

Migraine de l'adulte: physiopathologie, clinique, diagnostic et traitement

Irène Barone-Kaganas

Spécialiste FMH de neurologie, Bâle



Quintessence

- La migraine est une affection très répandue. De nouvelles acquisitions ont montré qu'il s'agit d'une dysfonction neuronale. Lors d'une prédisposition génétique, certains facteurs déclenchants provoquent des modifications de l'activité neuronale et de la circulation sanguine, une modulation des neurotransmetteurs et une inflammation aseptique des artères dures.
- Il faut faire la distinction entre le traitement de la crise et la prophylaxie. Il existe différentes options thérapeutiques, médicamenteuses (bêtabloquants, antiépileptiques, magnésium, vitamine B₂) et alternatives (acupuncture, techniques de relaxation, psychothérapie, training d'endurance).
- Certains résultats récents font penser que pour un sous-groupe de migraineux, il s'agit d'une pathologie progressive, dans laquelle la fréquence des crises augmente jusqu'à une migraine pratiquement permanente.
- Chez les femmes, la migraine représente un facteur de risque de développer des lésions structurelles du cerveau dont l'importance n'est pas encore élucidée.
- Il y a un très grand nombre de co-morbidités entre la migraine et d'autres maladies, dont la dépression endogène, les troubles anxieux, les crises paniques.
- De nouvelles modalités de traitement des crises par une substance non vasoactive sont en phase de planification/test.

Summary

Migraine in the adult: pathophysiology, clinical features, diagnosis and treatment

- *Migraine is a highly prevalent disease whose mechanisms are nowadays better described than previously. On the basis of genetic disposition, migraine is triggered by a variety of factors. Its pathophysiology involves the trigemino-vascular system, resulting in modification of blood flow, neuronal activity, release of neurotransmitter agents and a sterile inflammatory response of dura vessels.*
- *Pharmacotherapy may be acute or preventive (prophylactic). Preventive treatment may be medical or non-medical. Preventive medications include β -adrenergic blockers, calcium-channel antagonists, serotonin antagonists, anticonvulsants, vitamin B and magnesium. Effective non-medical treatments are acupuncture, relaxation and psychotherapy.*
- *Recent evidence suggests that a subgroup of migraine sufferers may have a chronic progressive disorder in which migraine episodes increase in frequency over time until the individual is in nearly constant pain.*
- *Migraine may carry a risk of white substance lesions, silent infarction and ischaemic stroke in women.*
- *Comorbidities of headache include depression, anxiety and panic attacks.*
- *Preclinical work and initial clinical studies are opening up new options for acute treatment. CGRP receptor antagonist has proven effective and does not appear to exert any vascular action.*

Introduction

La migraine est une affection fréquente. Il est estimé qu'un patient sur 10 environ consulte un médecin pour des céphalées. 10% de la population mondiale souffre de migraine. Il est vrai qu'il ne s'agit pas, dans la plupart des cas, d'une maladie potentiellement fatale, tous les examens sont normaux, mais il est très difficile d'exprimer en chiffres ce qu'elle représente comme calvaire pour le patient, comme handicap dans la vie de tous les jours et en termes de perte de productivité au travail, sans parler des coûts à charge de la santé publique. De nombreux patients ont vécu une véritable odyssée jusqu'à ce que le bon diagnostic ait été posé et qu'ils aient reçu un traitement adéquat. Les recherches des ces dernières années ont donné une image plus précise de cette maladie et contribué au développement de nouvelles substances et stratégies thérapeutiques. Les explications ci-dessous donnent un aperçu des dernières connaissances sur la physiopathologie et sur le traitement aigu et prophylactique de la migraine.

Diagnostic

Le terme «migraine» est la conjonction de grec «hēmi-» et «krānion on» (hémicrânie) et apparaît dans la littérature médicale du 18^e siècle. Mais ce tableau clinique est évoqué bien plus tôt. Hippocrate a décrit en 400 av. J.C. une crise typique avec aura annonciatrice.

Avec la classification des céphalées par la société internationale des céphalées (IHS) en 1988, classification qui a subi une première révision en 2004, nous avons pour la première fois une définition claire, universellement valable des différents types de céphalées [1]. La migraine, dont il sera exclusivement question ici, se subdivise en migraine avec et sans aura (tab. 1, 2 ◀).

La migraine et les autres céphalées primaires sont généralement faciles à diagnostiquer par la clinique et l'anamnèse. Il est possible d'atteindre une grande sécurité diagnostique sans soumettre les patients à des examens complémentaires, évitant ainsi des frais inutiles. Dans plus de 95% des cas, l'anamnèse ciblée et une écoute attentive permettent de poser le diagnostic. Il va de soi

Tableau 1. Migraine sans aura (d'après Olesen et al. [1]).

A	Au moins 5 crises correspondant aux critères B-D
B	Durée de la migraine 4-72 heures (sans traitement ou traitée sans succès)
C	Céphalée ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes: <ul style="list-style-type: none"> - Unilatérale - Pulsatile - Modérée à violente - Accentuée par l'activité physique
D	Céphalée accompagnée d'au moins une des manifestations suivantes: <ul style="list-style-type: none"> - Nausée/vomissement - Photo-/phonophobie
E	L'anamnèse, l'examen physique et neurologique et évt d'autres examens excluent la nature secondaire des céphalées.

Tableau 2. Migraine avec aura (d'après Olesen et al. [1]).

A	Au moins 2 crises correspondant au critère B
B	Crises ayant au moins 3 des caractéristiques suivantes: <ul style="list-style-type: none"> - Au moins 1 symptôme d'aura réversible - Présence d'au moins 1 symptôme d'aura en >5 min ou 2 l'un à la suite de l'autre - 1 symptôme d'aura max. 60 min - La céphalée suit l'aura après 60 min max. (peut aussi commencer avant ou en même temps que l'aura).
C	L'anamnèse, l'examen physique et neurologique et évt d'autres examens excluent la nature secondaire des céphalées.

qu'un examen neurologique s'impose. En présence de signaux d'alarme, il faut exclure la possibilité d'une migraine secondaire. Ces signaux d'alerte sont un début des céphalées après 50 ans, un déclenchement aussi soudain qu'intense, une progression continue des céphalées, l'apparition de fièvre, de méningisme, de symptômes neurologiques de focalisation ou d'hypertension. De très nombreux examens inutiles d'imagerie sont effectués à la recherche d'une cause, essentiellement à la demande de patients inquiets et désireux de connaître la racine de leur mal. En plus des coûts qu'ils occasionnent, ils donnent souvent aussi des résultats fortuits, désécurisant ainsi aussi bien le médecin que le patient.

Physiopathologie

D'énormes efforts ont été consentis ces 20 dernières années pour découvrir les mécanismes neuronaux spécifiques du déclenchement de la migraine. Une dysfonction neuronale au niveau du cortex et du tronc cérébral semble jouer un rôle capital dans la physiopathologie de la migraine. Sur la base d'une prédisposition géné-

tique, il est probable que la réaction à des facteurs déclenchants extérieurs soit une crise de migraine. Pendant une migraine, il y a une modification de l'activité neuronale corticale et de la perfusion sanguine, une modulation de neurotransmetteurs (sérotonine et CGRP [calcitonine-gene related peptide]) et une inflammation aseptique des artères dures.

Au stade initial, une inhibition de l'activité neuronale corticale s'accompagne de certains déficits. Les mesures de la perfusion sanguine régionale du cerveau pendant l'aura précédant la crise migraineuse ont montré une diminution de la perfusion débutant au pôle occipital et s'étendant lentement vers les zones pariétales et temporales. Ce type d'extension, qui ne se limite pas qu'aux territoires corticaux des artères cérébrales, correspond le plus à une «spreading depression». Dans celle-ci, après une brève phase d'excitation, il s'établit une inhibition de l'activité corticale s'étendant sur le cortex à une vitesse de 2-3 mm/min. Des travaux très récents ont démontré ce phénomène d'inhibition neuronale initiale chez des patients n'ayant pas d'aura. Woods et al. ont également observé une «spreading oligohémie» en rapport avec la migraine sans aura dans leurs travaux PET.

Les céphalées s'expliquent par un mécanisme trigémino-vasculaire. Par désinhibition de systèmes modulateurs de la douleur au niveau du noyau du raphé et du locus coeruleus du mésencéphale, un générateur de la migraine au niveau du tronc cérébral est supposé déclencher un courant efférent d'impulsions dans les fibres des nerfs facial et trijumeau innervant les parois des artères dures. Il en résulte une vasodilatation avec extravasation de substances vasoactives, responsables d'une inflammation périvasculaire aseptique au niveau de la dure-mère. La libération du polypeptide intestinal vasoactif qu'est la substance P et de CGRP provoque une stimulation des fibres C afférentes, conductrices de la douleur.

Le mécanisme par lequel l'oligohémie initiale se transforme en douleur n'est pas clair. L'onde de dysfonction corticale pourrait toucher des terminaisons trigéminales et déclencher une cascade de phénomènes à l'origine de l'inflammation, source persistante de stimulations trigéminales et de céphalées.

Traitement

En plus des mesures d'ordre général, nous distinguons le traitement médicamenteux de la crise, la prophylaxie médicamenteuse et la prophylaxie non médicamenteuse.

Mesures d'ordre général

Il faut citer en tout premier lieu un mode de vie équilibré, pouvant en principe être recommandé à tout un chacun: activité physique et sport dans

des proportions raisonnables, sommeil régulier et suffisant, relaxation et récupération après activités stressantes, éviter les facteurs déclenchants tels qu'alcool, locaux enfumés, projecteurs stroboscopiques et différents aliments dont font surtout partie chocolat, fromage, noisettes, certains fruits exotiques et certains types de viande. Il est admis que les substances qu'ils contiennent, soit tyramine, histamine et β -phényléthylamine sont responsables de la migraine. Deux petites études prospectives sur le déclenchement des crises migraineuses par le chocolat ont donné des résultats opposés. Marcus et al. ont confirmé dans une étude bien conçue que le chocolat ne provoque pas de crises migraineuses, contrairement à une opinion très répandue, mais qu'il faut bien plutôt admettre que la fringale de douceurs est un symptôme de la phase prodromique de la migraine [2].

Traitement de la crise

Si les mesures d'ordre général ne suffisent pas, il faut traiter les crises par des médicaments. Les crises légères à modérées répondent la plupart du temps aux analgésiques tels qu'acide acétylsalicylique ou paracétamol, ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si leur effet n'est pas suffisant ou en cas de nausée notable, il faut leur ajouter des antiémétiques comme le dompéridone ou le métoclopramide. Les crises migraineuses modérées à violentes doivent être traitées par des antimigraineux spécifiques. Il s'agit des alcaloïdes de l'ergot de seigle et des triptans. L'ergotamine comme antimigraineux ne se trouve plus chez nous que sous forme de tartrate dans le Cafergot® et comme sédatif/spasmolytique dans le Bellagotin®. Toutes les autres formes et spécialités ne sont plus admises. Pour les crises migraineuses modérées et violentes, les triptans se sont avérés très efficaces. Le premier d'entre eux, le sumatriptan, est en vente sous forme orale, de spray nasal, de suppositoires et d'auto-injection sous-cutanée. Sont ensuite venus l'élétriptan, le naratriptan, le rizatriptan et le zolmitriptan. L'efficacité des triptans est meilleure que celle des alcaloïdes de l'ergot, de même que leur tolérance. Les triptans atténuent non seulement la douleur mais aussi les symptômes d'accompagnement végétatifs. Tous les triptans ont un bon effet, ils se différencient surtout par leur rapidité d'action et la durée de leur effet. Le rizatriptan et le zolmitriptan existent également en comprimés sublinguaux, et le zolmitriptan en spray nasal. Il ne faudrait pas dépasser une dose de huit à maximum dix triptans par mois.

Environ 20-30% des migraineux ne répondent pas aux triptans. Cela pourrait être génétiquement déterminé chez certains d'entre eux. Burstein et al. ont montré en expérimentation animale que les triptans ne sont efficaces que s'il n'y a pas de sensibilisation centrale. Au début

d'une crise migraineuse, il y a tout d'abord une sensibilisation, c.-à-d. une plus grande sensibilité des fibres périphériques de la conduction de la douleur du n. trijumeau dans les parois vasculaires. Par la suite, il se produit également une sensibilisation des neurones dans le noyau caudé du n. trijumeau. Sa traduction clinique est une allodynie, soit une plus grande sensibilité au toucher. Burstein et al. ont pu montrer que les triptans ne sont plus efficaces si ce phénomène d'allodynie s'est installé. Mais il a pu être démontré qu'environ 80-90% des patients répondaient aux triptans s'ils étaient traités rapidement, avant l'installation de l'allodynie. Les chances de succès étaient par contre réduites à 10-15% si la migraine était traitée trop tard ou une fois l'allodynie installée, ce qui serait un argument pour une administration la plus rapide possible de triptans.

Prophylaxie

Selon les recommandations de la Société suisse pour l'étude des céphalées (SKG/SSEC), il ne faut passer à la prophylaxie à long terme que s'il y a plus de trois crises par mois, des crises très violentes ou prolongées et résistant à tout traitement, des auras prolongées ou trop nombreuses et/ou une intolérance aux traitements aigus.

Prophylaxie médicamenteuse

Les médicaments les plus efficaces, recommandés d'ailleurs par la SSEC, sont les bêtabloquants. Le propranolol, le métoprolol, le bisoprolol et le nadolol ont fait leurs preuves dans ce groupe de médicaments. Leur mécanisme d'action exact contre la migraine n'est pas connu. Leur effet a été découvert par hasard, car des patients traités pour hypertension avaient remarqué qu'ils avaient moins de crises migraineuses. Leur effet antistress et celui sur les neurotransmetteurs sont discutés.

Se sont également avérés efficaces le cyclandélate, de même que la flunarizine, qui a des effets antidopaminergiques, antihistaminergiques et antisérotoninergiques, et qui agit en outre comme antagoniste du calcium.

Le pizotifène, un antagoniste de la sérotonine, est lui aussi efficace.

Les antidépresseurs ont eux aussi été utilisés en prophylaxie, un traitement de base très apprécié aux Etats-Unis surtout. Ce sont surtout les antidépresseurs tricycliques qui se sont avérés efficaces.

Les antiépileptiques sont toujours plus utilisés depuis quelque temps. En plus de l'acide valproïque utilisé depuis longtemps déjà, de très grandes études sur l'emploi et l'efficacité du topiramate dans la prophylaxie antimigraineuse ont été présentées au congrès international des céphalées à Rome en 2003. La dose optimale est de 100 mg/jour en moyenne.

Deux autres médicaments étudiés scientifiquement et pouvant être recommandés comme traitement de base de la migraine sont le magnésium et la vitamine B₂ (riboflavine), cette dernière à une dose de 400 mg par jour en monothérapie ou en association au magnésium.

Une forme particulière de migraine est la migraine menstruelle, touchant quelque 10% des femmes. Il s'agit de crises migraineuses apparaissant pendant une durée limitée au moment des règles. Ces crises particulièrement violentes et prolongées sont déclenchées par des variations hormonales. Pour le traitement aigu de la migraine menstruelle, tous les médicaments ci-dessus sont indiqués, et des méta-analyses ont montré qu'ils étaient aussi efficaces dans la migraine menstruelle que dans sa forme non menstruelle. Mais, dans de nombreux cas, le traitement aigu reste sans succès, ce qui fait qu'une prophylaxie est indiquée. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, par ex. le naproxène, 500 mg 2× par jour, à prendre deux à trois jours avant l'apparition présumée de la migraine et jusqu'à la fin des règles, sont indiqués comme prophylaxie à court terme. Une autre option est l'application d'un patch d'œstrogènes au moment de la chute de ces hormones.

Prophylaxie non médicamenteuse

Gendolla a montré dans une étude qu'il a effectuée en 1999 que 92% des patients suivent une fois ou l'autre un traitement non médicamenteux, ou alternatif [5].

De très nombreuses méthodes, dont certaines plus que douteuses et excessivement onéreuses, sont proposées pour le traitement de la migraine. Nous ne présenterons ici que celles qui se sont avérées efficaces dans des études sérieuses, même si pas toujours «evidence-based».

L'acupuncture, toujours controversée, a fait ses preuves à titre prophylactique dans plusieurs études, et selon mon expérience personnelle. Un article de Melchart et al. dans la revue «Cephalalgia» 1999 résume plusieurs études cliniques randomisées et quasi randomisées, dans lesquelles le traitement par acupuncture a été comparé à d'autres formes de traitement [6]. Les auteurs en ont tiré la conclusion que l'acupuncture a bien sa place dans le traitement des céphalées, mais que de nouvelles études plus pointues et à plus grande échelle étaient nécessaires à cet égard. Une étude de la Ruhruniversität Bochum publiée le 16 nov. 2005 dans la presse allemande et qui a porté sur 1369 patients souffrant de céphalées chroniques de type tensionnel ou de migraine, a montré un résultat très positif de l'acupuncture. Ces patients ont été répartis en trois groupes: un groupe a subi une acupuncture selon les règles de la médecine chinoise traditionnelle (acupuncture verum), le deuxième groupe une acupuncture placebo à des points non classiques et le troisième un traitement standard par médicaments.

Tous les patients traités par acupuncture ont été plus satisfaits de leur traitement que ceux ayant reçu des médicaments. Mais il n'y a eu aucune différence significative d'efficacité entre les patients du groupe acupuncture verum et ceux du groupe placebo. Ces chercheurs en ont conclu que l'effet de l'acupuncture n'est qu'un effet dit placebo. Toutefois, six mois après la fin du traitement, l'acupuncture avait encore des effets au moins équivalents à ceux d'une prise continue de médicaments.

Les techniques de relaxation telles que la relaxation musculaire selon Jacobson, le training autogène, le tai chi, le yoga, etc. se sont également avérées efficaces, mais uniquement si pratiquées régulièrement.

Mon expérience m'a montré que la psychothérapie est souvent aussi efficace. La relation entre mécanismes psychiques et migraine est un point de discussion toujours d'actualité. De nombreux patients refusent les traitements psychologiques, car les termes «psychologie», «psychiatrie» et «psychothérapie» éveillent des associations négatives. Le patient doit donc être informé du fait que la migraine est une maladie somatique, c'est vrai, mais qu'elle peut être déclenchée ou multipliée par des facteurs psychiques, dont le stress surtout. Si le patient reçoit des concepts lui permettant d'agir à titre préventif sur le déclenchement de ses crises migraineuses, sa situation en sera certainement améliorée.

Le stress et un mode de vie irrégulier sont d'importants facteurs de déclenchement des crises. Le patient a donc besoin d'une technique défensive pour maîtriser les situations stressantes courantes. La première étape de l'entraînement à la maîtrise du stress est son analyse. Avec le thérapeute, le patient fait une liste de situations stressantes et les classe par ordre d'importance. Au cours de la deuxième étape, le patient apprend les techniques comportementales ad hoc. Une autre option thérapeutique est l'entraînement à renforcer la confiance en soi, dans lequel le patient doit être en mesure de défendre ses droits et d'exprimer ses pensées, ses sentiments et ses opinions. Ce sont surtout les jeunes qui bénéficient de l'entraînement à la maîtrise du stress et du renforcement de la confiance en soi. Les réactions au stress peuvent être très rapidement corrigées par un comportement adéquat dans les situations stressantes et anxiogènes. L'expérience montre que les effets d'un apprentissage sont plus difficiles à atteindre chez les personnes plus âgées. Il y a de très nombreuses études bien contrôlées sur l'efficacité des techniques thérapeutiques psychologiques.

Dans l'hypnose, ce sont tout d'abord les techniques d'autohypnose qui sont enseignées, dans le but de briser le cercle vicieux tension-douleur-tension. Des suggestions positives peuvent en outre modifier le comportement et atténuer de ce fait les céphalées. Un entraînement régulier

à l'endurance peut être recommandé pour la prophylaxie antimigraineuse. Une étude prospective de Köseoglu et al. chez 40 patients a été publiée dans «Cephalalgia» 2003 [7]. Tous les patients ont d'abord cessé de prendre leurs médicaments prophylactiques. Six semaines plus tard, ils ont commencé un programme d'entraînement à l'endurance à raison de 30 minutes trois fois par semaine au moins. La durée d'observation a été de six semaines. La fréquence des crises migraineuses a diminué de moitié, l'intensité des douleurs d'un tiers et la durée mensuelle des céphalées de moitié.

Toutes nouvelles connaissances et perspectives

S'il est vrai que la migraine est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral chez les jeunes femmes, cela n'est valable que pour les accidents ischémiques, en non pour les hémorragies. Le risque est accru s'il y a une aura et en plus d'autres facteurs de risque vasculaire, tels qu'hypertension, nicotine et contraceptifs oraux. Le risque est également accru chez les femmes ayant des crises prolongées et fréquentes. Mais le nombre absolu des ictus chez les migraineuses reste très faible [8].

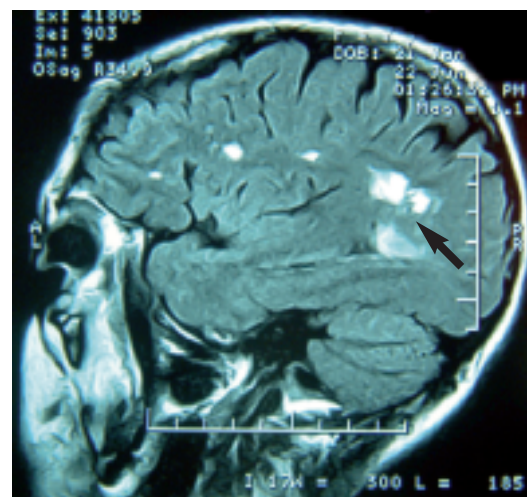
Des études très récentes ont montré qu'une crise migraineuse peut avoir d'autres conséquences que les douleurs aiguës, à savoir des modifications structurelles du cerveau [9]. Il peut y avoir un infarctus asymptomatique dans le territoire vasculaire postérieur et, chez les femmes, des lésions de la substance blanche (fig. 1, 2). Les conséquences à long terme ne sont pas encore précisées, et surtout on ne sait pas si la migraine augmente la vulnérabilité du cerveau à des lésions ultérieures. L'importance de ces lésions subcliniques n'est également pas encore précisée. Nul ne sait de même s'il y a une rela-

tion entre une démence et les lésions structurelles décrites, et cela devrait faire l'objet de nouvelles études. Tout le monde n'est donc pas d'accord sur le fait que les patientes ayant de telles lésions structurelles devraient ou non bénéficier d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire et en tout cas d'un traitement de base de la migraine à long terme.

L'expérience clinique montre en outre que la migraine peut progresser en intensité et devenir chronique. La question se pose donc de savoir si la migraine est une pathologie progressive. Les facteurs de risque d'une telle évolution sont des crises fréquentes, l'obésité, la surconsommation de médicaments, le stress et le ronflement avec apnées du sommeil et insomnies. Les patients ayant 10-15 crises migraineuses par mois ont 25 fois plus de chances de présenter une progression de leur migraine que ceux ayant moins de 10 crises. Il y a un très grand nombre de co-morbidités associées à la migraine. Les plus connues sont la dépression endogène, les troubles anxieux et les crises de panique.

Très récemment, une relation a été évoquée entre un foramen ovale perméable, des accidents vasculaires cérébraux et la migraine. Une telle relation de cause à effet a été postulée après qu'une fermeture chirurgicale de cette «communication» interauriculaire ait amélioré la migraine. Selon le Prof. H.C. Diener, ces travaux ont négligé le fait que tous les patients étaient traités par Aspirine®, connue pour avoir un effet antimigraineux prophylactique.

Le CGRP joue un rôle important dans la physiopathologie de la migraine. Goadsby a pu démontrer que dans le sang de la veine jugulaire, la concentration de CGRP était augmentée pendant les crises migraineuses [10]. La Maison Boehringer Ingelheim met au point un antagoniste sélectif du CGRP (BIBN 4096 BS) qui a montré une proportion de réponse de 65,5% par rapport au placebo. Cette substance ne peut encore être



Figures 1 et 2

Zones hyperdenses rondes à ovalaires au niveau sous-cortical sur les clichés pondérés en T₂.

administrée qu'i.v. et dans le cadre d'études chez des patients migraineux. Ce médicament n'a aucun effet vasoconstricteur et pourrait être utilisé chez des patients qui ne doivent pas prendre de triptans en raison de pathologies vasculaires, ou qui n'y répondent pas.

Retenons pour résumer que les très nombreuses options thérapeutiques permettent de trouver pour chaque patient une voie praticable qui lui est adaptée individuellement. Le patient peut et doit participer activement aux réflexions thérapeutiques, en sachant qu'il ne doit attendre aucune guérison ni disparition totale de ses crises, mais qu'il peut par contre compter sur un accom-

pagnement et un soutien de la part de son médecin traitant, et sur une fréquence des crises la plus basse possible et un traitement efficace de ses crises.

Remerciements

Un cordial merci au Dr Peter Sandor, Directeur de la division céphalée & douleur, Service de Neurologie, Hôpital Universitaire Zurich, et au Dr Ulrich Buser, FMH Médecine interne, qui ont bien voulu lire mon manuscrit et me faire part de leurs critiques et suggestions.

Références

- 1 Olesen J, Bousser MG, Diener HC et al. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1–160.
- 2 Marcus DA, et al. A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia* 1997;17:855–62.
- 3 Burstein, et al. Defeating migraine pain with triptans: a race against development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004;55:27–36.
- 4 Stephen D, Silberstein. Preventive treatment of headaches. *Current opinion in Neurology* 2005;18:289–92.
- 5 Gendolla A, et al. Migräne-Kosten und Erfolg nicht-medikamentöser Therapieverfahren. *Der Schmerz* 1999;13:196–200.
- 6 Melchart D, et al. Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *Cephalalgia* 1999;19:779–85.
- 7 Köseoglu E, et al. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 2003;23:972–6.
- 8 Diener HC, et al. Neues bei Kopfschmerzen 2004. *Aktuelle Neurologie* 2004;31:425–34.
- 9 Diener HC, et al. Migraine as a risk factor for white matter lesions, silent infarctions and ischemic stroke: the potential mechanisms and therapeutic implications. *Headache Currents* 2005;2:53–7.
- 10 Peter J. Goadsby. New targets in the acute treatment of headache. *Curr Opin Neurol* 2005;18:283–6.

Correspondance:
Dr Irène Barone-Kaganas
Arztpraxis
Hirschgässlein 21
CH-4051 Basel
ibarone@greenmail.ch