Géraud) ;
- traitements des formes réfractaires (Michel Lanteri – Minet).

Un groupe de lecture composé de membres de la SFEMC et de professionnels de santé indépendants de cette société (notamment de médecins généralistes pratiquant en exercice libéral, de pharmaciens) et de membres d'association de patients a été constitué.

2. Algie vasculaire de la face

2.1. Définitions et épidémiologie

2.1.1. Définition

L'algie vasculaire de la face (AVF) est une céphalée primaire appartenant aux céphalées trigémino-autonomiques (CTA) regroupées au sein du troisième groupe de la classification internationale des céphalées ICDH [1]. Les CTA sont caractérisées par une céphalée unilatérale, associée à des signes d'hyperactivité parasymphatiques homolatéraux [2].

Bien que considérée comme une maladie orpheline, l'AVF est la plus fréquente des CTA. Elle se caractérise par des crises douloureuses stéréotypées, d'intensité sévère à très sévère, qui durent de 15 à 180 minutes. Elles ont une stricte latéralisation, une topographie le plus souvent périorbitaire et/ou temporale et sont associées à des signes dysautonomiques homolatéraux, qui traduisent toujours une hyperactivité parasymphatique et parfois une hypoactivité sympathique. Ces crises, qui s'accompagnent d'une agitation motrice, se répètent quasi-quotidiennement, voire pluri-quotidiennement, parfois avec une périodicité circadienne, les crises survenant tous les jours aux mêmes horaires. L'AVF est le plus souvent épisodique, la maladie s'exprimant avec une périodicité circannuelle, caractérisée par l'alternance de périodes douloureuses avec répétition des crises, et de périodes de rémission sans aucune crise. Plus rarement, l'AVF est chronique, la maladie se caractérisant, pendant au moins une année, par l'absence de rémission ou des rémissions de durée inférieure à un mois [1]. Les critères diagnostiques de la classification internationale des céphalées sont présentés dans l'Encadré 1 [1].

L'AVF est considérée comme le modèle des CTA. Ses mécanismes physiopathologiques ont été précisés, sans être totalement élucidés [3]. La crise d'AVF est expliquée par une activation du système trigémino-vasculaire, qui induit une vasodilatation. Une activation réflexe du système parasymphatique s'y associe et entraîne les principaux signes dysautonomiques, ainsi qu'une majoration de la vasodilatation. La répétition périodique des crises est, quant à elle, supposée impliquer un dysfonctionnement hypothalamique, dont l'origine est à ce jour inconnue.

L'AVF est la plus fréquente des céphalées trigémino-autonomiques.

2.1.2. Épidémiologie

2.1.2.1. *Prévalence et incidence.* Une méta-analyse a estimé la prévalence vie entière de l'AVF à 124/100 000 [IC₉₅ % 101-151] et

Encadré 1. Critères diagnostiques de l'algie vasculaire de la face (AVF) selon l'ICHD-3β.

Critères généraux de l'AVF (code IHS 3.1)

- A. Au moins 5 crises réunissant les critères B à D
- B. Douleur unilatérale sévère à très sévère, orbitaire, supra-orbitaire et/ou temporale durant 15 à 180 minutes sans traitement
- C. La céphalée est associée à au moins un des signes suivant
1. Au moins un des signes ou symptômes suivants survenant du côté de la douleur
 - (a) Injection conjonctivale et/ou larmoiement
 - (b) Congestion nasale et/ou rhinorrhée
 - (c) Œdème palpébral
 - (d) Sudation du front et de la face
 - (e) Rougeur du front et de la face
 - (f) Sensation de plénitude de l'oreille
 - (g) Myosis et/ou ptosis
 2. Sensation d'impatience ou agitation motrice
- D. La fréquence des crises varie de 1 crise, un jour sur deux, à 8 crises par jour pendant plus de la moitié des périodes actives de la maladie
- E. Ne correspondant pas mieux à un autre diagnostic de l'ICHD-3

Critères des formes épisodiques et chroniques de l'AVF

AVF épisodique (code 3.1.1)

- A. Crises répondant aux critères 3.1 de l'AVF et survenant par périodes
- B. Au moins deux périodes durant de 7 jours à 1 an (sans traitement) et séparées par une rémission durant \geq 1 mois
- ##### AVF chronique (code 3.1.2)

- A. Crises répondant aux critères 3.1 de l'AVF
- B. Survenant sans rémission ou avec des rémissions durant $<$ 1 mois pendant au moins 1 an

Headache Classification Committee, 2013 [1].

sa prévalence annuelle à 53/100 000 [IC₉₅ % 26-95] (grade B) ; son incidence de l'AVF a été estimée entre 2 et 10/100 000 (grade B) [4]. En 2009, une étude réalisée en Géorgie en population générale à partir d'entretiens directs de la population a rapporté une prévalence vie entière de 87/100 000 [IC₉₅ % $<$ 258] (grade B) [5]. Cette prévalence apparaît stable dans le temps et permet d'estimer qu'un sujet sur 1000 de la population générale serait porteur d'AVF (AP).

L'AVF touche un sujet sur 1000 dans la population générale adulte.

2.1.2.2. *Distribution selon le sexe et l'âge.* L'AVF affecte principalement les sujets de sexe masculin. Le ratio homme/femme est de 4,3, la prédominance masculine étant plus marquée dans les formes chroniques (15/0 pour les formes chroniques et 3,8 pour les formes épisodiques) (grade B) [4]. Une diminution de cette prédominance masculine a été discutée et mise sur le compte d'une augmentation du tabagisme féminin (grade C) [6]. Elle pourrait cependant simplement résulter d'une meilleure reconnaissance de l'AVF chez les femmes [7].

L'AVF est une maladie de l'adulte jeune. Une étude américaine sur 1134 sujets avec un diagnostic d'AVF confirmé par un neurologue a montré que l'AVF débute entre 20 et 40 ans dans 50 % des cas et avant l'âge de 20 ans dans 35 % (grade B) [8]. Le début de l'AVF chez la femme se fait avec deux

pics de fréquence : un plus précoce que chez l'homme et un second après l'âge de 50 ans (grade B) [9,10].

L'AVF prédomine chez l'homme jeune.

2.1.2.3. *Facteurs de risque.* Une association entre AVF et traumatismes crâniens a été évoquée, mais la réalité du lien reste discutée (grade C) [11].

Une association entre AVF et tabagisme a été suggérée en 1974 [12] et a été confortée depuis par plusieurs études [13]. Un tabagisme (actif ou stoppé) est noté chez près de trois quarts des patients nord-américains souffrant d'AVF (grade B) [8] et des données également nord-américaines ont même suggéré qu'un tabagisme passif puisse être un facteur de risque de l'AVF (grade C) [14]. L'arrêt du tabac n'a pas démontré d'impact sur une évolution favorable de la maladie [8]. Une consommation excessive d'alcool était antérieurement considérée comme un facteur de risque de l'AVF, mais les données les plus récentes ne l'ont pas confirmé, d'autant qu'un nombre important de patients souffrant d'AVF en période douloureuse évite la consommation d'alcool, cette dernière pouvant déclencher les crises (grade C) [13]. Récemment, une consommation régulière ou occasionnelle de drogues illicites, comme le cannabis et la cocaïne, a également été décrite comme plus importante chez les hommes souffrant d'AVF (grade C) [15]. Des données similaires ont été rapportées en France concernant le cannabis (grade C) [16].

Au plan épidémiologique, il existe une forte association entre l'AVF et tabagisme.

2.1.2.4. *Comorbidité psychiatrique.* Les patients souffrant d'AVF ont un risque de présenter une dépression 5,6 fois supérieure à la population générale (grade B) [17]. Dans une étude nord-américaine, 55 % des sujets souffrant d'AVF alléguaient avoir eu des idées suicidaires (grade B) [8]. Une étude prospective, multicentrique, ayant concerné un faible effectif de patients a montré que les symptômes dépressifs concernaient principalement la forme chronique de l'AVF (grade B) [18]. Les données disponibles ne permettent pas de trancher entre une authentique comorbidité et un retentissement émotionnel de la maladie.

Des symptômes dépressifs et des idées suicidaires sont fréquents au cours de l'AVF notamment dans sa forme chronique.

2.1.2.5. *Retentissement individuel et sociétal.* Une étude ayant concerné 100 patients souffrant d'AVF pris en charge consécutivement dans un centre tertiaire a montré que 96 % des patients souffrant d'AVF alléguaient des modifications de leur mode de vie en rapport avec l'AVF (grade C) [19]. Ces données sont à rapprocher de l'importante altération de la qualité de vie mise en évidence au travers de l'échelle SF-36 chez 56 patients souffrant d'AVF et suivis en centre tertiaire (grade C) [20]. Les patients souffrant d'AVF chronique et d'AVF épisodique en période active ont une perte de productivité plus importante que les patients souffrant d'AVF en dehors des périodes douloureuses et que les migraineux (grade C) [18]. Dans une étude mono-centrique de 179 patients suivis dans un centre tertiaire allemand, les coûts directs moyens sur 6 mois ont été estimés à 5963 € et sont apparus corrélés positivement à la fréquence des crises (grade C) [21]. Ce même travail a

montré que 13,4 % de ces patients étaient dans l'incapacité de travailler [21]. Cet impact professionnel a été également mis en évidence au Danemark avec 30 % d'absentéisme professionnel chez les patients souffrant d'AVF (grade C) [19] et aux États-Unis avec près de 20 % des patients souffrant d'AVF déclarant une perte d'emploi secondaire à leur maladie (grade C) [8].

L'AVF est responsable d'une altération de la qualité de vie et d'une perte de productivité professionnelle.

2.2. Diagnostic

Le diagnostic d'AVF est posé dès le début de la maladie dans moins de 25 % des cas (grade B) [8,22]. Si le retard diagnostique reste encore inacceptable pour de nombreux patients, des données attestent néanmoins d'une amélioration de la performance diagnostique sur les cinquante dernières années (grade C) [23].

2.2.1. Reconnaître l'algie vasculaire de la face (AVF) dans sa forme typique

Le diagnostic positif de l'AVF repose sur les critères diagnostiques de la classification internationale des céphalées dans sa troisième édition version β (AP) qui sont rappelés dans l'Encadré 1 [1].

Ces critères n'ont guère été modifiés dans les éditions successives de la classification internationale des céphalées. La deuxième édition a fait apparaître la notion d'agitation motrice lors de la crise et a mieux défini la forme chronique en considérant une période active d'une année et des phases de rémission ne devant pas être égale ou supérieure à un mois [24]. La troisième édition dans sa version β a précisé les signes dysautonomiques et ajouté, à l'agitation motrice, la notion d'impatience [1].

Seuls les critères ICDH1 [25] ont été évalués dans une étude qui a concerné 1452 patients souffrant d'AVF [26]. Cette étude a montré que 80 % des patients répondaient à l'ensemble de ces critères. Les 20 % restant présentaient notamment une durée de crises supérieure à 3 heures ou une fréquence inférieure à une crise tous les deux jours [26]. Aucun travail équivalent n'a été entrepris pour tester les critères de la deuxième édition [24] et ceux de la 3^e édition version β [1].

La présentation clinique de l'AVF a pu être précisée par trois séries prospectives réalisées dans des centres tertiaires au Royaume-Uni [23] en Allemagne [27] et en France [28]. Ces séries confirment la stricte latéralité des crises chez plus de 90 % des patients, avec un maximum périorbitaire et/ou temporal. La douleur très sévère est décrite comme « un pieu... » ou « un fer rouge enfoncé dans l'œil ». Elle est associée à des signes dysautonomiques dont les plus fréquents témoignent d'une hyperactivité parasympathique (larmolement, érythème conjonctival, obstruction nasale, rhinorrhée). Ces crises qui s'accompagnent dans trois quarts des cas d'une agitation motrice (très différente du comportement de repli qu'adoptent les migraineux en crise) ont, sans traitement, une durée minimale moyenne de 70 minutes et une durée maximale en moyenne de 160 minutes. Elles surviennent volontiers la nuit réveillant le patient et se répètent de façon pluriquotidienne, le nombre maximal de crises étant en moyenne de 4 à 5 par jour. Dans l'AVF épisodique, les périodes douloureuses durent le plus souvent de 6 à 12 semaines et

surviennent une fois (parfois deux) par an, la fin du printemps et de l'automne étant les moments de l'année au cours desquels ces périodes douloureuses surviennent le plus souvent. Enfin, ces séries ont confirmé que la forme chronique concernait 15 à 20 % des patients souffrant d'AVF.

Le diagnostic d'AVF épisodique ou chronique repose sur les critères diagnostiques de la classification internationale des céphalées.

2.2.2. Connaître les formes cliniques de l'algie vasculaire de la face (AVF)

Des crises indolores avec uniquement des signes dysautonomiques ont été décrites [29]. Comparées aux crises douloureuses, les crises sont plus brèves (moins de 15 minutes) et moins fréquentes [30]. Ces crises peuvent être isolées ou associées à des crises douloureuses [29,31,32]. A contrario, il a été décrit des crises douloureuses sans signes dysautonomiques [33]. Ces crises seraient de moindre intensité que les crises avec signes dysautonomiques [34]. Enfin, lorsqu'il est présent, le syndrome de Claude-Bernard Horner partiel, témoignant d'une hypoactivité sympathique, peut persister entre deux crises lors d'une période douloureuse [35].

Les signes dysautonomiques ne sont pas spécifiques de l'AVF et des CTA, puisqu'ils peuvent survenir également au cours des crises migraineuses sachant qu'ils sont alors plus volontiers bilatéraux et d'intensité moindre que ceux des crises d'AVF [36].

D'autres formes cliniques se traduisent par la présence de manifestations cliniques habituellement observées chez les migraineux. Certains patients souffrant d'AVF allèguent des prodromes, notamment des troubles de l'humeur ou de la concentration [28]. De même, des signes d'accompagnement, tels des nausées, voire des vomissements ou une hyperesthésie sensorielle visuelle et auditive, peuvent être observés au cours des crises d'AVF [29,31]. Cette photophobie est le plus souvent homolatérale à la douleur [37]. Ces signes d'accompagnement de la lignée migraineuse seraient plus fréquents chez les femmes que chez les hommes souffrant d'AVF [9]. Leur existence est souvent responsable d'un retard de diagnostic [22]. Enfin, la survenue d'une aura, notamment visuelle, est également possible lors de la crise d'AVF [23,28,37,38].

Les crises d'AVF peuvent parfois être accompagnées de symptômes migraineux (prodromes, signes digestifs, hyperesthésie sensorielle, aura).

Si la forme typique est très majoritairement strictement latéralisée, des crises à bascule surviennent chez environ 15 % des patients souffrant d'AVF [39]. Ce changement de côté peut survenir au cours de l'AVF épisodique, au sein d'une même période douloureuse ou d'une période douloureuse à l'autre. Ces formes ne semblent pas plus fréquentes dans la forme chronique [23,40] que dans la forme épisodique [41]. Par contre, un fond douloureux entre les crises semble propre à la forme chronique de l'AVF [42] et a été mis en évidence chez plus de la moitié des patients des séries les plus récentes [28].

Chez 15 % des patients, les crises peuvent changer de côté. Dans la forme chronique, un fond douloureux persistant entre deux crises est fréquent.

La forme épisodique et la forme chronique de l'AVF peuvent affecter un même sujet à différents moments de sa vie. La forme chronique d'emblée était antérieurement

considérée comme différente de la forme chronique secondaire à l'évolution d'une forme épisodique [43], mais l'absence de différence clinique entre ces deux types d'AVF chronique [28] justifie leur suppression en tant qu'entités nosographiques de la classification internationale des céphalées [1,24]. Au-delà de son profil temporel, caractérisé par des rémissions d'une durée inférieure à un mois ou l'absence de rémission, la forme chronique d'AVF se distingue par : une plus grande comorbidité dépressive [18], l'existence d'un fond douloureux entre les crises [28] et une plus grande résistance thérapeutique [44]. Des travaux ont essayé d'identifier les facteurs prédictifs du passage d'une forme à l'autre [44]. Ainsi, ont été suggérés comme facteur de risque du passage d'une forme épisodique vers une forme chronique : une évolution prolongée, un début à un âge tardif, le sexe masculin, des périodes douloureuses de longue durée associées à des périodes de rémission de courte durée, la survenue de plus d'une période douloureuse par an et la survenue de fréquentes crises sporadiques en dehors des périodes douloureuses. De même, ont été suggérés comme des facteurs prédictifs de transformation d'une forme chronique en forme épisodique : l'utilisation d'un traitement prophylactique, le début à un âge jeune, une évolution prolongée et le sexe masculin. L'identification de ces facteurs pourrait avoir une importance majeure dans la stratégie thérapeutique face à un patient souffrant d'AVF [44].

Les facteurs prédictifs du passage d'une forme épisodique à une forme chronique chez un même patient n'ont pas été clairement identifiés.

En dépit des données épidémiologiques attestant d'une très grande prédominance chez l'adulte jeune, il est important d'insister sur l'existence d'AVF chez l'enfant et le sujet âgé. Ainsi, bien que rare, l'AVF est possible chez l'enfant dès 5 ans [45], la présentation clinique étant identique à celle de l'adulte [46]. Au-delà des AVF survenant après 50 ans, notamment chez la femme [10], l'apparition d'une authentique AVF chez des sujets âgés de plus de 65 ans est possible, mais elle reste exceptionnelle [47]. Du fait de leur rareté, les AVF apparaissant aux âges extrêmes de la vie doit être considérées avec une grande vigilance diagnostique, afin d'écartier une céphalée secondaire.

L'impact de la grossesse sur l'AVF est variable : une majorité de femmes (52 %) déclarant une amélioration de l'AVF, 35 % une absence d'impact et 13 % une aggravation. Cinquante-huit pour cent des femmes n'ont pas de répercussion de la ménopause sur leur AVF [9].

Les AVF débutant chez l'enfant ou le sujet de plus de 50 ans existent, mais elles doivent toujours être considérées avec une grande vigilance diagnostique, afin d'écartier une céphalée secondaire.

2.2.3. Éliminer une « algie vasculaire de la face (AVF) » secondaire

Des pathologies vasculaires, tumorales, infectieuses ou inflammatoires peuvent parfois s'exprimer par des céphalées ayant une sémiologie évocatrice d'AVF [48]. Les observations rapportées concernant en particulier des lésions vasculaires, et notamment des dissections carotidiennes, ainsi que des tumeurs sellaires et parasellaires [49]. Cette possibilité doit toujours rester présente à l'esprit considérant que, pour la

moitié des observations rapportées, les patients présentaient tous les critères requis pour poser le diagnostic de l'AVF [50]. Elle doit être d'autant plus présente à l'esprit que le patient allègue un début des crises après 40 ans [50] (Encadré 1).

L'AVF est une céphalée primaire, mais des formes secondaires sont possibles.

L'existence d'« AVF secondaires » a conduit à discuter la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale chez tout patient souffrant d'AVF. Aucune donnée factuelle n'est disponible quant à la performance diagnostique d'une telle attitude et son coût-efficacité. Néanmoins, il existe un consensus pour considérer une telle approche comme justifiée (AP) [51]. L'examen de première intention doit être une imagerie encéphalique par résonance magnétique (AP) [50]. **En dehors de situations d'urgence, une IRM encéphalique doit avoir été réalisée chez tout patient souffrant d'une AVF.**

En fonction du contexte clinique, notamment lors des premières crises, l'IRM encéphalique pourra être complétée par des coupes centrées sur l'hypophyse et par une angiographie cérébrale et cervicale par résonance magnétique ou angioscanner (AP) [49].

Devant toute première crise d'AVF, une IRM encéphalique et une angiographie cérébrale et cervicale par ARM ou angioscanner doivent être faites. Le degré de l'urgence sera à discuter en fonction du contexte.

2.2.4. Distinguer l'algie vasculaire de la face (AVF) des autres céphalées primaires et de la névralgie faciale

Cette étape diagnostique concerne essentiellement les autres CTA qui s'expriment par une hémicrânie évoluant par crises de courte durée, associée à une dysautonomie focale homolatérale [52]. Ces autres CTA sont l'hémicrânie paroxystique (épisodique ou chronique), le SUNCT (*short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing*) le SUNA (*short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic features*) et l'hémicrânie continua. Leur diagnostic repose sur les critères de la classification internationale des céphalées (AP) [1]. Ces autres CTA se différencient de l'AVF par des crises de durée plus courte mais de plus grande fréquence, par l'absence de périodicité circadienne et circannuelle ainsi que par une réponse thérapeutique différente avec notamment une sensibilité à l'indométacine pour certaines d'entre elles (Tableau 1).

Le diagnostic différentiel avec la crise migraineuse est le plus souvent aisé, même si la crise d'AVF peut s'accompagner de nausées et de phono-phobies [29,31,37]. La crise de migraine est moins sévère, mais de plus longue durée (AP) [1]. Les signes dysautonomiques [36] sont le plus souvent bilatéraux et moins intenses lorsqu'ils sont présents au cours de la crise de migraine. Par ailleurs, lors de la crise migraineuse, le patient a une tendance au repli et non à l'agitation motrice caractéristique de la crise d'AVF [52].

Lorsque le patient souffrant d'AVF ne présente que des crises nocturnes, le diagnostic différentiel avec la céphalée hypnique est le plus souvent aisé (AP) [53]. Elle survient habituellement après 50 ans, elle est d'intensité légère à modérée, ne s'accompagne jamais d'une dysautonomie au premier plan et, si elle impose un lever, elle ne s'accompagne pas d'une agitation motrice.

Tableau 1 – Comparaison entre algie vasculaire de la face (AVF) et autres céphalées trigémino-autonomiques (CTA).

	AVF	Hémicrânie paroxystique	SUNCT/SUNA	Hemicrania continua
Sex-ratio (H/F)	3 : 1	1 : 1	1,5/1	1 : 1
Tonalité de la douleur	Pointe acérée Poignard Pulsation	Pointe acérée Poignard Pulsation	Électricité Poignard	Poignard
Sévérité de la douleur	Très sévère	Très sévère	Sévère	Sévère
Topographie de la douleur	V1 > C2 > V2 > V3	V1 > C2 > V2 > V3	V1 > C2 > V2 > V3	V1 > C2 > V2 > V3
Durée des crises	15–180 min	2–30 min	1–600 s	Continue avec paroxysmes
Fréquence des crises	1 j sur 2 à 8/j	1–40/j (> 5/j la moitié du temps)	3–200/j (plus d'1 par jour la moitié du temps)	5–12/j
Dysautonomie	Oui	Oui	Oui	Oui pendant les paroxysmes
Agitation	Oui	Oui	±	±
Périodicités	Oui	Non	Non	Non
Réponse à l'indométacine	±	Totale	Non	Totale

SUNCT : *short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing* ; SUNA : *short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic features*.

Le diagnostic différentiel avec la névralgie essentielle du trijumeau est également aisé (AP) [54]. Cette dernière survient le plus souvent après 50 ans et se traduit par des accès très brefs qui se répètent en salves douloureuses de quelques minutes. Lors des accès, la douleur siège essentiellement dans les territoires du V2 et du V3 ; les signes dysautonomiques, lorsqu'ils sont présents, sont de très faible intensité et ne surviennent qu'en fin de salve douloureuse. Enfin, la névralgie essentielle du trijumeau se caractérise par la présence de zones gâchettes cutanées et endo-buccales, dont la stimulation déclenche les accès douloureux.

Une AVF secondaire étant éliminée, le diagnostic différentiel concerne les autres céphalées primaires et essentiellement les autres céphalées trigémino-autonomiques.

2.3. Dépistage de l'algie vasculaire de la face (AVF)

Le dépistage de l'AVF en soins primaires par des auto-questionnaires a été envisagé. La première initiative de cet ordre a été italienne avec le développement d'un auto-questionnaire qui comportait 12 questions relatives aux critères de la deuxième édition de la classification internationale des céphalées et 3 autres questions relatives à d'autres caractéristiques de l'AVF comme la fréquence des crises nocturnes ou la réponse au vérapamil ou au lithium [55]. L'association la plus discriminante pour dépister l'AVF était le caractère unilatéral de la douleur associé à au moins cinq des sept caractéristiques suivantes : douleur sévère, topographie orbito-temporale et/ou maxillaire, durée inférieure à 3–4 heures, la fréquence des crises, la récurrence quotidienne des crises, l'existence d'une rhinorrhée et l'existence d'une agitation motrice (grade B) [55]. La deuxième initiative de cet ordre a été française avec le développement d'un auto-questionnaire plus court afin que sa passation soit plus rapide [56]. Cet auto-questionnaire s'est ainsi limité à seulement 3 critères de la seconde édition de la classification internationale des céphalées : stricte unilatéralité, durée des crises inférieure à 3 heures et érythème conjonctival et/ou larmolement unilatéral. L'association des questions portant sur la durée des crises et les signes dysautonomiques oculaires est

apparue comme la plus performante, une réponse positive à ces deux questions permettant de dépister l'AVF avec une sensibilité de 81,1 % et une spécificité de 100 % (grade B) [56]. L'auto-questionnaire français ainsi que l'italien ont cependant le défaut d'avoir été validés sur des effectifs de patients suivis en centre tertiaire et de ne pas avoir été évalués sur des populations moins sélectionnées alors que ces questionnaires de dépistage sont censés être utilisés en soins primaires et même en population générale dans le cadre des études épidémiologiques. Ainsi, un questionnaire générique allemand visant à dépister les grands types de céphalées primaires à partir des critères de la deuxième édition de la classification internationale des céphalées et validé sur un effectif de patients sélectionnés en centre tertiaire (grade B) [57] s'est avéré inopérant pour dépister les CTA (dont l'AVF) en population générale (grade B) [58]. Par contre, un travail hollandais récent a développé un auto-questionnaire de dépistage de l'AVF en considérant d'emblée une population moins sélectionnée recrutée à partir d'un site Internet dédié [59]. À partir des réponses à un premier questionnaire composé de 142 items, 9 items ont été sélectionnés sur leurs qualités métrologiques (notamment une valeur prédictive positive > 90 %) en termes de diagnostic de l'AVF. Une analyse en régression a permis de montrer que trois de ces items contribuaient de façon significative et indépendante au diagnostic d'AVF : une durée des crises sans traitement de 15 à 180 minutes, une période libre de toute douleur durant de 4 mois à 3 ans et le sexe masculin, ces trois items constituant l'auto-questionnaire que les auteurs ont dénommé QATCH (pour Quick AscerTainment of Cluster Headache) (grade A) [59].

2.4. Traitements de l'algie vasculaire de la face (AVF)

2.4.1. Traitements de la crise d'algie vasculaire de la face (AVF)

2.4.1.1. *Triptans*. Les triptans suivants ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de la crise d'AVF, le critère d'efficacité étant le soulagement (diminution de l'intensité céphalalgique à un niveau léger ou la disparition de la céphalée) à 15 minutes ou à 30 minutes [60].

Le sumatriptan sous-cutané (SC) 6 mg a une efficacité démontrée avec un soulagement à 15 minutes. Deux études thérapeutiques contrôlées ont montré la supériorité du sumatriptan SC 6 mg sur le placebo (grade A) [61,62]. Dans ces essais thérapeutiques, près de 75 % des patients ont obtenu un soulagement total en 20 minutes (grade A). L'efficacité portait sur la céphalée et sur les symptômes dysautonomiques (grade A). Dans ces études, la sécurité d'emploi et la tolérance ont été bonnes, les principaux effets indésirables (EI) étant les douleurs thoraciques et les paresthésies distales. Cette efficacité et cette bonne tolérance ont été confirmées en pratique clinique (AP). L'effet est souvent plus rapide, permettant de contrôler la crise en 5 à 10 minutes (AP). Des doses de moins de 6 mg (3 mg et 2 mg) peuvent également être efficaces (grade C) [63]. En l'absence de contre-indications (pathologies cardio- et neurovasculaires, l'hypertension artérielle non contrôlée, allergie aux sulfamides), le sumatriptan est un traitement de première intention de la crise d'AVF. Si une première injection de sumatriptan n'est pas jugée efficace par le patient, il faudra, avant de conclure à l'inefficacité du sumatriptan SC, que le patient ait traité au moins trois crises avec des injections faites de manière correcte dès le début de la douleur (AP). Le sumatriptan SC 6 mg peut être utilisé quotidiennement sans apparition de tachyphylaxie ou d'effet rebond à l'arrêt [64,65]. Il est recommandé de ne pas utiliser plus de deux injections SC à 6 mg par 24 heures, et de respecter au moins 1 heure d'intervalle entre deux injections. Une utilisation au-delà de 3 injections SC à 6 mg par 24 heures a été cependant rapportée, sans EI [66]. Le sumatriptan SC doit être prescrit sur une ordonnance de médicament d'exception Cerfa n° 12708*02. Un générique est disponible.

Le sumatriptan SC 6 mg a une AMM dans le traitement de la crise d'algie vasculaire de la face et est un traitement de première intention dans le traitement de la crise d'AVF.

Le zolmitriptan spray nasal (SN) 5 et 10 mg a une efficacité démontrée avec un soulagement à 30 minutes. Deux essais randomisés ont montré la supériorité du zolmitriptan SN à 10 mg et à 5 mg versus placebo dans le soulagement de la céphalée en 30 minutes (grade A) [67,68]. Les EI les plus fréquents étaient : mauvais goût (22 %), gêne dans la narine (12 %) et somnolence (8 %). Le zolmitriptan SN 5 et 10 mg n'est pas disponible en France, mais dispose d'une AMM européenne dans le traitement de la crise d'AVF.

Le sumatriptan spray nasal (SN) 20 mg a également une efficacité démontrée avec un soulagement à 30 minutes. Un essai randomisé a montré la supériorité du sumatriptan SN 20 mg sur le placebo dans le soulagement de la céphalée à 30 minutes (grade A) [69]. L'EI le plus fréquent était un goût amer (21 % des patients). Le sumatriptan SN 20 mg a une AMM dans le traitement de la crise de migraine, mais pas dans celui de la crise d'AVF. Le sumatriptan SN 20 mg peut être proposé en traitement de la crise d'AVF, notamment aux patients ayant des crises de plus de 45 minutes, réticents aux injections ou intolérants envers le sumatriptan SC 6 mg (AP).

Le zolmitriptan oral, 5 et 10 mg a une efficacité démontrée avec un soulagement à 30 minutes. Un essai randomisé a montré la supériorité du zolmitriptan oral à 5 et 10 mg versus placebo dans le soulagement de la céphalée à 30 minutes (grade B) [70]. Les deux doses de zolmitriptan étaient supérieures au placebo chez les patients atteints d'AVF

épisodique, mais pas chez les patients atteints d'AVF chronique. Les EI les plus fréquents étaient : paresthésies, sensation de lourdeur, asthénie, nausée, vertige, et sensation de pression extra-thoracique. Le zolmitriptan oral à 5 mg et à 10 mg n'est pas disponible en France. Le zolmitriptan oral à 2,5 mg est disponible en France, a une AMM dans le traitement de la crise de migraine, mais pas dans celui de la crise d'AVF. Enfin, une récente analyse Cochrane recommande uniquement le sumatriptan SC et le zolmitriptan pernasal, ne laissant aucune place aux triptans par voie orale [71].

2.4.1.2. Oxygénothérapie. L'oxygène a été proposé dans les années 1950 pour la 1^{re} fois comme traitement de la crise d'AVF [72]. L'historique de l'utilisation de l'oxygène dans l'AVF a été détaillé en 2012 [73]. Le mécanisme d'action de l'oxygène reste discuté : action vasoconstrictrice ou action sur le système parasympathique [74]. Le 1^{er} essai méthodologiquement bien conduit a été réalisé par Kudrow en 1981 [75] avec utilisation au masque de 7 L/min d'oxygène pur pendant 15 minutes chez 52 patients vs administration sublinguale d'ergotamine chez 50 autres patients avec efficacité de l'oxygène dans 7 crises sur 10 chez 82 % des patients (70 % pour l'ergotamine) avec un délai d'action thérapeutique de 6 minutes (10 à 12 minutes pour l'ergotamine) et aucun effet indésirable de l'oxygène (grade B). En 2009, Cohen et al. [76] ont réalisé chez 109 patients une étude en double insu, randomisée, d'inhalation d'oxygène au masque à 12 L/min pendant 15 minutes sur 4 crises d'AVF vs inhalation d'air avec soulagement total à 15 minutes chez 78 % (IC à 95 % : 71–85 %) des patients sous oxygène vs 20 % sous air ambiant (IC à 95 % : 14–26 %) ($p < 0,001$) (grade A). Une petite étude de Rozen en 2004 [77] avait montré chez 3 patients non répondeurs à l'oxygène à 7 à 10 L/min, une réponse thérapeutique entre 14 et 15 L/min. Une large étude en population américaine sur 1134 patients AVF a montré une sous-utilisation de l'oxygène comme traitement de crise, une prescription trop souvent à faible débit, insuffisante pour calmer les crises, une efficacité quel que soit l'âge, le sexe, le nombre de crises par jour et la consommation tabagique, une meilleure réponse dans les AVF épisodiques que dans les AVF chroniques [78].

L'oxygénothérapie normobare au masque à haute concentration a une AMM en France dans le traitement de la crise d'AVF au débit de 7 à 10 L/min pendant 15 à 30 minutes. Il est recommandé de prescrire l'oxygène à un débit de 12 à 15 L/min, au masque pendant 15 à 20 minutes (AP). Avant de conclure à l'inefficacité de l'oxygène, le patient devra avoir traité au moins trois crises dès le début de la douleur avec un débit de 12 à 15 L/min pendant 30 minutes (AP).

La prescription doit mentionner les forfaits 28 et 29, qui sont spécifiques du traitement de la crise d'algie vasculaire de la face. Pour être pris en charge, ces forfaits doivent avoir été prescrits par un neurologue, un ORL ou dans une structure de prise en charge de la douleur chronique rebelle. Ces conditions s'appliquent aussi pour le renouvellement de la prescription. Une information du patient et de son entourage sur les règles de sécurité de l'oxygénothérapie est indispensable. Si la tolérance est correcte, il est souvent signalé un effet rebond, vécu par le patient comme un échec du traitement. Il peut être utile d'utiliser un humidificateur pour réduire la sécheresse des muqueuses induite par ce traitement.

L'oxygène a une AMM dans le traitement de la crise d'algie vasculaire de la face et est un traitement de première intention de la crise d'AVF. Il est recommandé de prescrire l'oxygène à un débit de 12 à 15 L/min, au masque à haute concentration pendant 15 à 20 minutes.

2.4.1.3. *Les autres traitements de crise.* Après la réalisation de deux petits essais cliniques contre placebo démontrant l'effet de l'octréotide dans l'AVF, Matharu et al. [79] ont réalisé un essai sur 46 patients démontrant la supériorité de l'octréotide 100 microg versus placebo (grade B). Outre son efficacité, l'intérêt de ce traitement de crise est qu'il n'est pas vasoconstricteur [79]. Cependant, en France, l'octréotide SC n'a pas d'AMM dans cette indication. Enfin, l'utilisation d'agents topiques par voie intranasale, en particulier de la lidocaïne a fait l'objet de publications anciennes et de méthodologie faible [80].

2.4.1.4. *Stratégie thérapeutique du traitement de crise.* Le choix du traitement de crise dépend du nombre de crises, des antécédents médicaux et du désir du patient. La stratégie recommandée est la suivante (AP). Si le patient a 2 crises/j ou moins, il est proposé d'utiliser le sumatriptan seul, l'oxygène seul, ou l'association de ces deux traitements. Si le patient a > 2 crises/j, il est proposé soit l'association sumatriptan et oxygène, soit l'oxygène seul. Il est recommandé de comptabiliser le nombre de prise quotidienne de triptan et/ou d'oxygène.

2.4.2. Prophylaxie transitionnelle

Il s'agit toujours d'interventions temporaires, de courte durée, visant à réduire rapidement la fréquence des crises, proposées soit en monothérapie, soit de façon concomitante avec la mise en place ou le maintien du traitement de fond.

2.4.2.1. La corticothérapie

2.4.2.1.1. *Orale.* Jammes en 1976 [81] fut un des premiers à utiliser cette méthode, chez 19 patients présentant une AVF ne répondant pas aux thérapies habituelles incluant le méthylsergide et l'ergotamine. Il s'agissait d'une étude en cross-over sans période de wash-out qui malheureusement ne précise pas le nombre absolu de patients sous-placebo. Sept des 19 patients soit 89 % recevant 20 mg/jour de prednisolone eurent en moyenne 10 jours sans douleur ($p = 0,03$) (grade C). Conjointement en 1978, deux autres études furent menées, d'une part, par Couch [82], puis Kudrow [83] avec 10 mg/jour à 80 mg/jour de prednisone, sur un groupe de patients comprenant 9 avec AVF épisodique et 10 avec AVF chronique. Les doses maximales de prednisone étaient maintenues sur 3 à 10 jours. Les réponses étaient similaires que l'AVF soit épisodique ou chronique et les meilleurs résultats furent obtenus avec des doses de prednisone supérieures à 40 mg/jour (grade C). Malgré ce bénéfice, les auteurs insistent sur la récurrence des crises lors de la réduction des doses de corticoïdes.

2.4.2.1.2. *Intraveineuse.* Après l'étude ouverte de Mir en 2003 [84] utilisant en ouvert des bolus intraveineux de méthylprednisolone, Antonaci en 2005 [85] a traité 13 patients au 8^e jour de leur période douloureuse par un bolus de méthylprednisolone à 30 mg/kg (grade C). Cette étude ouverte

a montré une efficacité des bolus IV de corticoïdes, mais a priori sans supériorité par rapport à la prednisolone par voie orale. Cette voie ne permet pas non plus de maintenir l'efficacité de manière durable.

2.4.2.1.3. *Injections du grand nerf grand occipital (NGO).* - L'injection sous-occipitale de corticoïdes est souvent assimilée à un bloc anesthésique du NGO, mais la plupart des études n'ont pas confirmé la réalité d'un tel bloc. Des 1984, Anthony [86] avait suggéré l'utilité de blocs du NGO dans le traitement de l'AVF. Depuis plusieurs études ont repris cette technique avec des produits et un nombre d'injections variable. En 2002, Perez [87] a fait une étude sur 14 patients dans laquelle il a réalisé une injection sous-occipitale ipsilatérale à la douleur en utilisant de la triamcinolone 40 mg et de la lidocaïne à 1 %. L'évaluation avait lieu une semaine après la réalisation du geste. Sur les 14 patients, 64 % ont eu une réponse avec une tolérance parfaite (grade C). D'autres études ouvertes utilisant l'association lidocaïne et méthylprednisolone ou prilocaïne et méthylprednisolone ont conduit à des résultats contradictoires [88,89].

Dans un premier essai randomisé incluant 23 patients (16 AVF épisodiques et 7 chroniques), 85 % des 13 patients ayant reçu une injection sous-occipitale de bétaméthasone et de lidocaïne 2 % n'avaient plus de crise à une semaine versus aucun des 10 patients ayant reçu une injection de solution saline et de lidocaïne à 2 % (grade B) [90]. Dans un deuxième essai en double insu, 43 patients ayant plus de 2 crises par jour (28 formes épisodiques et 15 chroniques) ont été randomisés pour recevoir 3 injections sous-occipitales de cortivazol ou de placebo, en plus de l'instauration ou du maintien d'une prophylaxie par vérapamil. Une réduction des crises à 2 ou moins par jour a été obtenue chez 20 des 21 patients du groupe cortivazol versus 12 des 22 patients du groupe placebo (OR = 14,5, IC 95 % 1,8 à 116,9 ; $p = 0,012$) (grade A) [91].

En 2012, Gantenbein [92] a analysé rétrospectivement l'efficacité et la sécurité de 121 injections sous-occipitales (béthaméthasone et lidocaïne à 2 %) chez 60 patients atteints d'AVF épisodique ou chronique ayant une moyenne de 3 crises par jour (grade C). Sur les 121 infiltrations, 54 (45 %) ont entraîné une réponse complète, 42 (35 %) une réponse partielle et 25 (20 %) ont été un échec. Divers EI transitoires ont été rapportés après 18 des 121 injections sous-occipitales, notamment des douleurs locales, des effets « stéroïdes » (œdème facial, insomnie, acné), des bradycardies et une syncope.

Cette technique est intéressante, mais son efficacité demande à être validée dans d'autres études vérifiant la réalité clinique du bloc, sa tolérance à moyen et long termes (en particulier le nombre optimal, ainsi que le nombre possible d'injections). Sa méthodologie devra être également précisée (technique, nombre d'injections).

2.4.2.2. *Dihydroergotamine injectable.* Deux études en ouvert ont étudié les effets de la dihydroergotamine intraveineuse sur les AVF réfractaires. La première est une étude portant sur 23 patients avec AVF épisodique et 31 avec AVF chronique hospitalisés pour les injections répétitives de dihydroergotamine (grade C) [93]. Tous les patients ont cessé d'avoir des crises après avoir reçu un nombre variable d'injections. À

3 mois de l'hospitalisation, plus de 90 % des patients épisodiques et 44 % des patients chroniques étaient toujours soulagés. La deuxième étude a évalué l'efficacité et la tolérance de la dihydroergotamine IV sur une série retrospective de 97 patients traités en 8 ans [94]. Cette étude a suggéré une efficacité de la DHE (soulagement total à 1 mois chez 63 % des 97 cas), avec une amélioration plus nette pour l'AVF épisodique. Les EI rapportés étaient : nausées, oppression thoracique, palpitations, crampes des membres inférieurs. Cette efficacité suggérée n'a cependant pas été confirmée par des études récentes.

2.4.2.3. La capsaïcine intranasale. Un essai, déjà ancien, a été conduit sur 51 patients et a permis d'obtenir une réduction de 50 % du nombre des crises [95]. Les effets indésirables étaient essentiellement la sensation de brûlure. La capsaïcine intranasale ne peut pas être utilisée en pratique courante, car elle n'est disponible que sous la forme de préparations magistrales.

2.4.2.4. Triptans en traitement préventif de l'algie vasculaire de la face (AVF). L'utilisation de triptans a été proposée à la place des corticoïdes en traitement de transition au début d'une période ou en prophylaxie brève pour les épisodes courts. Les résultats des études sont négatifs ou douteux.

2.4.2.4.1. Sumatriptan. Un essai randomisé n'a pas montré de supériorité du sumatriptan oral 100 mg trois fois par jour sur le placebo dans la réduction de la fréquence des crises d'AVF (grade A) [96]. Le sumatriptan oral n'est pas efficace en prévention de l'AVF.

2.4.2.4.2. Autres triptans. Dans une étude ouverte, l'élétriptan 40 mg deux fois par jour pendant six jours était associé à une réduction de 50 % des crises chez un tiers des patients, cependant ces répondeurs étaient tous traités par vérapamil alors que les non répondeurs n'avaient aucune autre prophylaxie [97]. Dans de petites études ouvertes, une réduction des crises a été observée avec du naratriptan 2,5 mg deux fois par jour [98,99]. Une réduction des crises a été observée avec le frovatriptan à 5 mg par jour chez des patients atteints d'AVF épisodique traités par vérapamil (étude rétrospective) et chez des patients atteints d'AVF chronique dans une petite étude ouverte [100]. Par la suite, un essai randomisé évaluant le frovatriptan 5 mg vs le placebo a dû être interrompu après l'inclusion de seulement onze patients au lieu des 80 attendus à treize mois [101]. L'efficacité de l'élétriptan 80 mg/jour, du naratriptan 5 mg/jour et du frovatriptan 5 mg/jour en prophylaxie de l'AVF est douteuse (grade C) et ces triptans contre-indiquent l'usage concomitant du sumatriptan SC 6 mg.

2.4.2.5. Blocs et attouchements du ganglion sphéno-palatin. Les blocs et attouchements du sphéno-palatin constituent une technique peu invasive, mais dont les modalités (nature du produit : cocaïne, lidocaïne, association triamcinolone et bupivacaïne ; techniques ; répétition des gestes) demandent une évaluation sur du long terme [102]. Les EI sont essentiellement l'épistaxis. Une difficulté majeure vis-à-vis de ce type d'approches est le petit nombre de praticiens formés à ce type de technique.

2.4.2.6. Stratégie du traitement transitionnel. Un traitement transitionnel peut être proposé dans deux situations (AP) :

- une période d'AVF épisodique avec un nombre de crises élevé (> 2 par jour depuis 3 jours), le temps d'atteindre une posologie efficace du traitement de fond ;
- une phase d'exacerbation d'AVF chronique avec un nombre de crises élevé (> 2 par jour depuis 3 jours).

Le traitement transitionnel repose sur la corticothérapie orale ou les injections sous-occipitales de corticoïde.

2.4.3. Traitements de fond

2.4.3.1. Considérations générales. L'évaluation des traitements de fond dans l'AVF est difficile en raison de la rareté de la pathologie, du petit nombre d'essais cliniques conduits, répondant à une méthodologie rigoureuse, et de la nécessité de distinguer AVF chronique et épisodique. Malgré les difficultés liées à cette pathologie, soulignées récemment par Pageler [101], il semble indispensable de mener dans l'AVF des essais cliniques avec une méthodologie de qualité, afin de pouvoir valider et stratifier les différentes approches thérapeutiques. Même si elles n'ont pas été actualisées depuis 1995, l'IHS a publié des recommandations méthodologiques pour la réalisation d'essais thérapeutiques contrôlés dans l'AVF [60].

2.4.3.2. Moyens pharmacologiques

2.4.3.2.1. Le vérapamil. Dans les années 1980, la théorie vasospastique en vogue à l'époque dans la physiopathologie de la migraine a conduit à étudier les inhibiteurs calciques, notamment le vérapamil, pour le traitement de fond de la migraine, puis de l'AVF. Ce traitement, classiquement utilisé par les cardiologues, a trouvé une place en neurologie à des doses supra-cardiologiques. Si le vérapamil est un inhibiteur calcique reconnu, son mode d'action, aux posologies utilisées dans l'AVF, n'est pas déterminé. Les doses de vérapamil utilisées dans le traitement prophylactique de l'AVF varient de 240 à 960 mg/j, la dose de 360 mg/j étant la seule à avoir démontré son efficacité dans le cadre d'un essai en double insu contre placebo dans l'AVF épisodique (grade B) [103]. Cette étude a porté sur 30 patients (15 recevant le vérapamil à la dose d'emblée de 360 mg/j et 15 le placebo). Quatre-vingt pour cent des patients étaient répondeurs dans le groupe vérapamil, la moitié répondant dès la première semaine de traitement, alors qu'aucun patient n'était répondeur dans le groupe placebo. La posologie du vérapamil peut être augmentée jusqu'à obtention d'une efficacité thérapeutique sous réserve d'une bonne tolérance, en particulier électrocardiographique, en raison du risque de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire [104]. Plusieurs protocoles d'augmentation des doses ont été proposés. Initialement, dans la forme épisodique, le vérapamil était débuté à la posologie de 240 à 360 mg/j, en privilégiant la forme à 120 mg, et avec une répartition de trois, voire quatre prises journalières, en cas de fortes doses [105]. L'étude de Leone et al. [103] utilisait d'emblée le vérapamil à 360 mg/j avec trois prises journalières. Suite aux publications sur les possibles anomalies électrocardiographiques, les recommandations pour la titration du vérapamil étaient de débiter à 80 mg 3 fois par jour et d'augmenter de 80 mg tous les 10 à 14 jours [106]. Cependant, une telle titration est problématique

en raison du temps nécessaire à atteindre une posologie efficace [107]. Le schéma suivant a été récemment proposé : début à une dose de 80 mg de vérapamil 3 fois par jour, et augmentation de la posologie quotidienne de 80 mg chaque semaine jusqu'à une posologie de 480 mg/j. Au-delà de 480 mg, une augmentation de la posologie quotidienne de 80 mg tous les 15 jours doit être proposée afin d'avoir un recul conséquent sur l'augmentation des doses [107]. D'autres équipes proposent une titration plus rapide chez les patients ayant plus de deux crises par jour, en débutant à 120 mg deux fois par jour et en augmentant la posologie quotidienne de 120 mg toutes les 48 heures [91]. La prescription du vérapamil nécessite la réalisation préalable d'un électrocardiogramme [104]. La surveillance ECG est d'autant plus nécessaire, et doit être d'autant plus régulière, que les doses sont élevées : en effet, plus de 38 % des patients utilisant une dose de vérapamil ≥ 720 mg/j ont des anomalies à l'ECG [108]. Cette surveillance est d'autant plus importante que les anomalies ECG peuvent être asymptomatiques chez un certain nombre de patients. Le rythme de surveillance des ECG n'est pas protocolisé, Cohen et al. ayant proposé de faire un ECG tous les 6 mois pour les traitements par vérapamil au long cours, ainsi que lors de chaque augmentation de posologie [106].

La réponse clinique est meilleure dans la forme épisodique, que dans la forme chronique [105]. Les principaux EI cliniques du vérapamil sont l'asthénie, la constipation, la bradycardie, les œdèmes des membres inférieurs, l'hyperplasie gingivale, les douleurs thoraciques et les palpitations, les vertiges posturaux et les céphalées [106].

De possibles interactions médicamenteuses sont à signaler avec le midazolam, la bupirone, la simvastatine, l'atorvastatine, la carbamazépine et les macrolides, de même qu'avec le jus de pamplemousse [109]. Enfin, une interaction est décrite entre vérapamil et lithium, médicaments tous deux utilisés dans le traitement de fond de l'AVF. Cette association demandera une surveillance ECG plus étroite. La prescription de vérapamil est une prescription hors AMM. Une demande de RTU (recommandation temporaire d'utilisation) dans cette indication a été soumise en 2012 par la SFEMC et a obtenu un avis favorable de l'ANSM. Le dossier est à la date d'aujourd'hui en cours de finalisation.

En dépit d'un faible niveau de preuve, le vérapamil est considéré comme le traitement de fond de première intention dans la prophylaxie de l'AVF. Il est prescrit hors AMM (RTU en cours). Sa prescription impose une surveillance électrocardiographique.

2.4.3.2.2. Le lithium. L'AVF est une maladie chronobiologique, ayant conduit à l'utilisation du lithium, traitement habituellement indiqué dans la maladie bipolaire. Il est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de la forme chronique et parfois épisodique d'AVF [110]. Son efficacité a été suggérée dans plus de vingt études ouvertes, à une posologie quotidienne variant de 600 à 1500 mg [111]. Cependant, le niveau de preuve de son efficacité est faible et une seule étude en double insu contre placebo réalisée dans la forme épisodique d'AVF sur 27 patients s'est avérée négative (grade B) [112]. Une autre étude en double insu, portant sur 30 patients, a comparé lithium et vérapamil dans le traitement de l'AVF chronique [113], démontrant une efficacité comparable mais une efficacité plus lente du lithium, ainsi qu'une

fréquence plus conséquente d'effets indésirables (grade B). Il n'y a pas d'arguments pour privilégier la forme immédiate ou à libération prolongée de lithium. Les EI du lithium sont : tremblement, diarrhée, polyurie, dysfonctionnements rénaux et thyroïdiens, troubles cognitifs. Il est nécessaire de surveiller les symptômes de neurotoxicité incluant les paresthésies, l'ataxie, les tremblements, les altérations cognitives qui peuvent survenir à des doses thérapeutiques.

La prescription du lithium nécessite une évaluation initiale comprenant un bilan sanguin avec : mesure de la fonction rénale (créatininémie et clairance de la créatinine) et de la calcémie, glycémie, ionogramme sanguin, numération et formule sanguine, dosage de l'hormone thyroïdienne et de la TSH plasmatique ; la réalisation d'un ECG et la vérification d'une contraception efficace.

Une fois la lithiémie efficace atteinte, la lithiémie plasmatique sera vérifiée 1 semaine après, puis tous les 3 mois et après chaque changement de posologie. Pour les sujets âgés, le taux sanguin de lithium sera surveillé avec attention [114].

La possibilité d'une toxicité à long terme du lithium doit être connue et une surveillance biologique que ce soit des répercussions sur les constantes sanguines, ou des taux plasmatiques et intra-érythrocytaires du lithium est nécessaire.

L'efficacité du traitement doit être jugée en priorité sur la clinique, mais il est également nécessaire de vérifier la lithiémie plasmatique. Sous traitement par Téralithe 250 mg comprimé, les contrôles de lithiémie effectués le matin déterminent la concentration minimale efficace, comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/L. Avec la forme à libération prolongée Téralithe LP 400 mg comprimé, les contrôles de lithiémie effectués le soir déterminent la concentration minimale efficace qui doit être comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/L ; les contrôles de lithiémie effectués le matin déterminent la concentration intermédiaire, comprise entre 0,8 et 1,2 mEq/L.

Des taux plus élevés peuvent être tolérés, mais les taux plasmatiques devront rester inférieurs à 1,2 mEq/L. L'utilisation concomitante des AINS et des diurétiques est contre-indiquée avec le lithium. Ce traitement de fond ne bénéficie pas d'une AMM dans l'AVF en France.

2.4.3.2.3. Méthylsergide. Il s'agit d'un traitement considéré comme efficace, bien qu'aucun essai contrôlé n'ait fait la preuve de son efficacité dans cette indication. Son efficacité a été suggérée dans des études ouvertes à des doses entre 4 à 16 mg [7]. Il a en France une AMM dans cette indication. Son utilisation est exceptionnelle en raison de sa contre-indication d'utilisation avec le sumatriptan, des difficultés d'approvisionnement de ce produit et des EI potentiellement sévères, en particulier les risques de fibrose rétro-péritonéale et des valves cardiaques nécessitant un suivi régulier clinique et paraclinique par des professionnels rodés à cette prescription.

2.4.3.2.4. Les anti-épileptiques. Si plusieurs essais en ouvert avaient suggéré une efficacité du valproate de sodium dans la prophylaxie de l'AVF [115,116], le valproate à une posologie de 1000 à 2000 mg/j s'est révélé inefficace dans une étude en double insu contre placebo (grade B) [117]. Outre la toxicité hépatique, les EI du valproate de sodium sont les nausées, les vomissements, la somnolence, la prise de poids, les tremblements, la chute des cheveux. Les études sur l'utilisation du topiramate sont ouvertes, utilisant des posologies allant de

25 à 250 mg/j et qui ont donné des résultats divergents à la fois dans la forme chronique et épisodique de l'AVF [118,119]. Les EI étaient paresthésies, altération du goût, troubles de la mémoire, perte de poids. La gabapentine a été testée à une posologie de 900 à 1800 mg/j, dans des études ouvertes et le plus souvent dans la forme chronique de l'AVF [120,121].

2.4.3.2.5. Autres molécules. L'efficacité de l'indométhacine, qui est le traitement de référence de certaines céphalées trigémino-autonomiques (hemicrania continua et hémicrânie paroxystique chronique) a également été suggérée dans l'AVF épisodique et chronique [122,123]. Après la description de l'efficacité de la warfarine [124] dans une observation clinique, un essai en double insu contre placebo a confirmé l'efficacité de la warfarine dans la forme chronique réfractaire de l'AVF (grade B) [125]. La mélatonine a eu une efficacité modeste dans une étude pilote en double insu chez des patients avec une forme épisodique d'AVF [126], les résultats étant négatifs dans la forme chronique [126,127].

D'autres molécules ont fait l'objet d'essais ouverts ou d'observations : baclofène [128], mycophénolate mofétil [129], méthylphénidate [130], lévométhadone [131], sodium oxybate [132]. Leur efficacité, le plus souvent partielle ou transitoire, n'a pas été confirmée par d'autres publications. Les molécules suivantes se sont avérées inefficaces : pizotifène [133] et clonidine transdermique [134]. Les résultats sont divergents pour la toxine botulinique de type A [135,136], avec un bénéfice difficile à évaluer sur le plan méthodologique, les patients continuant à être sous vérapamil.

2.4.3.3. Stratégie thérapeutique du traitement de fond

2.4.3.3.1. Quand et pourquoi débiter un traitement de fond ? L'indication d'un traitement de fond n'est pas systématique dans la forme épisodique d'AVF se manifestant sous la forme d'un cycle de courte durée, soit de moins de 2 semaines. La forme épisodique d'AVF de longue durée et la forme chronique doivent bénéficier d'un traitement de fond (AP). Le traitement de fond a pour objectif de réduire la fréquence, l'intensité et la durée des crises, voire de les faire disparaître.

Le traitement de fond est indiqué dans les formes épisodiques à période longue et dans les formes chroniques.

2.4.3.3.2. Quel traitement de fond choisir ? Le vérapamil est le traitement de première ligne des formes épisodique et chronique d'AVF (AP) [103]. La posologie du vérapamil pourra être augmentée jusqu'à obtention d'une efficacité thérapeutique sous réserve d'une bonne tolérance, en particulier électrocardiographique [104]. Il n'existe pas de consensus sur les modalités de titration du vérapamil. Il est proposé de débiter à 240 mg/j en utilisant la forme à 120 mg réparti en deux prises, et d'augmenter la posologie quotidienne tous les 2 à 7 jours de 120 mg (AP). La plupart des formes épisodiques répondent à des doses de vérapamil comprises entre 240 et 480 mg/j, même si des doses plus élevées de vérapamil (allant jusqu'à 720 mg/j) ont pu être proposées. Dans la forme chronique d'AVF, les doses de vérapamil utilisées peuvent être plus élevées, soit 480 à 960 mg/j ; De manière exceptionnelle, des doses de 1200 mg/j ont pu être proposées et, a contrario, des doses de 240 à 480 mg/j peuvent parfois contrôler des formes chroniques d'AVF [105]. La forme à libération prolongée de vérapamil serait moins efficace que la

forme à libération immédiate, même s'il existe vraisemblablement des variations pharmacocinétiques d'un patient à l'autre [105,107]. Cependant, aucune étude n'a comparé les formes immédiate et prolongée de vérapamil dans l'AVF [7]. Si l'ECG avant la mise en place du traitement est obligatoire, le rythme de surveillance des ECG n'est pas codifié à ce jour. Il est néanmoins nécessaire de surveiller régulièrement l'ECG au-delà de 400 mg/j [107], et notamment à chaque changement de dose. Il est donc recommandé de faire un ECG systématique avant d'initier le traitement, puis dès obtention d'une posologie quotidienne de 360 ; au-delà, l'ECG sera réalisé à chaque augmentation de 120 mg de la posologie quotidienne et complété par un suivi cardiologique (AP).

Le lithium est le traitement de seconde ligne, en particulier de la forme chronique d'AVF (AP). Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le (AP). Cette association nécessitera une surveillance ECG plus régulière (AP). Malgré les résultats encourageants obtenus avec certains anti-épileptiques, en particulier avec le topiramate [137], il n'est pas possible, à ce jour, de recommander ces molécules en l'absence d'essais cliniques bien conduits.

Le traitement de fond de première intention est le vérapamil. Le traitement de deuxième intention est le lithium.

2.4.3.3.3. Comment et quand instaurer un traitement de fond ? Dans la forme épisodique, le traitement de fond devra être instauré dès le début de la période douloureuse, si celle-ci dépasse deux semaines. Le traitement de fond doit être instauré, en monothérapie, de façon progressive (AP). Il peut être couplé dans les formes épisodiques se manifestant par de nombreuses crises journalières à une corticothérapie orale brève ou une injection sous-occipitale (AP).

2.4.3.3.4. Pendant combien de temps maintenir un traitement de fond ? Pour la forme épisodique d'AVF, le traitement de fond sera prescrit pour la durée du cycle antérieur (AP). Il n'y a pas d'indication à maintenir un traitement de fond une fois le cycle terminé. Dans la forme chronique d'AVF, le traitement pourra être réduit progressivement une fois une stabilisation obtenue (AP). Cette réduction pourra permettre de vérifier si le patient est toujours en forme chronique ou s'il est repassé en forme épisodique. La même stratégie de réduction progressive sera appliquée s'il s'agit d'un premier cycle d'AVF.

En cas de forme épisodique d'AVF, il n'y a pas d'indication à maintenir un traitement de fond une fois la période terminée.

2.4.3.3.5. Comment stopper un traitement de fond ? Pour une AVF se manifestant sur une modalité épisodique, le traitement doit être poursuivi au moins deux semaines après la disparition complète des crises (AP). La réduction du traitement de fond se fera de manière progressive (avec pour le vérapamil une diminution de la posologie quotidienne de 120 mg tous les 15 jours) ; en cas de ré-apparition des crises lors d'un palier de réduction, le traitement de fond sera ré-augmenté à la dose supérieure (AP). Le rôle des différents spécialistes dans la prise en charge de l'AVF a été résumé dans le [Tableau 2](#).

2.4.4. Traitement chirurgical des algies vasculaires de la face (AVF) réfractaires

Le traitement chirurgical des formes d'AVF réfractaires a reposé initialement sur des techniques ablatives ayant pour

Tableau 2 – Quel est le rôle des différents spécialistes dans la prise en charge de l'algie vasculaire de la face (AVF) ?

	Dépistage et diagnostic	Sumatriptan	Oxygène	Début du traitement de fond	Suivi du traitement de fond
MG	X	X			X
Médecins aux urgences	X	X	X		
ORL	X	X	X		
Ophthalmologistes	X	X			
Dentistes	X				
Neurologues	X	X	X	X	X
Algologues	X	X	X	X	X
Cardiologues					X (vérapamil)

cible principale le nerf trijumeau et utilisant les techniques proposées pour le traitement de la névralgie faciale essentielle. Qu'elles soient classiques [138] ou plus récentes avec la radiochirurgie [139], ces techniques ont été abandonnées du fait de l'absence d'efficacité au long terme et du risque de déficit sensitif avec douleur neuropathique séquellaire. Dans ce contexte, la neuromodulation par dispositifs implantés chirurgicalement a été proposée [140]. Cette approche impose de définir le concept d'AVF réfractaire, de décliner les données factuelles d'efficacité et de sécurité d'emploi des différentes techniques et, enfin, de discuter leur intégration dans une stratégie thérapeutique qui doit privilégier le rapport bénéfice/risque.

2.4.4.1. Définition de l'algie vasculaire de la face (AVF) « réfractaire ». La réflexion sur la définition de l'AVF réfractaire s'inscrit dans une réflexion plus globale visant à établir des critères permettant de définir une céphalée chronique réfractaire (AP) [141]. Des critères spécifiques à l'AVF ont été proposés afin de mieux sélectionner les patients pouvant relever d'une stimulation cérébrale profonde [142] (AP). Ces critères sont très sélectifs mais discutables car exigeant l'essai et l'échec de certains traitements prophylactiques de nature pharmacologique qui n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité dans l'AVF (cf. chapitre traitement de fond). En France les critères de référence sont ceux utilisés dans l'étude thérapeutique contrôlée ayant évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi de la stimulation hypothalamique [143] et qui avaient été validés par l'Afssaps (AP). Ces critères exigent notamment que l'AVF soit en forme chronique depuis au moins 3 ans, que les crises soient quotidiennes avec une absence de réponse au traitement prophylactique pharmacologique en considérant le vérapamil utilisé en l'absence d'effets indésirables à une posologie quotidienne de 960 mg, le lithium avec une lithiémie dans la marge thérapeutique et l'association de ces deux traitements.

Les AVF pour lesquelles une approche chirurgicale peut être discutée sont uniquement les AVF en forme chronique depuis au moins trois ans, avec des crises quotidiennes et une pharmaco-résistance définie par une efficacité insuffisante du vérapamil utilisé en l'absence d'effets indésirables à une posologie quotidienne de 960 mg, du lithium avec une lithiémie dans la marge thérapeutique et l'association de ces deux traitements.

2.4.4.2. Techniques de neuromodulation utilisables dans le traitement de l'algie vasculaire de la face (AVF) réfractaire. Les

différentes techniques de neuromodulation utilisables dans le traitement de l'AVF réfractaire résultent des différentes cibles anatomiques qui ont été envisagées. Ces cibles concernent tant le système nerveux central (région hypothalamique postérieure) que le système nerveux périphérique (nerf grand occipital) et autonome (ganglion sphéno-palatin).

2.4.4.2.1. Stimulation de la région hypothalamique postérieure. L'hypothalamus postérieur a été la première structure anatomique considérée comme une cible potentielle de stimulation suite à la mise en évidence d'une augmentation du débit sanguin cérébral à son niveau lors de la crise d'AVF [144], cette augmentation de débit étant associée à des modifications morphologiques dans la même région [145]. Considérant ce pré-requis, une stimulation cérébrale profonde de l'hypothalamus a été proposée de façon compassionnelle à un patient souffrant d'une forme chronique d'AVF réfractaire et invalidante et chez lequel ce traitement s'est avéré spectaculairement efficace et bien toléré [146] (grade C). À ce jour, les observations de 56 patients souffrant d'AVF chronique réfractaire ayant été traités par stimulation hypothalamique postérieure ont été rapportées [147] (grade C), sachant que la réalité de la nature hypothalamique de la cible stimulée [148] et le mécanisme d'action de cette neuromodulation restent discutés [149]. L'évaluation réalisée chez ces 56 patients a montré un taux de réponse (50 % de réduction de la fréquence des crises) global de 60 % [147]. Parmi ces patients, onze ont été inclus dans l'étude thérapeutique contrôlée française [143] qui est, à ce jour, la seule étude thérapeutique contrôlée concernant la stimulation cérébrale profonde au cours de l'AVF. Cette étude, réalisée selon un dessin expérimental croisé comparant une période avec stimulation active et une période avec stimulation sham, n'a pas permis de confirmer l'efficacité de la stimulation de l'hypothalamus postérieur (grade B) [143]. L'absence de différence significative de réduction de la fréquence des crises entre la période avec stimulation active et la stimulation sham pourrait résulter de la durée trop courte des périodes thérapeutiques (1 mois), d'autant que, dans la phase ouverte de 10 mois ayant suivi la phase randomisée, six des onze patients inclus se sont avérés être répondeurs [143]. Le maintien de l'effet thérapeutique de la stimulation hypothalamique postérieure sur le long terme a été rapporté chez seize patients italiens dont dix ont vu totalement disparaître les crises et trois ont présenté une transformation de leur AVF d'une forme chronique vers une forme épisodique (grade C) [150,151]. La tolérance à long terme de la stimulation hypothalamique postérieure est bonne [152], mais cette technique reste invasive du fait du risque

hémorragique auquel est exposé le patient lors de l'implantation de l'électrode [153].

Sur le plan réglementaire et tarifaire, la stimulation de l'hypothalamus postérieur ne bénéficie pas d'un marquage CE spécifique pour l'AVF. Sur le plan tarifaire, le GHS « pose d'un stimulateur cérébral » englobe toutes les indications. Enfin, une autre voie, trans-ventriculaire, a été proposée permettant d'envisager une morbi-mortalité moins importante de la technique. Cependant, il n'y a pas de publication à ce jour permettant de positionner cette voie.

2.4.4.2.2. *Stimulation du nerf grand occipital.* Considérant le caractère invasif de la stimulation cérébrale profonde, la stimulation du nerf grand occipital a été envisagée comme une alternative [154,155]. Le rationnel de son utilisation reste à ce jour imprécis sachant que l'effet est probablement non spécifique, puisque la stimulation du nerf grand occipital s'est avérée efficace dans d'autres céphalées primaires, comme la migraine chronique [140]. Depuis, les observations de 60 patients souffrant d'AVF chronique réfractaire ayant été traités par stimulation du nerf grand occipital ont été rapportées [147] (grade C), la stimulation ayant été majoritairement bilatérale [156]. Cette bilatéralité de la stimulation vise à prévenir la bascule de la douleur (AP), rapportée chez un tiers des patients traités de manière unilatérale [157]. Toutes ces observations relèvent d'études réalisées en ouvert, la stimulation du nerf grand occipital induisant des paresthésies qui sont corrélées à l'effet thérapeutique et qui rendent une étude contrôlée en double insu versus sham quasiment impossible. Le taux de réponse (50 % de réduction de la fréquence des crises) global est de 70 % [140,154–156], l'effet thérapeutique pouvant parfois mettre plusieurs semaines à apparaître [140] (grade C). Cet effet possiblement tardif fait que le test avec stimulateur externe précédant l'implantation définitive a été abandonné (AP). Le maintien de l'effet thérapeutique de la stimulation du nerf grand occipital sur le long terme a été rapporté pour une majorité de patients (grade C) [157]. La tolérance de la stimulation du nerf grand occipital à court et moyen terme est bonne, les principales complications étant la migration de l'électrode du fait de la mobilité du segment cervical et l'épuisement rapide du stimulateur imposant son changement dans les deux premières années suivant la primo-implantation [140] (grade C). Ce changement de stimulateur induit un coût non négligeable [158] pour une approche déjà coûteuse et dont le coût-efficacité n'a pas encore été évalué.

Sur le plan réglementaire et tarifaire, la stimulation des nerfs grands occipitaux n'a de marquage CE que dans l'indication « migraine chronique » et elle ne bénéficie d'aucun GHS.

La stimulation des nerfs grands occipitaux a montré une efficacité chez soixante-dix pour cent des patients souffrant d'AVF ainsi traité. Considérant son caractère peu invasif, c'est la technique de première intention quand un traitement chirurgical est discuté face à une AVF chronique réfractaire. Elle est réalisée de façon bilatérale et sans test de stimulation externe.

2.4.4.2.3. *Stimulation du ganglion sphéno-palatin.* Considérant l'importance du système parasympathique céphalique dans sa physiopathologie [3], le ganglion sphéno-palatin a été également considéré comme une cible potentielle de neuro-modulation de l'AVF. Cette cible est la seule avec l'hypo-

thalamus postérieur, à avoir été évaluée dans des conditions contrôlées dans une étude multicentrique européenne dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la stimulation du ganglion sphéno-palatin dans le traitement de la crise d'AVF. Dans cette étude, la stimulation du ganglion sphéno-palatin était proposée comme un traitement de crise à l'aide d'un système de stimulation implantée chirurgicalement dans la fissure pterygo-palatine dont le stimulateur était activé, à la demande, par télémetrie externe [159]. Trente-deux patients souffrant d'AVF réfractaire ont été inclus dans cette étude, dont 22 ont terminé la phase randomisée qui a comparé une stimulation active, une stimulation infra-thérapeutique et une situation sham sans stimulation. Au cours de cette phase randomisée, 67,1 % des crises traitées par stimulation active ont pu être contrôlées versus 7,4 % et 7,3 % pour la stimulation infra-thérapeutique et la situation sham (grade A). Soixante-huit pour cent des patients ont signalé une amélioration globale de leur état clinique lié à l'utilisation répétée du système, et 10 des 22 patients une réduction de plus de 50 % de la fréquence des crises (grade C) suggérant un potentiel prophylactique qui n'a pas encore été spécifiquement évalué. À ce jour, aucune donnée d'efficacité à long terme n'est disponible. En termes de tolérance, si la stimulation en elle-même ne s'est pas accompagnée d'effets indésirables autre que des paresthésies ressenties dans les fosses nasales et le voile du palais, l'implantation de l'électrode dans la fosse pterygo-palatine n'est pas sans risque. Ainsi, 81 % des patients inclus ont signalé un déficit sensitif léger à modéré au niveau de la région maxillaire et sous-orbitaire témoignant d'une atteinte neuropathique, et pour cinq des 32 patients inclus, un effet indésirable sévère a été décrit du fait d'une mauvaise localisation ou d'une migration de l'électrode [159]. La stimulation du ganglion sphéno-palatin n'est associée à aucun élément réglementaire et tarifaire, car elle relève toujours de la recherche clinique.

2.4.4.2.4. *Autres cibles de stimulation.* D'autres cibles potentielles ont été envisagées pour réaliser une neuromodulation à l'aide d'un dispositif médical implanté chirurgicalement avec le nerf vague [160] ainsi que les cordons postérieurs de la moelle cervicale haute [161]. Les effectifs concernés, ainsi que la faiblesse méthodologique des données disponibles, ne permettent pas de recommander l'utilisation de ces cibles. Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible sur l'intérêt potentiel de cibles permettant une stimulation non implantée et donc non invasive comme la stimulation corticale (par stimulation magnétique ou courant direct trans-crâniens) ou la stimulation du nerf supra-orbitaire [156].

2.4.4.2.5. *Stratégie thérapeutique.* La confirmation du caractère réfractaire de l'AVF relève d'une évaluation en centre tertiaire de prise en charge des patients céphalalgiques. Une fois ce caractère établi et le consentement éclairé du patient obtenu, la technique de première intention est la stimulation des nerfs grands occipitaux (AP). La stimulation de l'hypothalamus postérieur reste une technique de dernière intention et celle du ganglion sphéno-palatin du domaine de la recherche clinique (AP). Ce consensus est actuellement partagé à l'échelle européenne [162].

L'indication d'un traitement chirurgical de l'AVF relève d'un centre tertiaire et fait appel en première intention à la stimulation des nerfs grands occipitaux.

Déclaration d'intérêts

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

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

Le Pr Anne Ducros déclare avoir des liens d'intérêts en tant qu'éditeur associé de Cephalalgia et de membre du comité d'avis éditorial de *The Journal of Headache and Pain*.

Le Pr Gilles Geraud, le Dr Pierric Giraud, le Dr Evelyne Guegan-Massardier et le Dr Christian Lucas déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

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

Le Dr Dominique Valade déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, Almirall, Amgen, Zambon, Pfizer, Linde, Sanofi.

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

Remerciements

Nous remercions les personnes qui ont participé au groupe de lecture : Dr Haniel Alchaar (neurologie), Dr Jean-Pierre Alibeu (anesthésie), Pr Alain Autret (neurologie), Dr Michèle Barège-Nègre (neurologie), Pr Nathalie Brion (thérapeutique), Dr Philippe Cornet (médecine générale), Dr Christelle Creac'h (neurologie), Dr Solène De Gaalon (neurologie), Dr Emmanuelle de Diego (médecine générale), Dr Valérie Domingo (neurologie), Dr Virginie Dousset (neurologie), Dr Nelly Fabre (neurologie), Dr Denys Fontaine (neurochirurgie), Dr Glwadys Fontaine (médecine générale), Mme Eileen Garniel (Association française contre l'algie vasculaire de la face), Dr Colette Goujon (neurologie), Dr Saad Kassnasrallah (neurologie), Dr Jean -Louis Lajoie (médecine générale), Dr Valérie Lauer (neurologie), Pr Claire Le Jeune (médecine interne), Dr Héléne Massiou (neurologie), Dr Jérôme Mawet (neurologie), Dr Mitra Najjar-Ravan (neurologie), Dr Virginie Piano (algologie), Dr Anne Revol (neurologie), Pr Alain Serrie (anesthésie), Dr Vincent Soriot (algologie).

R É F É R E N C E S

- [1] Headache Classification Committee. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33(9):629-808.
- [2] Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short lasting headaches with autonomic features, including new cases. *Brain* 1997;120(Pt 1):193-209.
- [3] Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalalgia. *Lancet Neurol* 2002;1(4):251-7.

- [4] Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008;28(6):614-8.
- [5] Katsarava Z, Dzagnidze A, Kukava M, Mirvelashvili E, Djibuti M, Janelidze M, et al. Prevalence of cluster headache in the Republic of Georgia: results of a population-based study and methodological considerations. *Cephalalgia* 2009;29(9):949-52.
- [6] Manzoni GC. Gender of cluster headache over years: a possible role of changes in life style. *Cephalalgia* 1998;18(3):138-42.
- [7] May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005;366(9488):843-55.
- [8] Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache* 2012;52(1):99-113.
- [9] Rozen TD, Fishman RS. Female cluster headache in the United States of America: what are the gender differences? Results from the United State Cluster Headache Survey. *J Neurol Sci* 2012;317(1-2):17-28.
- [10] Manzoni GC, Maffezzoni M, Lambru G, Lana S, Latte L, Torelli P. Late-onset cluster headache: some considerations about 73 cases. *Neurol Sci* 2012;33(Suppl. 1):S157-9.
- [11] Lambru G, Matharu M. Traumatic head injury in cluster headache: cause or effect? *Curr Pain Headache Rep* 2012;16(2):162-9.
- [12] Kudrow L. Physical and personality characteristics in cluster headache. *Headache* 1974;13(4):197-202.
- [13] Schürks M, Diener HC. Cluster headache and lifestyle habits. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12(2):115-21.
- [14] Rozen TD. Cluster headache as the result of secondhand cigarette smoke exposure during childhood. *Headache* 2010;50(1):130-2.
- [15] Rossi P, Allena M, Tassorelli C, Sances G, Di Lorenzo C, Faroni JV, et al. Illicit drug use in cluster headache patients and in the general population: a comparative cross-sectional survey. *Cephalalgia* 2012;32(14):1031-40.
- [16] Leroux E, Taifas I, Valade D, Donnet A, Chagnon M, Ducros A. Use of cannabis among 139 cluster headache sufferers. *Cephalalgia* 2013;33(3):208-13.
- [17] Liang JF, Chen YT, Fuh JL, Li SY, Liu CJ, Chen TJ, et al. Cluster headache is associated with an increased risk of depression: a nationwide population-based cohort study. *Cephalalgia* 2013;33(3):182-9.
- [18] Jürgens TP, Gaul C, Lindwurm A, Dresler T, Paelecke-Habermann Y, Schmidt-Wilcke T, et al. Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2011;31(6):671-82.
- [19] Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH. Burden of cluster headache. *Cephalalgia* 2007;27(6):535-41.
- [20] D'Amico D, Rigamonti A, Solari A, Leone M, Usai S, Grazi L, et al. Health-related quality of life in patients with cluster headache during active periods. *Cephalalgia* 2002;22(10):818-21.
- [21] Gaul C, Finken J, Biermann J, Mostardt S, Diener HC, Müller O, et al. Treatment costs and indirect costs of cluster headache: a health economics analysis. *Cephalalgia* 2011;31(16):1664-72.
- [22] van Vliet JA, Eekers PJ, Haan J, Ferrari MD, Dutch RUSSH Study Group. Features involved in the diagnostic delay of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(8):1123-5.
- [23] Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study in 230 patients with diagnostic implications. *Neurology* 2002;58(3):354-61.

- [24] Headache Classification Committee. The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1):9-160.
- [25] Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1998;8(S7):19-28.
- [26] van Vliet JA, Eekers PJ, Haan J, Ferrari MD, Dutch RUSSH Study Group. Evaluating the IHS criteria for cluster headache: a comparison between patients meeting all criteria and patients falling one criterion. *Cephalalgia* 2006;26(3):241-5.
- [27] Schurks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache* 2006;46(8):1246-54.
- [28] Donnet A, Lanteri-Minet M, Guegan-Massardier E, Mick G, Fabre N, Géraud G, et al. Chronic cluster headache: a French clinical descriptive study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1354-8.
- [29] Leone M, Rigamonti A, Bussone G. Cluster headache sine headache: two new cases in one family. *Cephalalgia* 2002;22(1):12-4.
- [30] Haane DY, Koehler PJ, Te Lintelo MP, Peatfield R. Trigeminal autonomic cephalalgia sine headache. *J Neurol* 2011;258(4):586-9.
- [31] Salvesen R. Cluster headache sine headache: case report. *Neurology* 2000;55(3):451.
- [32] Ashkenazi A, Silberstein SD. Periodic autonomic dysfunction without pain in a patient with cluster headache. *Cephalalgia* 2004;24(11):1005-6.
- [33] Ekbom K. Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1990;10(4):195-7.
- [34] Marins IP, Gouveia RG, Parreira E. Cluster headache with autonomic symptoms: why it is different? *Headache* 2005;45(3):190-5.
- [35] Drummond PD. Dysfunction of the sympathetic nervous system in cluster headache. *Cephalalgia* 1988;8(3):181-6.
- [36] Lai TH, Fuh JL, Wang SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(10):1116-9.
- [37] Irimia P, Cittadini E, Paemeleire K, Cohen AS, Goadsby PJ. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias. *Cephalalgia* 2008;28(6):626-30.
- [38] Silberstein SD, Niknam R, Rozen TD, Young WB. Cluster headache with aura. *Neurology* 2000;54(1):219-22.
- [39] Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Micieli G, Martucci N, Nappi G. Cluster headache: clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983;3(1):21-30.
- [40] Leone M, Cecchini AP, Mea E, Tullo V, Bussone G. Epidemiology of fixed unilateral headaches. *Cephalalgia* 2008;28(Suppl. 1):8-11.
- [41] Meyer EL, Laurell K, Arto V, Bendtsen L, Linde M, Kallela M, et al. Lateralization in cluster headache; a Nordic multicenter study. *J Headache Pain* 2009;10(4):259-63.
- [42] Marmura MJ, Pello SJ, Young WB. Interictal pain in cluster headache. *Cephalalgia* 2010;30(12):1531-4.
- [43] Sjaastad O. Cluster headache syndrome. In: Detchant LW, Warlow CP, editors. *Major problems in neurology*. London: WB Saunders; 1992. p. 230-69.
- [44] Favier I, Haan J, Ferrari MD. Chronic cluster headache: a review. *J Headache Pain* 2005;6(1):3-9.
- [45] Mariani R, Capuano A, Torreiro R, Tarantino S, Properzi E, Vigeveno F, et al. Cluster headache in childhood: case series from a pediatric headache center. *J Child Neurol* 2014;29(1):62-5.
- [46] Lambrou G, Matharu M. Management of trigeminal autonomic cephalalgias in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(4):323.
- [47] Pascual J, Berciano J. Experience in the diagnosis of headaches that start in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(10):1255-7.
- [48] Giraud P, Jouanneau E, Borson-Chazot F, Lanteri-Minet M, Chazot G. Cluster-like headache: literature review. *J Headache Pain* 2002;3(2):71-8.
- [49] Wilbrink LA, Ferrari MD, Kruit MC, Haan J. Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalalgias: when, how, and of what? *Curr Opin Neurol* 2009;22(3):247-53.
- [50] Mainardi F, Trucco M, Maggioni F, Palestini C, Dainese F, Zanchin G. Cluster-like headache. A comprehensive reappraisal. *Cephalalgia* 2010;30(4):399-412.
- [51] Favier I, van Vliet JA, Roon KI, Witteveen RJ, Verschuuren JJ, Ferrari MD, et al. Trigeminal autonomic cephalalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol* 2007;64(1):25-31.
- [52] Nesbitt AD, Goadsby PJ. Cluster headache. *BMJ* 2012;344:e2407.
- [53] Lanteri-Minet M, Donnet A. Hypnic headache. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14(4):309-15.
- [54] Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ* 2007;334(7586):201-5.
- [55] Torelli P, Beghi E, Manzoni GC. Validation of a questionnaire for the detection of cluster headache. *Headache* 2005;45(6):644-52.
- [56] Dousset V, Laporte A, Legoff M, Traineau MH, Dartigues JF, Brochet B. Validation of a brief self-administered questionnaire for cluster headache screening in a tertiary center. *Headache* 2009;49(1):64-70.
- [57] Fritsche G, Hueppe M, Kukava M, Dzagnidze A, Schuerks M, Yoon MS, et al. Validation of a questionnaire in the diagnosis of headache. *Headache* 2007;47(4):546-51.
- [58] Yoon MS, Obermann M, Fritsche G, Slomke M, Dommers P, Schilf C, et al. Population-based validation of a German-language self-administered headache questionnaire. *Cephalalgia* 2008;28(6):605-8.
- [59] Wilbrink LA, Weller CM, Cheung C, Stijnen T, Haan J, Ferrari MD, et al. Stepwise-based questionnaires for diagnosing cluster headache: LUCA and QATCH. *Cephalalgia* 2013;33(11):924-31.
- [60] Lipton RB, Micieli G, Russell D, Tfelt-Hansen P, Waldenlind E. Guidelines for controlled trials of drugs in cluster headache. *Cephalalgia* 1995;15(6):452-62.
- [61] Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. *Acta Neurol Scand* 1993;88(1):63-9.
- [62] The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325(5):322-6.
- [63] Gregor N, Schlesiger C, Akova-Oztürk E, Kraemer C, Husstedt IW, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. *Headache* 2005;45(8):1069-72.
- [64] Wilkinson M, Pfaffenrath V, Schoenen J, Diener HC, Steiner TJ. Migraine and cluster headache: their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience. *Cephalalgia* 1995;15(5):337-57.
- [65] Göbel H, Lindner A, Heinze A, Ribbat M, Deuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology* 1998;51(3):908-11.
- [66] Kallweit U, Sándor PS. Sumatriptan in excessive doses over 15 years in a patient with chronic cluster headache. *Headache* 2011;51(10):1546-8.

- [67] Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache. *Arch Neurol* 2006;63(11):1537-42.
- [68] Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheftell FD, et al. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology* 2007;69(9):821-6.
- [69] van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003;60(4):630-3.
- [70] Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54(9):1832-9.
- [71] Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD008042.
- [72] Horton BT. Histaminic cephalgia. *Lancet* 1952;72(2):92-8.
- [73] Haane DY, Dirks TH, Koehler PJ. The history of oxygen inhalation as a treatment for cluster headache. *Cephalalgia* 2012;32(12):932-9.
- [74] Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents. *Headache* 2009;49(8):1131-43.
- [75] Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981;21(1):1-4.
- [76] Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA* 2009;302(22):2451-7.
- [77] Rozen TD. High oxygen flow rates for cluster headache. *Neurology* 2004;63(3):593.
- [78] Rozen TD, Fishman RS. Inhaled oxygen and cluster headache sufferers in the United States: use, efficacy and economics: results from the United States Cluster Headache Survey. *Headache* 2011;51(2):191-200.
- [79] Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind cross-over study. *Ann Neurol* 2004;56(4):488-94.
- [80] Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 1995;35(2):83-4.
- [81] Jammes JL. The treatment of cluster headaches with prednisone. *Dis Nerv Syst* 1975;36(7):375-6.
- [82] Couch Jr JR, Ziegler DK. Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 1978;18(4):219-21.
- [83] Kudrow L. Comparative results of prednisone, methysergide and lithium therapy in cluster headache. In: Greene R, editor. *Current concepts in migraine research*. New York: Raven Press; 1978. p. 159-63.
- [84] Mir P, Alberca R, Navarro A, et al. Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurol Sci* 2003;24(5):318-21.
- [85] Antonaci F, Costa A, Candeloro E, et al. Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2005;25(4):290-5.
- [86] Anthony M. Arrest of attacks of cluster by local steroid injection of the occipital nerve clinical and research advances. In: Clifford Rose F, editor. *Proceeding by the 5th International migraine symposium, London September 19-20, 1984*. Migraine Basel: Karger; 1985. p. 169-73.
- [87] Perez MF, Stiles MA, Siow HC, et al. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia* 2002;22(7):520-2.
- [88] Afridi SK, Shields KG, Bhola R, et al. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes, prolonged effects from a single injection. *Pain* 2006;122(1-2):126-9.
- [89] Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves. *Cephalalgia* 2007;27(11):1206-14.
- [90] Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid and long-acting steroids in cluster headache. A double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2005;118(1-2):92-6.
- [91] Leroux E, Valade D, Taifas I, Vicaut E, Chagnon M, Roos C, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10(10):891-7.
- [92] Gantenbein AR, Lutz NJ, Riederer F, Sandor PS. Efficacy and safety of 121 injections of the greater occipital nerve in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2012;32(8):630-4.
- [93] Mather PJ, Silberstein SD, Schulman EA, et al. The treatment of cluster headache with repetitive intravenous dihydroergotamine. *Headache* 1991;31(8):525-32.
- [94] Magnoux E, Zlotnik G. Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. *Headache* 2004;44(3):249-55.
- [95] Fusco BM, Marabini S, Maggi CA, et al. Preventive effect of repeated nasal applications of capsaicin in cluster headache. *Pain* 1994;59(3):321-5.
- [96] Monstad I, Krabbe A, Micieli G, et al. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 1995;35(10):607-13.
- [97] Zebeholzer K, Wöber C, Vigl M, Wessely P. Eletriptan for the short-term prophylaxis of cluster headache. *Headache* 2004;44(4):361-4.
- [98] Eekers PJ, Koehler PJ. Naratriptan prophylactic treatment in cluster headache. *Cephalalgia* 2001;21(1):75-6.
- [99] Mulder LJ, Spierings EL. Naratriptan in the preventive treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 2002;22(10):815-7.
- [100] Siow HC, Pozo-Rosich P, Silberstein SD. Frovatriptan for the treatment of cluster headaches. *Cephalalgia* 2004;24(12):1045-8.
- [101] Pageler L, Katsarava Z, Lampl C, Straube A, Evers S, Diener HC, et al. Frovatriptan for prophylactic treatment of cluster headache: lessons for future trial design. *Headache* 2011;51(1):129-34.
- [102] Pipolo C, Bussone G, Leone M, Lozza P, Felisati G. Sphenopalatine endoscopic ganglion block in cluster headache: a reevaluation of the procedure after 5 years. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl. 1):S197-9.
- [103] Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000;54(6):1382-5.
- [104] Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology* 2007;69(7):668-75.
- [105] Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache* 2004;44(10):1013-8.
- [106] Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: current and future treatments. *Headache* 2007;47(6):969-80.
- [107] Becker WJ. Cluster headache: conventional pharmacological management. *Headache* 2013;53(7):1191-6.
- [108] Lanteri-Minet M, Silhol F, Piano V, Donnet A. Cardiac safety in cluster headache patients using the very high-dose of verapamil (> 720 mg/day). *J Headache Pain* 2011;12(2):173-6.

- [109] Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J. Verapamil for cluster headache. *Clinical pharmacology and possible mode of action*. *Headache* 2009;49(1):117–25.
- [110] Stochino ME, Deidda A, Asuni C, Cherchi A, Manchia M, Del Zompo M. Evaluation of lithium in episodic cluster headache: a retrospective series. *Headache* 2012;52(7):1171–5.
- [111] Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981;21(4):132–9.
- [112] Steiner TJ, Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997;17(6):673–5.
- [113] Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, et al. Double-blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990;30(7):411–7.
- [114] HAS/Service des bonnes pratiques professionnelles. Guide médecin – ALD 23 « Troubles bipolaires »; 2009.
- [115] Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia* 1989;9(3):195–8.
- [116] Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, Urban G, Peep B. Divalproex sodium in the preventive treatment of cluster headache. *Headache* 2000;40:408.
- [117] El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. *Cephalalgia* 2002;22(3):205–8.
- [118] Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D'Amico D, Grazi L, Mea E, et al. Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia* 2003;23(10):1001–2.
- [119] Láinez MJ, Pascual J, Pascual AM, Santonja JM, Ponz A, Salvador A. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 2003;43(7):784–9.
- [120] Leandri M, Luzzani M, Cruccu G, Gottlieb A. Drug-resistant cluster headache responding to gabapentin: a pilot study. *Cephalalgia* 2001;21(7):744–6.
- [121] Schuh-Hofer S, Israel H, Neeb L, Reuter U, Arnold G. The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy. *Eur J Neurol* 2007;14(6):694–6.
- [122] Geaney DP. Indomethacin-responsive episodic cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1983;46(9):860–1.
- [123] Prakash S, Shah ND, Chavda BV. Cluster headache responsive to indomethacin: case reports and a critical review of the literature. *Cephalalgia* 2010;30(8):975–82.
- [124] Kowacs PA, Piovesan EJ, de Campos R, Lange MC, Zetola VF, Werneck LC. Warfarin as a therapeutic option in the control of chronic cluster headache: a report of three cases. *J Headache Pain* 2005;6(5):417–9.
- [125] Hakim SM. Warfarin for refractory chronic cluster headache: a randomized pilot study. *Headache* 2011;51(5):713–25.
- [126] Leone M, d'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996;16(7):494–6.
- [127] Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aubé M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. *Headache* 2002;42(8):787–92.
- [128] Hering-Hanit R, Gadot N. Baclofen in cluster headache. *Headache* 2000;40(1):48–51.
- [129] Rozen TD. Complete but transient relief of chronic cluster headache with mycophenolate mofetil. *Headache* 2004;44(8):818–20.
- [130] Mellick GA, Mellick G. Cluster headache management with methylphenidate. *Headache* 1998;38(9):710–2.
- [131] Sprenger T, Seifert CL, Miederer M, Valet M, Tolle TR. Successful prophylactic treatment of chronic cluster headache with low-dose levomethadone. *J Neurol* 2008;255(11):1832–2183.
- [132] Kharami R, Tartarotti S, Siccoli MM, Bassetti CL, Sándor PS. Long-term efficacy of sodium oxybate in 4 patients with chronic cluster headache. *Neurology* 2011;77(1):67–70.
- [133] Speight TM, Avery GS. Pizotifen: a review of its pharmacological properties and its therapeutic efficacy in vascular headaches. *Drugs* 1972;3(3):159–203.
- [134] Leone M, Attanasio A, Grazi L, Libro G, D'Amico D, Moschiano F, et al. Transdermal clonidine in the prophylaxis of episodic cluster headache: an open study. *Headache* 1997;37(9):559–60.
- [135] Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A: a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002;22(9):699–710.
- [136] Sostak P, Krause P, Förderreuther S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type A therapy in cluster headache: an open study. *J Headache Pain* 2007;8(4):236–41.
- [137] Pascual J, Láinez M, Dodick D, Hering-Hanit R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: a review. *Headache* 2007;47(1):81–9.
- [138] Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 2003;60(8):1360–2.
- [139] Donnet A, Valade D, Regis J. Gamma knife treatment for refractory cluster headache: a prospective open trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(2):218–21.
- [140] Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012;11(8):708–19.
- [141] Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, Silberstein SD, Dodick D. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia* 2006;26(9):1168–70.
- [142] Leone M, May A, Franzini A, Broggi G, Dodick D, Rapoport A, et al. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia* 2004;24(11):934–7.
- [143] Fontaine D, Lazorthes Y, Géraud G, Mertens P, Navez N, Fabre N, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010;11(1):23–31.
- [144] May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352(9124):275–8.
- [145] May A, Ashburner J, Büchel C, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999;5(7):836–8.
- [146] Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001;345(19):1428–9.
- [147] Pedersen JL, Barloese M, Jensen RH. Neurostimulation in cluster headache: a review of current progress. *Cephalalgia* 2013;33(14):1179–93.
- [148] Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, et al. Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain* 2010;133(Pt 4):1214–23.
- [149] May A. Hypothalamic deep brain stimulation: target and potential mechanism for the treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 2008;28(7):799–803.

- [150] Leone M, Franzini A, Broggi G, et al. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology* 2006;67(1):150–2.
- [151] Broggi G, Franzini A, Leone M, et al. Update on neurosurgical treatment of chronic trigeminal autonomic cephalalgias and atypical facial pain with deep brain stimulation of posterior hypothalamus: results and comments. *Neurol Sci* 2007;28(Suppl. 2):S138–45.
- [152] Leone M, Proietti Cecchini A, Franzini A, et al. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia* 2008;28(7):787–97.
- [153] Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005;128(Pt 4):940–7.
- [154] Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology* 2009;72(4):341–5.
- [155] Magis D, Allena M, Bolla M, et al. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007;6(4):314–21.
- [156] Fontaine D, Christophe Sol J, Raoul S, et al. Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation. *Cephalalgia* 2011;31(10):1101–5.
- [157] Magis D, Gerardy P-Y, Remacle J-M, et al. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache* 2011;51(8):1191–201.
- [158] Mueller O, Diener HC, Damman P, Rabe K, Hagel V, Sure U, et al. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: a critical analysis of direct treatment costs and complications. *Cephalalgia* 2013;33(16):1283–91.
- [159] Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2013;33(10):816–30.
- [160] Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 2005;25(2):82–6.
- [161] Wolter T, Kiemen A, Kaube H. High cervical spinal cord stimulation for chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2011;31(11):1170–80.
- [162] Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from European Headache Federation. *J Headache Pain* 2013; 14(1):86.